

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

Convegno

**Network Italiano Promozione Acido Folico  
per la Prevenzione Primaria  
dei Difetti Congeniti**

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 17 ottobre 2008

**RIASSUNTI**

A cura di  
Domenica Taruscio e Pietro Carbone  
*Centro Nazionale Malattie Rare*

ISSN 0393-5620  
**ISTISAN Congressi**  
**08/C9**

Istituto Superiore di Sanità

**Convegno annuale. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 ottobre 2008. Riassunti.**

A cura di Domenica Taruscio e Pietro Carbone

2008, vii, 50 p. ISTISAN Congressi 08/C9

Le attività di promozione della salute e prevenzione sostenute dal "Network Italiano Acido Folico" a partire dalla sua istituzione (2004) sono una realtà consolidata nel panorama nazionale. La discussione attuale verte su come potenziare le azioni per la diffusione della supplementazione periconcezionale, nonché sulle possibili strategie integrative, quali l'educazione alimentare e la fortificazione generalizzata o facoltativa. Le principali tematiche affrontate nel corso del Convegno di quest'anno fanno riferimento diretto al dibattito scientifico internazionale sul rapporto rischio-beneficio degli interventi di prevenzione dei difetti congeniti mediante Acido Folico. Gli argomenti della discussione europea ed internazionale vengono trasposti alla specifica realtà italiana, ove il Network sostiene ed integra numerose iniziative per ridurre il rischio di malformazioni congenite e per tutelare nel suo insieme il percorso nascita.

*Parole chiave:* Acido Folico, Malformazioni congenite, Salute materno-infantile, Prevenzione, Rischio-beneficio

Istituto Superiore di Sanità

**Annual Meeting. Italian Network for the Promotion of Folic Acid and Prevention of Congenital Defects. Istituto Superiore di Sanità. Rome, October 17, 2008. Abstract book.**

Edited by Domenica Taruscio e Pietro Carbone

2008, vii, 50 p. ISTISAN Congressi 08/C9 (in Italian and in English)

In Italy health promotion and prevention of congenital malformations preventable by an adequate intake of Folic Acid (FA) are consolidated activities, due to the coordination and support by the Italian FA Network, established since April 2004. The current debate pivots on how to potentiate actions towards periconceptional supplementation, as well as on possible complementary strategies, such as nutritional education as well as generalized or facultative fortification. The principal issues discussed in this meeting relate to the risk-benefit analysis of prevention approaches using FA. The international and European discussion is translated into the Italian context, where several projects are carried out with Network's support and co-ordination. As well as research, such projects include training of health professionals, empowerment of women at reproductive age toward the use of FA and building-up FA supplementation into the broader frame of mother-child health promotion.

*Key words:* Folic Acid, Congenital malformations, Mother-child health, Prevention, Risk-benefit

*Responsabile scientifico:* Domenica Taruscio

*Comitato scientifico:* Domenica Taruscio, Fabrizio Bianchi, Elisa Calzolari, Alberto Mantovani, Stefania Ruggeri, Giuseppe Ugolini

Per informazioni su questo documento scrivere a: [domenica.taruscio@iss.it](mailto:domenica.taruscio@iss.it)

Il Rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

---

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.

© 2008 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

## INDICE

<b>Programma</b> .....	iii
<b>Note per la consultazione</b> .....	vii
<b>Prima Sessione</b>	
Prospettive europee sull'Acido Folico .....	1
<b>Seconda Sessione</b>	
Aspetti multidisciplinari della ricerca sull'Acido Folico .....	7
<b>Terza Sessione</b>	
Prevenzione e sorveglianza .....	17
<b>Sessione Poster</b>	
Presentazione in plenaria delle novità scientifiche più rilevanti emerse dai poster esposti .....	29
<b>Indice degli autori</b> .....	49



## PROGRAMMA

### Venerdì 17 ottobre 2008

- 8.30 Registrazione dei partecipanti  
9.00 Saluto di Benvenuto  
**Enrico Garaci**  
Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

### Prima Sessione

#### PROSPETTIVE EUROPEE SULL'ACIDO FOLICO

*Moderatori: Agostino Macrì, Romano Marabelli*

- 9.15 *Network Italiano Promozione Acido Folico: aggiornamento*  
**Domenica Taruscio**
- 9.30 *The EFSA Working group on Folic Acid*  
**Leif Busk**
- 10.00 *Analysis of risks and benefits of fortification of food with Folic Acid*  
**John M. Scott**
- 10.30 *La fortificazione della farina con Acido Folico per prevenire i Difetti del Tubo Neurale (DTN)*  
**Pierre Mertens, Hilde de Keyser**
- 10.45 *Eccesso di Acido Folico: quale evidenza di rischi per la salute?*  
**Alberto Mantovani, Francesca Baldi**
- 11.00 Discussione  
11.15 Intervallo

### Seconda sessione

#### ASPETTI MULTIDISCIPLINARI DELLA RICERCA SULL'ACIDO FOLICO

*Moderatori: Elisa Calzolari, Anna Maria Castellazzi*

- 11.30 *Ecogenetica dell'Acido Folico nelle schisi orofacciali non-sindromiche: l'efficacia della integrazione con Acido Folico in gravidanza dipende dal profilo genetico della madre*  
**Carlotta Baluardo, Melissa Ferrian, Martina Bottoni, Giovanna Garattini, Roberto Brusati, Elisa Calzolari, Andrea Franchella, Maurizio Accordi, Michele Rubini**

- 11.45 *Spina Bifida e genetica: risultati preliminari di una ricerca*  
**Tiziana Redaelli, Laura Colombo, Rachele Ratti, Maria Pia Pisoni, Maria Cristina Patrosso, Alessandro Marocchi, Silvana Penco, Paolo Gelli, Maria Pia Onofri**
- 12.00 *I cereali come fonte di folati nella dieta italiana: il futuro è nella fortificazione?*  
**Stefania Ruggeri, Altero Aguzzi**
- 12.15 *Il costo sociale ed economico della Spina Bifida in Italia: uno studio di costo della patologia*  
**Maria Cristina Dieci, Giuseppe Walter Vinci, Giorgio Lorenzo Colombo, Mario De Gennaro, Giovanni Mosiello, Maria Paola Pascali, Tiziana Redaelli, Francesca Schioppa, Elena Macrellino, Carmine Del Rossi, Claudia Gatti, Emilio Casolari, Marta Vinci, Sergio Di Matteo**
- 12.30 *4 mg al giorno di Acido Folico e prevenzione delle malformazioni congenite: randomized clinical trial in Veneto grazie ai bandi AIFA per la ricerca indipendente*  
**Renata Bortolus, Pierpaolo Mastroiacovo, Lorenzo Botto, Fabio Parazzini, Daniele Trevisanuto, Giovanni Zanconato, Roberta Joppi, Maria Giardino, Fabrizio Fusco, Generoso Andria, Enrico Ioverno, Franco Marranconi, Associazione Veneta Idrocefalo e Spina Bifida, Annamaria Piusi, Fernando Antonio Compostella**
- 12.45 *NewGeneris: uno studio europeo su esposizione prenatale ad agenti genotossici ed immunotossici e rischio di cancro e patologie immunitarie in età pediatrica*  
**Franco Domenico Merlo, Jos Kleinjans, The NewGeneris Consortium**
- 13.15 Discussione
- 13.30 Intervallo e sessione poster  
*Presenza visione e discussione con i singoli autori dei poster presentati al Workshop*  
**Gianfranco Tarsitani, Pietro Carbone**

### **Terza Sessione**

#### **PREVENZIONE E SORVEGLIANZA**

*Moderatori:* **Fabrizio Bianchi, Michele Grandolfo**

- 14.30 *"Folati: mattoni per la vita!" Un progetto di educazione sanitaria per promuovere l'assunzione di Acido Folico e prevenire i Difetti congeniti del Tubo Neurale*  
**Marco Salvatore, Daniela Pierannunzio, Annalisa Trama, Pietro Carbone, Stefania Ruggeri, Aida Turrini, Giuseppe Ugolini, Claudia Giannelli, Alessia Ferraroni, Ilaria Luzi, Maria Antonietta Serra, Antonella Sanseverino, Amalia Egle Gentile, Marta De Santis, Domenica Iacono, Domenica Taruscio**

- 14.45 *I nutrienti che ci proteggono*  
**Giuseppe Stella, Rosa Ippolito, Maria Antonia Merlino, Virginia Ornella Salerno**
- 15.00 *Progetto folati esperienza del Sian Ausl 3 Catania*  
**Rosanna La Carrubba, Salvatore Cacciola, Virginia Cannizzaro, Paola Valvo, Rosa Lizzio, Leandra Mallo, Maristella Fardella, Elena Alonzo**
- 15.15 *Promozione dell'Acido Folico nelle donne in età fertile con diabete di tipo 1 e 2*  
**Gian Franco Puggioni, Concetta Clausi, Anna Maria Cicalò, Antonio Onorato Succu**
- 15.30 *Registri Malformazioni Congenite della Toscana e dell'Emilia Romagna: aggiornamento sulla sorveglianza dei Difetti del Tubo Neurale*  
**Anna Pierini, Fabrizio Minichilli, Elisa Calzolari, Francesca Rivieri, Domenica Taruscio, Fabrizio Bianchi**
- 15.45 *Spina Bifida in Italia: utilizzo dell'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e confronto con altre fonti di dati*  
**Daniela Pierannunzio, Monica Vichi, Maria Masocco, Domenica Taruscio**
- 16.00 Discussione

### **Sessione Poster**

#### **PRESENTAZIONE IN PLENARIA DELLE NOVITÀ SCIENTIFICHE PIÙ RILEVANTI EMERSE DAI POSTER ESPOSTI**

*Moderatori:* **Gianfranco Tarsitani, Pietro Carbone**

- 16.30 Discussione
- 17.30 Conclusione dei lavori



## **NOTE PER LA CONSULTAZIONE**

Il presente lavoro raccoglie tutti gli abstract corrispondenti alle presentazioni orali e ai poster che sono stati presentati durante il Convegno annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti.

Per comodità di consultazione gli abstract relativi alle presentazioni orali (suddivisi in Prima, Seconda e Terza Sessione) seguono l'ordine previsto nel programma.

Nella Sessione Poster gli abstract sono in ordine alfabetico del primo autore.

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



**Prima Sessione**  
**Prospettive europee sull'Acido Folico**

*Moderatori*  
Agostino Macrì, Romano Marabelli



## THE EFSA WORKING GROUP ON FOLIC ACID

Leif Busk

*Swedish National Food Administration, Uppsala, Sweden*

Supplementation of flour, or other food commodities, with Folic Acid (FA) in order to reduce the incidence of Neural Tube Defects (NTD) has been debated in many Member States (MS) within EU. Studies support the idea that supplementation with FA can indeed reduce the NTD incidence. However, questions have been raised about the safety of FA supplementation. In particular masking of vitamin B12 deficiency among elderly and an increased frequency of twin births has been debated for some time. Recently, an increased risk for cancer has been put forward as an additional risk. Data to support this are difficult to interpret and there is, at present, no common understanding of the risk.

The European Food Safety Agency (EFSA) has not evaluated the risk for cancer due to elevated intakes of FA. COM has, at present, no plans to legislate about mandatory or voluntary fortification of FA. This could cause problems since there is a risk that MS can reach different conclusions when assessing the relation between FA intake and cancer. This could then result in different management decisions on mandatory or voluntary FA fortification within EU and hence cause problems with the free movement of food items in Europe.

The Advisory Forum of EFSA identified this potential problem and suggested a project on Folic Acid within the framework of Scientific Cooperation.

The mandate of the Working Group that has been established is as follows:

- to review current practice in Member States regarding the level of voluntary fortification of foods and categories of foods to which the addition of Folic Acid is allowed and to report on how this is likely to change with the introduction of the new EU regulations;
- to review current guidance on safe upper levels of Folic Acid for all population groups in light of new evidence linking Folic Acid and cancer;
- to review the scientific basis for establishing guidance on the level of voluntary Folic Acid addition to foods and food supplement on the EU market.

The following milestones are anticipated:

- report on current practice in Member States regarding the level of voluntary fortification of foods and categories of foods;
- meeting of experts to review data on potential cancer risks associated with Folic Acid;
- possible request for an opinion to EFSA for risk assessment and cancer.

Results of the work will be presented.

## **ANALYSIS OF RISKS AND BENEFITS OF FORTIFICATION OF FOOD WITH FOLIC ACID**

John M. Scott  
*Trinity College Dublin, Dublin, Ireland*

Prior to fortification with Folic Acid in the US and Canada in 1998, one-third of the population had inadequate folate status, including anaemia. Fortification has eliminated this and probably also reduced stroke, cognitive decline and cancer. It has also halved the rate of NTDs.

These corrections of inadequate status were achieved not by adding one of the seven forms of folate found in nature to the diet but by the addition of the synthetic form of the vitamin, namely Folic Acid. Folic Acid is a pro-vitamin and does not occur in nature. It is converted into the naturally occurring forms in the body during its transit across the gut mucosal wall and in its first pass through the liver primarily to 5-methyltetrahydrofolate (5 Methyl THF). This latter folate is the form in food and almost all of the circulating folate is 5-methyl THF. It is thus the form usually presented to all cells in the body and its uptake and retention by cells is highly regulated. While small amounts of ingested Folic Acid are totally converted to 5-methyl THF, this conversion is easily saturated certainly at levels achieved currently in most heavily fortified foods and in supplements. This results in un-metabolised Folic Acid, appearing in the human circulation and being presented to cells where its uptake and retention by those cells, is not governed by the usual regulatory controls. Such Folic Acid in fact directly enters the folate cycle involved in *de novo* DNA biosynthesis and as such could have an uncontrolled stimulating effect on cell replication. In fact, the cells most able to take up and retain Folic Acid are replicating cells and cancer cells which are actively involved in DNA biosynthesis. The concern is that such Folic Acid presented to pre-existing cancer cells would accelerate their growth. Thus, while increase in folate status achieved by fortification with Folic Acid might have reduced the occurrence of first time cancer, it could increase the growth of pre-existing cancers. One well-conducted study on the recurrence of colon polyps in subjects given a large daily dose of Folic Acid (1.0 mg) for three years found statistical evidence of such acceleration in polyp growth. Such concern behoves public health authorities to limit Folic Acid intake to levels where it has benefit but does not cause un-metabolised which has risks

## **LA FORTIFICAZIONE DELLA FARINA CON ACIDO FOLICO PER PREVENIRE I DIFETTI DEL TUBO NEURALE (DTN)**

Pierre Mertens, Hilde De Keyser

*International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus, Brussels, Belgium*

La Federazione Internazionale (IF) per la Spina Bifida e l'Idrocefalo è l'organizzazione ombrello mondiale, costituita da 34 organizzazioni nazionali e regionali, per la Spina Bifida e l'Idrocefalo.

La missione di IF è di migliorare la qualità di vita delle persone con la Spina Bifida e/o l'Idrocefalo e di incrementare la prevenzione primaria.

Diversi studi hanno dimostrato che l'assunzione in epoca periconcezionale di folati previene l'insorgenza o la ricorrenza di DTN di circa il 70%. Le ultime ricerche dimostrano inoltre che l'Acido Folico, oltre a prevenire le malformazioni congenite, riduce in modo rilevante, in chi lo assume, il rischio di arteriosclerosi, infarto, ictus e tumori.

Alcuni studi hanno evidenziato che l'Acido Folico potrebbe aumentare il rischio di cancro all'intestino ma le evidenze sull'aumento del rischio sono ancora equivoche e richiedono ulteriori ricerche.

L'efficacia dell'Acido Folico è stata confermata da uno studio condotto in Cina che aveva come obiettivo la supplementazione e da interventi di fortificazione alimentare condotti negli Stati Uniti, Canada e Cile. I risultati ottenuti dalla strategia di fortificazione sono risultati incoraggianti e riproducibili in diversi Paesi.

Le Autorità Europee riconoscono l'efficacia dell'Acido Folico nella prevenzione dei DTN ma non hanno ancora attuato misure efficaci di prevenzione.

Molte gravidanze non sono pianificate e le donne, appartenenti a gruppi più vulnerabili della società, sono spesso all'oscuro d'informazioni utili per la propria salute e quella del loro bambino. IF crede che solo con la fortificazione obbligatoria di alcuni alimenti di base (nei paesi europei significa fortificare la farina), sarà possibile ridurre significativamente molte patologie che hanno costi sanitari e sociali elevatissimi.

Per influenzare le Autorità Europee a supportare la fortificazione obbligatoria della farina con Acido Folico, lo scorso anno, IF ha organizzato un Meeting Europeo assieme a FFI (un Network Mondiale di rappresentanti di organizzazioni pubbliche, private e civiche che collabora per far sì che la fortificazione della farina con micronutrienti diventi una pratica standard) e prosegue tuttora l'attività di sensibilizzazione presso le Istituzioni europee.

L'unica via efficace per coprire una intera popolazione è assicurare la disponibilità di alimenti di base fortificati. Questo è certamente un problema che presenta qualche difficoltà ma è una sfida che il sistema sanitario italiano deve affrontare, soprattutto in tema di politiche sanitarie con favorevoli rapporti costi/benefici.

## ECCESSO DI ACIDO FOLICO: QUALE EVIDENZA DI RISCHI PER LA SALUTE?

Alberto Mantovani, Francesca Baldi

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

Le recenti preoccupazioni per i possibili effetti di un'assunzione eccessiva di Acido Folico (AF) hanno portato ad una rivalutazione della prassi di fortificazione generalizzata degli alimenti. Tali rischi, riguardanti sia le interferenze con il metabolismo della vitamina B12 sia la promozione tumorale, vanno caratterizzati dal punto di vista sia qualitativo che quantitativo. Vengono presentati i risultati preliminari di un lavoro nell'ambito dell'*Authority* Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), che ha valutato le evidenze disponibili sulla correlazione fra biomarcatori di assunzione (livelli sierici, plasmatici o eritrocitari di folati) ed effetti avversi dell'AF in popolazioni in cui viene effettuata la fortificazione generalizzata delle farine e da cui sono emerse le seguenti indicazioni:

- i dati di esposizione interna, oltre che limitati, non sono facilmente confrontabili in quanto vengono usati differenti biomarcatori ed unità di misura (ad es., ng/ml o nmol/l);
- una frazione limitata ( $\leq 5\%$ ) di popolazione sopra i 60 anni mostra una correlazione tra bassi livelli di vitamina B12 ed alti livelli di folati;
- per il cancro del colon-retto vi è soprattutto un'evidenza indiretta di effetto protettivo di bassi livelli di folati;
- un recente studio suggerisce una correlazione fra alti livelli di folati ed aumento del rischio di carcinoma mammario (soprattutto post-menopausale);
- gli studi sul cancro alla prostata indicano un rischio associato ad elevati livelli di vitamina B12, ma non di folati;
- non si evidenzia un ruolo protettivo di alti livelli di AF (corrispondenti al quintile o quartile più alto del biomarcatore selezionato) nei confronti dei tumori;
- in generale i dati indicano come gli effetti dell'AF vadano considerati anche in relazione con i livelli di B12.

I livelli di folati nel siero o nel plasma associati con un iniziale incremento di effetti avversi nei soggetti vulnerabili (di mezza età o anziani) sono dell'ordine dei  $\geq 25$  nmol/l. Considerando che tali livelli sono raggiungibili nelle popolazioni in cui si effettua la fortificazione generalizzata degli alimenti, occorre adottare un atteggiamento cautelativo nei confronti di tale prassi, almeno in attesa di ulteriori studi. Per contro, è opportuno sostenere strategie quali la promozione di un'alimentazione corretta e la supplementazione periconcezionale.

*Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto ISS-NIH "Neural tube defects and Folic Acid" e del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM - Ministero della Salute) "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante Acido Folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione".*

**Seconda Sessione**

**Aspetti multidisciplinari della ricerca sull'Acido Folico**

*Moderatori*

Elisa Calzolari, Anna Maria Castellazzi



## **ECOGENETICA DELL'ACIDO FOLICO NELLE SCHISI OROFACCIALI NON-SINDROMICHE: L'EFFICACIA DELLA INTEGRAZIONE CON ACIDO FOLICO IN GRAVIDANZA DIPENDE DAL PROFILO GENETICO DELLA MADRE**

Carlotta Baluardo (a), Melissa Ferrian (a), Martina Bottoni (a), Giovanna Garattini (b), Roberto Brusati (b), Elisa Calzolari (a), Andrea Franchella (c), Maurizio Accordi (d), Michele Rubini (a)

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

*(b) Dipartimento di Chirurgia Maxillo-Facciale, Università degli Studi, Milano*

*(c) Unità di Chirurgia Pediatrica, Ospedale Sant'Anna, Ferrara*

*(d) Centro di Foniatria, Padova*

Il metabolismo dei folati è coinvolto in numerosi aspetti della morfogenesi embrionale, e interessa in particolare lo sviluppo delle componenti istologiche comprendenti cellule derivate dalle creste neurali.

Le schisi orofacciali, comprendenti le labioschisi/labiopalatoschisi (CL/P) e le palatoschisi (CPO) sono le più frequenti malformazioni craniofacciali, con incidenza stimata in circa 1:700 tra i nati vivi. Anche se una parte di esse si manifesta nel contesto di sindromi ereditarie, in prevalenza si presentano come forme isolate, non-sindromiche.

Evidenze epidemiologiche indicano che l'integrazione in gravidanza con Acido Folico (AF) si associa ad una riduzione del rischio di CL/P di circa un terzo, mentre sembra non avere significativa efficacia verso le CPO non-sindromiche.

L'AF viene convertito in folati attraverso un complesso percorso metabolico, il cui bilancio presenta differenze interindividuali che si ritiene siano riconducibili almeno in parte da varianti genetiche comuni.

Applicando il modello basato su triadi genitori-figli affetti, è stato avviato uno studio genetico su una casistica di oltre duecento triadi che sono state analizzate per un ampio pannello di varianti comuni in geni del metabolismo e trasporto dei folati. La somministrazione periconcezionale di AF (da solo o in complessi multivitaminici) è risultata ristretta all'8,6% dei casi, mentre nel 27,6% dei casi l'integrazione con AF è stata iniziata durante la gravidanza.

I risultati di questa indagine evidenziano una associazione tra genotipo materno ed efficacia dell'AF nella prevenzione delle CL/P, con differenze sostanziali a seconda che la somministrazione di AF sia stata applicata nel periodo periconcezionale o cominciata solo dopo l'accertamento della gravidanza.

## **SPINA BIFIDA E GENETICA: RISULTATI PRELIMINARI DI UNA RICERCA**

Tiziana Redaelli (a), Laura Colombo (b), Rachele Ratti (b), Maria Pia Pisoni (c), Maria Cristina Patrosso (b), Alessandro Marocchi (b), Silvana Penco (b), Paolo Gelli (a), Maria Pia Onofri (a)

(a) *Centro Spina Bifida, Unità Spinale Unipolare, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano*

(b) *Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano*

(c) *Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano*

Si ritiene che la genesi delle varie malformazioni conosciute sotto il nome di Difetti del Tubo Neurale (DTN) riconosce una genesi multifattoriale cui partecipano fattori genetici e ambientali.

È nota l'importanza della supplementazione con Acido Folico in epoca prepericoncezionale per ridurre del 75% l'incidenza di DTN, ma il meccanismo attraverso il quale si esplica il benefico effetto dei folati non è completamente conosciuto. Del pari non è chiaro come anomalie del metabolismo dei folati possano causare malformazioni embrionali. Si sa che l'Acido Folico interviene nel metabolismo dell'omocisteina, che ha un ruolo chiave nella sintesi degli acidi nucleici, rappresentando un punto d'incrocio di varie vie metaboliche quali la rimetilazione della metionina e la transulfurazione. Un blocco ad uno di questi livelli può causare accumulo di omocisteina, che può essere dovuto anche a cause dietetiche con basso livello di folati.

In queste vie metaboliche sono coinvolti diversi enzimi.

Da un punto di vista genetico sono state studiate le mutazioni della metilene-tetraidrossidimetilglutamil metiltransferasi (MTHFR), enzima coinvolto in uno dei punti chiave del ciclo dell'omocisteina. Il gene della MTHFR è situato sul cromosoma 1 in posizione p36.3 e consiste di 11 esoni. Sono state descritte 14 mutazioni rare nel gene MTHFR, associate con deficit enzimatici ed omocistinuria. La variante più nota e comune si trova a livello dell'esone 4 e consiste nella sostituzione aminoacidica di alanina con valina nella posizione 223 (C677T), ne risulta una variante termolabile dell'enzima con ridotta attività catalitica a 37°C o più. Un altro comune polimorfismo genetico dell'MTHFR è una variazione a carico dell'esone 7, che consiste in una sostituzione a livello del nucleotide 1298 di una adenina con una citosina che si traduce a livello proteico in una sostituzione di un glutammato con una alanina. Questa mutazione riduce l'attività dell'enzima anche se in misura minore rispetto alla precedente.

Abbiamo analizzato a livello preliminare 20 coppie di genitori di bambini con Spina Bifida; in tutti i soggetti è stata effettuata genotipizzazione delle 2 varianti dell'MTHFR e sono state valutate le combinazioni genotipiche derivanti. Tutti i soggetti analizzati hanno mostrato l'assenza di un genotipo normale a carico di entrambe le variabili analizzate, tuttavia l'esiguità del numero di campioni non permette di fare una valutazione statisticamente significativa. Stiamo aumentando il numero dei casi da analizzare a livello genotipico da valutare unitamente alle variabili cliniche presenti nei bambini affetti.

## I CEREALI COME FONTE DI FOLATI NELLA DIETA ITALIANA: IL FUTURO È NELLA FORTIFICAZIONE?

Stefania Ruggeri, Altero Aguzzi

*Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, INRAN, Roma*

La strategia della fortificazione obbligatoria con Acido Folico delle farine di frumento è da alcuni anni oggetto di discussione da parte della comunità scientifica.

I risultati positivi ottenuti dalla fortificazione negli Stati Uniti e in Canada sulla riduzione dell'incidenza dei Difetti del Tubo Neurale, ha portato circa trentanove paesi ad intraprendere tale strategia. Molti di questi paesi appartengono all'area dell'America Latina e risentono quindi delle scelte politiche degli Stati Uniti, d'America, gli altri sono per lo più paesi del continente africano in cui i gravi problemi di malnutrizione hanno spinto i governi verso tale indirizzo.

Recentemente l'Europa, che aveva mostrato fino a pochi anni fa una forte inerzia culturale e politica alla fortificazione obbligatoria, sta discutendo sul tema. L'Irlanda ha aperto alla *mandatory fortification* e per quanto riguarda il Regno Unito forse la decisione sta per essere presa.

La fortificazione obbligatoria sta quindi "sbarcando" in Europa ed il dibattito sta iniziando anche in Italia.

I cereali, *staple food*, vengono ovviamente utilizzati dalla maggior parte dei paesi come base per la fortificazione e nell'ottica di una valutazione dell'appropriatezza della fortificazione all'interno della realtà italiana è necessaria una conoscenza dei contenuti in folati dei cereali presenti sul mercato italiano, oltre che dei loro livelli di assunzione. Infatti sebbene i cereali rappresentino una delle principali fonti di folati nella nostra dieta, scarsi o quasi del tutto assenti sono i dati relativi al contenuto e alle forme dei folati dei prodotti presenti nel nostro paese.

Inoltre i prodotti cerealicoli sono in continua evoluzione in quanto l'industria propone costantemente nuovi formulati (es. funzionali, nutraceutici, fortificati) per rispondere alle crescenti e diversificate esigenze dei consumatori.

La ricerca ha avuto come obiettivo quello di produrre dati aggiornati sul contenuto in folati di cerealicoli più ampiamente consumati in Italia: raffinati, integrali, biologici e fortificati con Acido Folico.

È stata infine valutata la percentuale di copertura dell'RDA (*Recommended Dietary Allowances*) giornaliero per i folati fornita dai diversi prodotti cerealicoli in studio, per evidenziare le potenzialità di questi prodotti come fonti di folati e promuovere maggiormente il consumo di alcuni di essi.

L'acquisizione di specifiche conoscenze sui folati naturalmente presenti nei prodotti cerealicoli non solo potrà promuovere il consumo degli alimenti più ricchi in folati ma potrà essere utile come base per lo sviluppo di nuovi prodotti. L'utilizzo di appropriate tecnologie e biotecnologie permetterà di formulare nuovi alimenti naturalmente arricchiti in folati come valida alternativa alla diffusione e al consumo degli alimenti fortificati con folati di sintesi o estratti per via chimica.

## **IL COSTO SOCIALE ED ECONOMICO DELLA SPINA BIFIDA IN ITALIA: UNO STUDIO DI COSTO DELLA PATOLOGIA**

Maria Cristina Dieci (a), Giuseppe Walter Vinci (b), Giorgio Lorenzo Colombo (c), Mario De Gennaro (d), Giovanni Mosiello (d), Maria Paola Pascali (d), Tiziana Redaelli (e), Francesca Schioppa (e), Elena Macrellino (e), Carmine Del Rossi (f), Claudia Gatti (f), Emilio Casolari (f), Marta Vinci (g), Sergio Di Matteo (g)

(a) *Associazione Spina Bifida Italia, ASBI Onlus, Parma*

(b) *Università degli Studi, Milano*

(c) *Università degli Studi, Pavia*

(d) *Centro Spina Bifida, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

(e) *Centro Spina Bifida, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano*

(f) *Centro Spina Bifida, Ospedale di Parma, Parma*

(g) *Studi Analisi Valutazioni Economiche, SAVE, Milano*

I costi economici della Spina Bifida e della sua prevenzione con Acido Folico non sono stati mai stimati in Italia; la conoscenza del peso economico-sociale della Spina Bifida può stimolare la programmazione di interventi sanitari finalizzati alla prevenzione della patologia stessa o al potenziamento dei servizi e/o trattamenti preposti al suo trattamento. Obiettivo primario del presente progetto è quello di identificare l'utilizzo delle risorse e i *cost drivers*, in particolare valutare i costi diretti (es. interventi chirurgici, ricoveri ospedalieri, interventi riabilitativi e di prevenzione terziaria, assegni per la disabilità conseguente) ed indiretti (es.: variazione o diminuzione della produttività dei genitori per l'assistenza; variazione o diminuzione della produttività del soggetto affetto) associati alla Spina Bifida. Obiettivi secondari sono: i) l'identificazione di percorsi terapeutici relativi alla diagnosi e al trattamento di tale malformazione e delle sue complicanze; ii) l'indicazioni sui diversi componenti di costo a carico del SSN e della società per la gestione di tale tipologia di pazienti; iii) la raccolta di dati di costo, laddove possibile, nei 12 mesi precedenti l'arruolamento.

Si tratta di uno studio italiano osservazionale, retrospettivo e multicentrico.

Nello studio verranno indagati i costi affrontati dai pazienti con Spina Bifida e dalle loro famiglie attraverso la raccolta di dati di costo relativi ai 12 mesi precedenti la visita di arruolamento (T0) e successivamente al T3 (tre mesi dopo la visita T0±20 giorni). Lo studio è in corso condotto in tre centri Spina Bifida in Italia (Milano, Parma, Roma) che stanno arruolando progressivamente 120 pazienti valutabili.

Criteri di inclusione: deficit motorio *walking*, *walking* con ortesi semplici, *walking* con ortesi complesse, *non walking*;

Criteri di esclusione: pazienti con tipo di lesione a livello dorsale fino a D5/D6; pazienti con Spina Bifida aperta con comorbidità importante.

Il termine della raccolta dati del *follow-up* è previsto per agosto 2008. Sono pertanto attualmente in corso le elaborazioni dei dati rilevati al T0.

Sono pervenuti attualmente i dati delle visite al T0 di 88 pazienti valutabili, equamente divisi tra maschi e femmine, età media di 12 anni ( $\pm 8$ ), 74% con Spina Bifida aperta, 33% *walking* e 30% *walking* con ortesi semplici.

La quasi totalità del campione ha effettuato visite in equipe e l'88% specialistiche (88% urologo, 61% fisiatra), solo il 47% è ricorso al Medico di Medicina Generale. L'88% ha subito interventi neurochirurgici nel corso del primo anno di vita.

Dal punto di vista degli esami sostenuti i più numerosi sono: esami urine 86%, urinocoltura 80%, esami videourodinamici 82%. Nel corso del periodo di arruolamento si è riscontrata una forte componente legata alle risorse ospedaliere; le terapie farmacologiche sono assunte in maniera continuativa e per lo più a carico del paziente (es. ditropan), i presidi più utilizzati sono cateteri, pannolini, set lavaggio intestinale a pressione.

Le prospettive utilizzate nell'analisi economica definitiva saranno quelle della Società, del SSN e del paziente. I costi economici della Spina Bifida (e dei Difetti del Tubo Neurale in generale) e della sua prevenzione con Acido Folico non sono stati mai stimati in Italia. Anche negli altri paesi Europei o nel Nord America, tale valutazione è carente.

Gli studi di costo della malattia (*Cost-of-Illness*, COI) hanno come obiettivo la quantificazione del costo di una patologia o di un evento clinico; questa valutazione è pertanto di estrema importanza per poter valutare il costo-beneficio della attuale supplementazione a base di Acido Folico, e il costo-beneficio di una eventuale fortificazione alimentare.

## **4 MG AL GIORNO DI ACIDO FOLICO E PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL IN VENETO GRAZIE AI BANDI AIFA PER LA RICERCA INDIPENDENTE**

Renata Bortolus (a,b), Pierpaolo Mastroiacovo (c), Lorenzo Botto (d), Fabio Parazzini (e), Daniele Trevisanuto (f), Giovanni Zanconato (g), Roberta Joppi (h), Maria Giardino (i), Fabrizio Fusco (l), Generoso Andria (m), Enrico Ioverno (n), Franco Marranconi (o), Associazione Veneta Idrocefalo e Spina Bifida (p), Annamaria Piuissi (b), Fernando Antonio Compostella (q)

*(a) Azienda Ospedaliera, Istituti Ospitalieri di Verona, Verona*

*(b) Dipartimento di Scienze dell'Educazione, Facoltà di Scienze della Formazione, Università degli Studi, Verona*

*(c) Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects, ICBD, Roma*

*(d) Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Utah, USA*

*(e) Prima Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università degli Studi, Milano*

*(f) Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Padova*

*(g) Dipartimento Materno-Infantile e di Biologia-Genetica, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Verona*

*(h) Centro di Riferimento sul Farmaco, Regione Veneto, Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20, Verona*

*(i) Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 4 Alto Vicentino, Thiene, Vicenza*

*(l) Associazione Culturale Pediatri, ACP, Vicenza*

*(m) Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli*

*(n) Società Italiana Medicina Generale, SIMG, Vicenza*

*(o) Società Medico Chirurgica Vicentina, SMCV, Vicenza*

*(p) Associazione Veneta Idrocefalo Spina Bifida, AVISB, Vicenza*

*(q) Agenzia Regionale Socio Sanitaria del Veneto, Venezia*

L'Acido Folico diminuisce il rischio di insorgenza di Difetti del Tubo Neurale. Pressoché tutti gli studi clinici dal 1981 ad oggi riportano una riduzione sia del rischio di occorrenza che di ricorrenza pari ad almeno il 50-70%. Gli studi post fortificazione mostrano un decremento del 10-30%, sollevando di conseguenza anche il problema relativo al dosaggio. La supplementazione periconcezionale potrebbe anche ridurre il rischio di altri difetti congeniti nel loro insieme, riduzione stimabile intorno al 10-20%, tra cui alcuni relativamente comuni come le cardiopatie congenite e le labio+/-palatoschisi, oltre a difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocele e atresia anale.

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

L'ipotesi che l'assunzione di dosaggi più elevati di Acido Folico, rispetto a quelli attualmente raccomandati, riduca ulteriormente l'insorgenza di Difetti del Tubo Neurale e di altre malformazioni congenite rappresenta dunque il razionale principale dello studio.

Gli obiettivi dello studio sono stati suddivisi in primari e secondari.

Obiettivi primari: i) valutazione della frequenza di comparsa delle malformazioni congenite nei bracci di trattamento; ii) attivazione di uno studio pilota di fattibilità e promozione di una metanalisi prospettica internazionale; iii) promozione del *counseling* preconcezionale nelle donne/coppie in età fertile.

Obiettivi secondari: i) valutazione della frequenza di comparsa di gravidanze gemellari; ii) aborto spontaneo; iii) ritardo di crescita intrauterina, pre-eclampsia e distacco di placenta nei bracci di trattamento.

La metodologia dello studio segue le fasi indicate di seguito.

Trial clinico controllato randomizzato in doppio cieco: i) categorie di pazienti eleggibili: donne in età fertile che programmano una gravidanza; ii) numero di pazienti da randomizzare: 5.000 donne nell'arco di circa tre anni.

Al momento della verifica dei criteri di eleggibilità, le pazienti verranno assegnate in modo randomizzato a: i) 0,4 mg al giorno di Acido Folico; ii) 4 mg al giorno di Acido Folico.

Successivamente, le donne in gravidanza entro un anno dalla randomizzazione saranno intervistate per attivare la valutazione dell'*outcome* alla 16<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup> e 40<sup>a</sup> settimana gestazionale. La somministrazione del farmaco sarà interrotta alla 12<sup>a</sup> settimana gestazionale. I nati vivi saranno tenuti in *follow-up* e le loro condizioni di salute saranno valutate ad 1, 3 e 12 mesi di vita.

## **NEWGENERIS: UNO STUDIO EUROPEO SU ESPOSIZIONE PRENATALE AD AGENTI GENOTOSSICI ED IMMUNOTOSSICI E RISCHIO DI CANCRO E PATOLOGIE IMMUNITARIE IN ETÀ PEDIATRICA**

Domenico Franco Merlo (a), Jos Kleinjans (b), The NewGeneris Consortium (c)

(a) *Epidemiologia e Biostatistica, Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

(b) *Department of Health Risk Analysis and Toxicology, University of Maastricht, Maastricht, The Netherlands*

(c) *The NewGeneris Consortium, Maastricht, Netherlands*

"*Children are not little adults*" (i bambini non sono piccoli adulti). Questa affermazione sintetizza il crescente interesse della comunità scientifica del ruolo dell'esposizione prenatale e nei primi anni di vita a fattori ambientali e lo sviluppo di effetti avversi sulla salute.

NewGeneris è un progetto multidisciplinare condotto in Europa e finanziato dalla Commissione Europea in ambito all'area Qualità e Sicurezza degli alimenti del 6° Programma Quadro.

La specifica ipotesi dello studio è che l'esposizione materna a specifiche classi di composti presenti negli alimenti (PAHs, HCAs, nitrosamine, acrilamide, la micotossina deossivalenolo, TCDD-PCB, alcol) risulta nell'esposizione in utero ed in eventi molecolari nel feto che determinano un aumento del rischio di sviluppare patologie immunitarie e neoplastiche in età pediatrica.

Attraverso l'arruolamento di donne in stato di gravidanza identificate in coorti europee madre-figlio, NewGeneris si propone di determinare l'esposizione ai composti studiati mediante la somministrazione di questionari alimentari e la misurazione di biomarcatori di esposizione in campioni di sangue materno e fetale. Sugli stessi campioni vengono misurati marcatori di effetto biologico precoce, di rischio, suscettibilità individuale, e l'espressione genica. La natura multidisciplinare e la necessità di controllare efficacemente la variabilità dei biomarcatori associata a fattori diversi dall'esposizione studiata quali, ad esempio, le procedure di laboratorio e di conservazione dei campioni biologici, procedure operative standard sono state sviluppate e validate attraverso la conduzione di studi pilota.

L'importanza dell'Acido Folico nello sviluppo fetale e l'aumentato fabbisogno durante la gravidanza associati all'evidenza epidemiologica di possibili effetti avversi a breve e lungo termine, l'esistenza di un polimorfismo genetico del metabolismo del folato e l'evidenza di interazioni geni-nutrienti ha richiesto la determinazione del livello eritrocitario di folato per una corretta interpretazione delle relazioni esposizione(i)/effetto(i) studiate.

**Terza Sessione**

**Prevenzione e sorveglianza**

*Moderatori*

Fabrizio Bianchi, Michele Grandolfo



## **"FOLATI: MATTONI PER LA VITA!" UN PROGETTO DI EDUCAZIONE SANITARIA PER PROMUOVERE L'ASSUNZIONE DI ACIDO FOLICO E PREVENIRE I DIFETTI CONGENITI DEL TUBO NEURALE**

Marco Salvatore (a), Daniela Pierannunzio (a), Annalisa Trama (a), Pietro Carbone (a), Stefania Ruggeri (b), Aida Turrini (b), Giuseppe Ugolini (c), Claudia Giannelli (a), Alessia Ferraroni (a), Ilaria Luzi (a), Maria Antonietta Serra (a), Antonella Sanseverino (a), Amalia Egle Gentile (a), Marta De Santis (a), Domenica Iacono (a), Domenica Taruscio (a)

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

(b) *Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, INRAN, Roma*

(c) *Rete Nazionale dei Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, SIANET, ASL Roma C, Roma*

Il progetto "Folati: mattoni per la vita!" è basato sulla collaborazione fra il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN), i Servizi Igiene degli Alimenti e della Nutrizione Rete Nazionale Integrata (SIANET) e le scuole medie superiori.

Il progetto mira ad aumentare le conoscenze degli adolescenti sull'importanza dell'Acido Folico nella prevenzione di alcune malformazioni congenite (in particolare quelle a carico del Tubo Neurale) e ad indagare le loro abitudini alimentari rispetto alla assunzione di alimenti ricchi di folati.

La metodologia utilizzata consiste nell'utilizzo di un approccio di tipo didattico integrato in cui i processi di insegnamento/apprendimento di tipo dialogico si alternano a situazioni di apprendimento di natura pratica.

Gli strumenti utilizzati sono rappresentati da locandine e poster elaborati, nell'ambito delle attività svolte nel Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti, dal CNMR.

La valutazione delle informazioni prima e dopo l'intervento nelle classi avviene attraverso specifici questionari relativi a stili di vita e abitudini alimentari, conoscenze sull'Acido Folico (pre e post intervento) e gradimento delle attività svolte.

Sulla base della positiva esperienza del primo anno di attività (2006-2007) svolta in due scuole romane in cui si era verificato un aumento della media di risposte esatte dal *pre-test* al *post test* (0,94 vs 4,09;  $P < 0,005$ ), abbiamo esteso la partecipazione al progetto anche ad altre scuole italiane.

In particolare quest'anno abbiamo inviato i questionari a 10 scuole: uno a Bassano del Grappa, uno a Roma, uno ad Enna e sette a Catania. Abbiamo raccolto 1.181 questionari pre intervento ed altrettanti post-intervento.

In questo lavoro presenteremo i risultati ottenuti in questo secondo anno di attività al fine di confermare l'importanza dell'educazione attiva nelle scuole nell'obiettivo di un aumento delle conoscenze in merito agli argomenti trattati.

I risultati sin qui ottenuti ci hanno incoraggiato ad invitare altre scuole superiori a partecipare alle attività e a darne diffusione anche attraverso l'impiego di siti internet specifici (ad esempio: [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr); [www.benesserestudente.it](http://www.benesserestudente.it)).

*Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto ISS-NIH "Neural tube defects and Folic Acid" e del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM - Ministero della Salute) "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante Acido Folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione".*

## I NUTRIENTI CHE CI PROTEGGONO

Giuseppe Stella (a), Rosa Ippolito (b), Maria Antonia Merlino (b), Virginia Ornella Salerno (b)

(a) *Area Igiene Pubblica, AUSL 4, Enna*

(b) *Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, SIAN, AUSL 4, Enna*

L'alimentazione umana riveste un ruolo importante nella prevenzione o nel determinismo di alcune patologie soprattutto quando si parla di infanzia, anziani, e particolari momenti della vita quali la gravidanza. Durante questo periodo una sana alimentazione determina non solo lo stato di salute della donna (prevenzione dell'anemia, ecc.) ma influisce in maniera significativa sullo sviluppo fetale. È ormai ampiamente dimostrato che una implementazione di folati nella dieta delle gravide fa diminuire in maniera percentualmente valida la comparsa di patologie a carico del Tubo Neurale.

Nell'ambito delle azioni per promuovere la riduzione del rischio di difetti congeniti il SIAN, consapevole che una adeguata informazione fornita ai giovani li stimola a prendere coscienza di determinate problematiche ed eventualmente a cambiare alcuni atteggiamenti o abitudini della loro vita, ha partecipato al "Progetto Acido Folico".

A tale scopo, volendo raggiungere un numero considerevole di giovani, è stato scelto il Liceo Scientifico Statale di Enna che conta circa 590 iscritti.

Ottenuto il consenso del dirigente scolastico sono state concordate le modalità di intervento. Sono state utilizzate tecniche e strumenti propri dell'educazione sanitaria.

La lezione frontale è stata tenuta da un medico ed un biologo del SIAN con l'utilizzo di alcune diapositive da essi approntate.

Gli argomenti trattati sono stati:

- aspetti nutrizionali (quali alimenti contengono folati, frequenza raccomandata di assunzione di detti alimenti, consigli e raccomandazioni sull'alimentazione e sull'importanza di praticare attività fisica e sport);
- raccomandazioni di assunzione di Acido Folico in gravidanza e modalità di assunzione;
- immagini e commenti sullo sviluppo embrionale;
- aspetti delle patologie del Tubo Neurale.

Sono stati effettuati un totale di quattro incontri che hanno coinvolto circa 500 alunni nonché i professori responsabili delle classi.

All'inizio di ogni incontro sono stati somministrati i due questionari previsti dal progetto (indagini sugli stili di vita ed abitudini alimentari e pre-test indagine sulle conoscenze dell'Acido Folico), quindi è stato esposto l'argomento e commentate le diapositive. Dal dibattito scaturito si è ricavata la netta sensazione dell'esigenza da parte dei ragazzi di conoscere e di approfondire le tematiche della prevenzione delle patologie. È stato inoltre richiesto di conoscere l'esito della successiva elaborazione dei questionari somministrati.

Si è quindi proceduto alla somministrazione degli altri due questionari previsti (post-test e valutazione del progetto) ed al ritiro degli stessi.

L'incontro si è concluso con la consegna di due opuscoli informativi.

## **PROGETTO FOLATI ESPERIENZA DEL SIAN AUSL 3 CATANIA**

Rosanna La Carrubba (a), Salvatore Cacciola (b), Virginia Cannizzaro (a), Paola Valvo (b), Rosa Lizzio (a), Leandra Mallo (a), Maristella Fardella (a), Elena Alonzo (a)

(a) *Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, SIAN, AUSL 3, Catania*

(b) *Unità Operativa di Educazione alla Salute, UOESA, AUSL 3, Catania*

Il Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN) della AUSL 3 di Catania ha rivolto il progetto "Folati: mattoni per la vita!", promosso dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN), in collaborazione con il Network dei Servizi Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIANET), a 5 Istituti Superiori e 2 Istituti di Formazione Professionale.

Considerato il numero degli Istituti Scolastici coinvolti nel proporre il progetto, finalizzato a suggerire agli adolescenti una corretta assunzione di folati con la dieta, al fine di prevenire in essi le patologie correlate a carenza di folati, è stato possibile sperimentare l'utilizzo di tre differenti metodologie di approccio con i ragazzi utilizzando in un caso l'approccio frontale, in due la metodica della *Peer-Education* e in quattro la formazione a cascata.

Nello specifico in un Liceo Scientifico il progetto è stato presentato direttamente ai ragazzi dagli operatori SIAN attraverso un incontro di circa 2 ore per classe.

In due Istituti Superiori (Istituto di Istruzione Superiore Statale e Liceo Psico Pedagogico) si è costituita una *équipe* mista di operatori AUSL, del SIAN e della Unità Operativa di Educazione alla Salute (UOESA). L'*équipe* ha formato un gruppo di ragazzi degli istituti, che a loro volta hanno presentato il progetto ai propri compagni utilizzando la metodologia della educazione tra pari, meglio conosciuta come *Peer-Education*.

Infine in quattro Istituti (due Tecnici professionali, un Istituto Tecnico Industriale ed un Istituto di Istruzione Superiore Statale), il progetto è stato presentato dagli operatori SIAN agli insegnanti che, a loro volta, lo hanno realizzato in classe con i propri alunni sfruttando la tecnica della Formazione a cascata.

L'adesione al progetto è stata abbastanza soddisfacente, in quanto i ragazzi hanno mostrato vivo interesse per le tematiche trattate, ed è stato così possibile raccogliere circa 600 questionari. I questionari sono attualmente in fase di elaborazione e si prevede di poter disporre per settembre dei primi risultati per singolo Istituto che verranno comparati tra loro anche in base alle differenti metodologie educative utilizzate.

## PROMOZIONE DELL'ACIDO FOLICO NELLE DONNE IN ETÀ FERTILE CON DIABETE DI TIPO 1 E 2

Gian Franco Puggioni, Concetta Clausi, Anna Maria Cicalò, Antonio Onorato Succu  
*Struttura Complessa di Ostetricia e Ginecologia e Unità Operativa di Diabetologia,  
Azienda Sanitaria, Nuoro*

L'Acido Folico costituisce un elemento nutrizionale essenziale per la prevenzione primaria dei difetti congeniti, in particolare per quanto concerne i Difetti da errata chiusura del Tubo Neurale e le cardiopatie congenite. È noto come il metabolismo dei folati sia determinante nella fisiologia dello sviluppo dell'organismo embrionale entrando a far parte di diversi processi correlati alla crescita e alla differenziazione cellulare.

Nelle donne affette da diabete pregravidico, sia di tipo 1 che di tipo 2, si riscontra, se non si ottiene al momento del concepimento un ottimale controllo metabolico e compenso glicemico, un'aumentata frequenza di abortività spontanea e di malformazioni congenite in particolare quelle precedentemente menzionate. Inoltre nelle stesse pazienti in cui non si dovesse ottenere l'euglicemia in epoche gestazionali più avanzate si potrebbe verificare un'aumentata incidenza di eventi ostetrici sfavorevoli quali morte endouterina, parti prematuri, macrosomia fetale.

Le strutture di Ostetricia/Ginecologia e Diabetologia degli ospedali di Nuoro hanno aderito tra i primi al Network Nazionale per la promozione dell'Acido Folico costituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, consci dell'importanza della diffusione capillare di una cultura nutrizionale adeguata e al fine di sostenere un'autentica prevenzione primaria delle patologie malformative.

Uno studio epidemiologico caso controllo sui fattori di rischio individuali e ambientali di abortività spontanea nella nostra popolazione ha evidenziato una prevalenza inferiore al 2% di donne in età fertile che assumevano l'Acido Folico fin dalla fase preconcezionale. Ci siamo perciò posti l'obiettivo di fornire un adeguato *counselling* preconcezionale ed in preparazione alla gravidanza in cui il consiglio dell'assunzione di Acido Folico alla dose di 400 mcg potesse raggiungere in modo estensivo le future gestanti. Allo stesso tempo si è ritenuto, anche sulla base di evidenze chiare provenienti dalla letteratura, di implementare l'assunzione dell'Acido Folico fino a una dose di 4 mg in tutte quelle donne in età fertile che risultano affette da diabete di tipo 1 o di tipo 2. Non è noto al momento se l'assunzione di Acido Folico fin dall'epoca preconcezionale si associ anche ad un miglioramento dell'equilibrio glicometabolico.

## **REGISTRI MALFORMAZIONI CONGENITE DELLA TOSCANA E DELL'EMILIA ROMAGNA: AGGIORNAMENTO SULLA SORVEGLIANZA DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE**

Anna Pierini (a), Fabrizio Minichilli (a), Elisa Calzolari (b), Francesca Rivieri (b),  
Domenica Taruscio (c), Fabrizio Bianchi (a)

(a) *Sezione di Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari, Istituto di Fisiologia Clinica,  
Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR, Pisa*

(b) *Sezione Genetica Medica, Università Ferrara, Ferrara*

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

Il Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti è una rete coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il cui obiettivo è diffondere le conoscenze riguardo al ruolo dell'Acido Folico (AF) nel ridurre il rischio di malformazioni congenite gravi, in particolare dei Difetti del Tubo Neurale (DTN), promuovendo il suo corretto impiego (raccomandazione della dose e del periodo di assunzione) tra le donne in età fertile che stanno programmando una gravidanza.

Nel 2006 sono stati pubblicati i risultati del progetto ISS "Registro Nazionale Malattie Rare" che ha utilizzato i dati dei registri dei difetti congeniti attivi in Italia (Nord-Est Italia, Emilia Romagna, Toscana, Campania, Sicilia), relativi al periodo 1996-2002, sulle malformazioni che sono o possono essere sensibili all'assunzione di AF (DTN, cardiopatie, schisi orofacciali, atresia/stenosi ano-rettale, onfalocele, difetti in riduzione degli arti e malformazioni urinarie). Per tutte le malformazioni analizzate, ad eccezione delle cardiopatie e delle malformazioni urinarie, era emersa una condizione di omogeneità, sia per i nati che per i casi totali, comprensivi delle Interruzioni di Gravidanza (IVG), che aveva consentito di pervenire a valide stime di prevalenza a livello nazionale, indispensabili anche ai fini di una valutazione dell'impatto dell'utilizzo dell'AF negli anni successivi.

È stato effettuato un aggiornamento dei dati raccolti dai Registri Malformazioni Congenite della Toscana e dell'Emilia Romagna nel periodo 1996-2006 su circa 620.000 nati sorvegliati. I casi comprendono i nati vivi, le morti fetali oltre le 20 settimane di età gestazionale e le IVG con DTN, anencefalia, Spina Bifida ed encefalocele.

Sono state effettuate analisi del *trend* sui dati individuali di ciascun registro e sui dati complessivi rilevati dall'insieme dei due registri.

Sui dati totali non si segnala alcun *trend* statisticamente significativo, mentre sono state individuate condizioni di eterogeneità a causa di andamenti non lineari della prevalenza osservata, dovuti alla presenza di alcuni picchi annuali (per i DTN negli anni 1998, 2000 e 2004, per l'anencefalia nel 1998 e per la Spina Bifida nel 1998 e nel 2004).

Tenendo in debita considerazione la modesta capacità di risoluzione dello strumento osservazionale su un breve periodo, l'assenza di un *trend* decrescente per i DTN non ci permette di ipotizzare un effetto ascrivibile ad azione preventiva secondaria alla campagna di sensibilizzazione seguita all'attivazione del Network Italiano Promozione Acido Folico nel 2004. Presso l'ISS è stato programmato un progetto specifico che comprende tra i vari

obiettivi anche un'attività di sorveglianza da svolgersi in aree selezionate delle regioni coperte dai Registri MC. I risultati conseguiti consentiranno di valutare le dimensioni del fenomeno stabilendo l'impatto delle azioni di prevenzione primaria dell'utilizzo in epoca periconcezionale dell'AF, così come di aggiornare i risultati relativi alle precedenti indagini conoscitive sull'AF.

*Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto ISS-NIH "Neural tube defects and Folic Acid" e del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM - Ministero della Salute) "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante Acido Folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione".*

## **SPINA BIFIDA IN ITALIA: UTILIZZO DELL'ARCHIVIO DELLE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA (SDO) E CONFRONTO CON ALTRE FONTI DI DATI**

Daniela Pierannunzio (a), Monica Vichi (b), Maria Masocco (b), Domenica Taruscio (a)

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

(b) *Ufficio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

In Italia sono attivi alcuni registri di patologia in grado di registrare i casi di malformazioni congenite. Queste strutture operano sostanzialmente su base regionale con l'obiettivo di sorvegliare e migliorare le conoscenze (scientifiche e cliniche) sui difetti congeniti.

In particolare consentono di studiare la prevalenza/incidenza di specifiche patologie congenite e di evidenziare variazioni di queste nello spazio e nel tempo (fluttuazioni a breve termine e a lungo termine o *cluster* geografici).

Attualmente sono attivi il Registro Piemonte, il Registro Lombardia, il Registro ASL Mantova, il Registro Nord Est Italia, il Registro Emilia Romagna, il Registro Toscano Difetti Congeniti, il Registro Campano Difetti Congeniti, il Registro Calabria, l'Indagine Siciliana Malformazioni Congenite.

I registri in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno recentemente avviato (gennaio 2008) una attività collaborativa finalizzata alla costituzione un Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite; del Coordinamento fanno parte anche rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e dell'Ufficio di Statistica dell'ISS.

Il Coordinamento ha avviato la propria attività attraverso tre gruppi di lavoro che stanno approfondendo diverse tematiche: i) *report e data set*; ii) integrazione con altre fonti; iii) classificazione e codifica delle Malformazioni Congenite.

All'interno del gruppo di lavoro sull'integrazione delle fonti è stata selezionata la Spina Bifida come "malformazione tipo" per iniziare ad esplorare la possibilità di confrontare le diverse fonti disponibili per le malformazioni congenite.

A tal fine sono state analizzate le SDO dal 2001-2005, selezionando tutti i ricoveri in cui è presente una diagnosi (principale o secondaria) di Spina Bifida (ICD-9CM 741).

Sono stati individuati circa 9.600 ricoveri con diagnosi di Spina Bifida avvenuti fra il 2001-2005; escludendo i ricoveri ripetuti sono stati individuati i pazienti affetti da tale patologia. Le prime analisi sono state effettuate esclusivamente su i pazienti con data di nascita compresa fra il 01/01/2001 e il 31/12/2005.

Per la quasi totalità di questi pazienti si dispone di un identificativo univoco (Codice Fiscale criptato) che consentirà nel tempo di ricostruirne i percorsi ospedalieri.

Prime elaborazione su questi dati mostrano una prevalenza di Spina Bifida alla nascita in decremento nel quinquennio considerato e una variabilità territoriale che evidenzia valori di prevalenza mediamente più elevati nelle regioni del Sud Italia.

Con l'obiettivo generale di integrare le diverse fonti di dati disponibili sulla Spina Bifida, i dati da SDO verranno posti innanzi tutto a confronto con quelli derivanti dai Registri.

*Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto ISS-NIH "Neural tube defects and Folic Acid" e del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM - Ministero della Salute) "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante Acido Folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione".*



**Sessione Poster**

**Presentazione in plenaria delle novità scientifiche  
più rilevanti emerse dai poster esposti**

*Moderatori*

Gianfranco Tarsitani, Pietro Carbone



## UNA VITAMINA PER UN SORRISO

Emanuela Ardito (a,d), Lisa Misesti (b), Francesca Andrusiani (c), Valentina Basile (d), Andrea Di Francesco (e)

(a) *Chirurgia Maxillo-Facciale, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como*

(b) *Ambulatorio Malformazioni Cranio-Facciali, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como*

(c) *Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

(d) *Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano Bicocca, Monza*

(e) *Unità Operativa di Chirurgia Maxillo-Facciale Pediatrica, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como*

L'Azienda ospedaliera Sant'Anna di Como ha attivato da circa 10 anni un ambulatorio multidisciplinare per il trattamento e la cura dei pazienti affetti da malformazioni cranio-facciali. Il campione più rappresentativo è composto dal paziente affetto da labiopalatoschisi. Il servizio proposto parte, in molti casi, al momento della diagnosi intrauterina e prosegue fino al termine della crescita del paziente.

Si tratta perciò di attenzione complessiva al difetto fisico, sia sotto l'aspetto funzionale che morfologico, e il prendersi cura non è limitato al paziente, ma viene esteso ai genitori ed ai famigliari. Questo approccio globale ci consente di creare l'opportunità di divulgare la cultura della prevenzione alle famiglie e alle persone portatrici di un difetto congenito e a rischio di ricorrenza. L'ambulatorio multidisciplinare di chirurgia malformativa cranio-facciale dell'Azienda Ospedaliera Sant'Anna di Como si avvale delle seguenti figure professionali: chirurgo maxillo-facciale, psicologo, genetista, pediatra, anestesista, otorinolaringoiatra, foniatra-logopedista, dentista-ortodontista e igienista.

Il campione di pazienti affetti da labiopalatoschisi, da noi seguito, è composto da oltre 200 persone di età compresa tra 0 e 42 anni di età. Il campione tra 0 e 8 anni di età costituisce l'85% del campione totale (170). Tutti i pazienti compresi nel campione tra 0-8 anni si sono avvalsi del supporto del suddetto team multidisciplinare.

Il progetto che qui illustriamo prevede un intervento finalizzato alla prevenzione delle malformazioni cranio-facciali, articolato su 3 livelli: confronto diretto tra pediatri e ginecologi, incontro con il genetista e diffusione, a tutte le famiglie afferenti all'ambulatorio, di un volantino informativo sugli effetti e le indicazioni dell'Acido Folico.

In questi anni di lavoro, avvalendoci anche del supporto dello psicologo, abbiamo compreso come alcune informazioni, che vengono fornite per il bene del paziente, possano essere disperse o mal utilizzate se somministrate in modi e in tempi scorretti. Anche questa considerazione avvalorava l'idea che la figura dello psicologo assuma un ruolo di rilevante importanza nella mediazione tra medico e paziente, nella fase preoperatoria, postoperatoria e nel *follow-up*.

Consapevoli dell'importanza di questo approccio multidisciplinare, ci si è affidati alla consulenza dello psicologo nel redigere il protocollo, applicato presso il nostro centro, per la prescrizione dell'Acido Folico nella prevenzione dei difetti della linea mediana. L'avvalersi del metodo psicologico si è rivelato fondamentale per ottenere e migliorare la comunicazione tra famiglie dei bambini affetti da malformazione e chirurgo maxillo-facciale.

## **PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE (DTN): STUDIO PROSPETTICO DI COORTE PER L'OTTIMIZZAZIONE DELLE STRATEGIE PREVENTIVE**

Valeria Capra (a), Patrizia De Marco (a), Elisa Merello (a), Pierangela De Biasio (b), Maria Grazia Calevo (c), Armando Cama (a)

(a) *Unità Operativa di Neurochirurgia, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

(b) *Laboratorio Sperimentale per le Tecniche Prenatali, Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

(c) *Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

L'individuazione di donne a rischio di avere gravidanze affette da DTN, che beneficerebbero di una dose maggiore di Acido Folico (AF), ovvero di 4 mg invece dei 0,4 prescritti per donne non a rischio, è di fondamentale importanza dato che la maggior parte dei casi di DTN insorge in apparente assenza di fattori anamnestici e ambientali scatenanti. L'insorgenza dei DTN in queste donne potrebbe essere dovuta ad una predisposizione genetico-metabolica che, individuata a priori, potrebbe essere compensata da un dosaggio maggiore di AF.

Scopo dello studio è l'elaborazione e la validazione di un algoritmo matematico predittivo del rischio per i DTN basato su caratteristiche cliniche (storia familiare e malattie croniche), biochimiche (biomarcatori del metabolismo del folato/omocisteina), genetiche (varianti polimorfiche in geni del metabolismo del folato/omocisteina) mediante uno studio prospettico di coorte su donne in gravidanza. La determinazione di uno *score* di rischio per i DTN permetterà di raccomandare la dose personalizzata efficace di AF, e di effettuare un *counseling* più adeguato e completo alle coppie che desiderino pianificare una gravidanza.

Lo studio verrà condotto su una popolazione di donne che afferiscono a centri di diagnostica prenatale per eseguire, tra la 12<sup>a</sup>-22<sup>a</sup> settimana di gestazione, i test di *screening* prenatale. Saranno incluse donne tra i 17 e 42 anni con diagnosi di DTN (Spina Bifida aperta, encefalocele, anencefalia, craniorachischisi, esencefalia e acrania) accertata mediante ecografia di secondo livello e una popolazione di donne con diagnosi di gravidanza normale ottenuta mediante reperto ecografico e rese omogenee, rispetto ai casi, per epoca gestazionale.

Le donne che accetteranno di partecipare allo studio firmeranno un consenso informato per gli studi genetici, la determinazione di marcatori biochimici e la raccolta di informazioni mediante compilazione di un questionario. I campioni ematici, debitamente aliquotati e congelati, costituiranno una banca e saranno utilizzati solo al momento in cui si conoscerà l'esito della gravidanza.

Dato che l'incidenza dei DTN in Italia è stimata al più (tenendo conto anche delle interruzioni di gravidanza) intorno a 1:1.000, con circa 400 nuovi casi ogni anno, per reclutare una casistica sufficiente, abbiamo la necessità di coinvolgere altri centri di diagnosi prenatale oltre a quelli liguri.

In questa sede, invitiamo tutti i centri interessati a collaborare alla creazione di una banca dati (anamnestici, genetici e biochimici) che permetta la realizzazione di questo progetto in tempi ragionevoli, al fine di mettere a disposizione, quanto prima, tale modello predittivo nella pratica clinica assistenziale.

## **MESSA A PUNTO DI UNA STRATEGIA PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DEI DIFETTI CONGENITI MEDIANTE ACIDO FOLICO E FOLATI**

Pietro Carbone (a), Yllka Kodra (a), Paolo Salerno (a), Orietta Granata (a), Marco Salvatore (a), Daniela Pierannunzio (a), Annalisa Trama (a), Alfonso Mazzaccara (b), Fausto Mannucci (c), Maria Rita Paolini (d), Stefania Ruggeri (e), Giuseppe Ugolini (f), Domenica Taruscio (a)

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

*(b) Ufficio Relazione Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(c) Servizio Assistenza Territoriale e Integrazione Socio-sanitaria, Regione Marche, Ancona*

*(d) Servizio Salute, Assessorato Tutela della Salute, Regione Marche, Ancona*

*(e) Istituto di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, INRAN, Roma*

*(f) Rete Nazionale dei Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, SIANET, ASL Roma C, Roma*

Gli interventi di prevenzione primaria rappresentano uno strumento di fondamentale importanza nella promozione della salute riproduttiva. Molti di questi interventi si basano su campagne d'informazione e di educazione alla salute finalizzate a rinforzare determinati modelli comportamentali e a correggerne altri.

Nell'ambito della promozione della salute riproduttiva e in particolare della prevenzione di alcune malformazioni congenite, sono da considerarsi di fondamentale importanza tutti quegli interventi rivolti a promuovere assunzioni di adeguate quantità di Acido Folico nel periodo periconcezionale.

A tale proposito il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha avviato un progetto, finanziato dal Ministero della Salute, che si propone di mettere a punto un modello di prevenzione primaria basato su un programma integrato di informazione e formazione professionale mirato sia alla promozione di stili alimentari ad alto contenuto di folati, sia alla conoscenza della corretta prassi di supplementazione con Acido Folico. I destinatari dell'intervento saranno gli operatori sanitari e la popolazione generale, con particolare riferimento alle donne in età fertile.

Gli interventi verranno avviati in 10 aree di altrettante regioni italiane. Le aree selezionate saranno ASL (o suoi distretti sanitari) con una base di popolazione compresa tra 70 e 100 mila abitanti. Tra queste aree è stata selezionata la Regione Marche come area pilota d'intervento per poi replicare tale modello operativo nelle altre aree.

Per ciascuna area d'intervento saranno coinvolti: l'Assessorato Regionale alla Salute, ASL/distretti, Farmacie, Associazioni dei Genitori.

L'ASL avrà un ruolo operativo centrale in tutte le attività previste dal progetto e i Medici di Medicina Generale saranno il braccio operativo per la diffusione attiva dell'informazione sanitaria alla popolazione generale, ed in particolare alle donne in età fertile, attraverso appositi depliant e poster forniti dal CNMR. La campagna informativa verrà inoltre implementata attraverso altri mezzi di comunicazione di massa (sito web della ASL e giornali) e attraverso farmacie e associazioni dei genitori. L'intervento formativo si

realizzerà invece con l'attivazione di un corso di formazione a distanza rivolta a tutti gli operatori sanitari delle aree selezionate. In particolare saranno invitati a partecipare gli operatori sanitari che interagiscono con maggior frequenza con le donne in età fertile (operatori di ginecologia/ostetricia, pediatri, neonatologi).

Attraverso vari indicatori di risultato e di impatto verrà valutata l'efficacia del modello proposto nell'area pilota. Dopo aver apportato eventuali correttivi il modello verrà proposto nelle altre aree di intervento previste dal progetto. Questo permetterà di valutare l'efficacia del modello su grandi numeri e permetterà di valutare l'effettiva trasferibilità in altre realtà nazionali.

*Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto ISS-NIH "Neural tube defects and Folic Acid" e del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM - Ministero della Salute) "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante Acido Folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione".*

## **APPROCCIO CLINICO ALLA DEFINIZIONE DEL RISCHIO DI RICORRENZA DEL DIFETTI DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE**

Pietro Cavalli (a,b), Sara Tedoldi (a), Barbara Riboli (a), Antonina Impeduglia (a,b)

(a) *Servizio di Genetica, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona*

(b) *Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Facoltà di Medicina e Chirurgia,  
Università degli Studi, Brescia*

La classificazione dei Difetti di chiusura del Tubo Neurale (DTN) dovrebbe venire riconsiderata alla luce delle più recenti conoscenze scientifiche ed epidemiologiche. Infatti circa il 70% del DTN sono di tipo isolato, mentre circa nel 30% i DTN si associano ad altre anomalie congenite. Tuttavia, anche se in genere i DTN isolati vengono considerati di tipo multifattoriale, in alcuni di questi casi (sino al 16%) può venire riscontrato un cariotipo patologico.

I DTN associati ad altre anomalie congenite possono dipendere da cause cromosomiche (aneuploidie e riarrangiamenti cromosomici), da cause genetiche (patologie recessive, dominanti, X-L), o inquadrabili in un quadro sindromico. Altre volte invece i DTN sono sporadici e possono essere associati a condizioni metaboliche (diabete, obesità), esposizione a fattori teratogeni (ipertermia, farmaci, infezioni in gravidanza).

La definizione del rischio di ricorrenza dei DTN deve quindi essere basata su di un inquadramento eziopatogenetico, sulla identificazione di tutti i possibili fattori di rischio, nonché di una descrizione fenotipica più accurata possibile (specie in periodo prenatale).

Appaiono pertanto essenziali le seguenti indagini: analisi del fenotipo, anamnesi accurata, ricostruzione del pedigree su almeno tre generazioni, analisi citogenetica della coppia (anche di tipo molecolare), glicemia e curva da carico di glucosio sulla madre. Una volta escluse possibili cause genetiche, metaboliche, teratogene, il DTN può venire considerato di tipo multifattoriale. A questo punto una ulteriore classificazione è basata sulla risposta alla somministrazione di Acido Folico, per cui i DTN multifattoriali sono ulteriormente raggruppati in DTN folato-sensibili e DTN folato-resistenti (OMIM 60163; OMIM 18294). L'analisi di polimorfismi di geni coinvolti nel *pathway* dei folati (MTHFR, RFC1, MTRR, MTHFD1 ed altri) potrebbe venire impiegata per l'accertamento di tale resistenza al trattamento con Acido Folico. Resta da valutarsi il loro valore predittivo, la tipologia di analisi (*single locus*, *multi locus*) e la loro frequenza in gravidanze affette nonostante una corretta supplementazione con Acido Folico. Un problema confondente e da tenere in considerazione è infine la diffusione della profilassi con acido folinico che, oltre a non costituire un uso del farmaco coerente con le indicazioni OMS, introduce un ulteriore elemento di incertezza nella definizione della resistenza (e quindi della sensibilità) all'Acido Folico.

## **LA SETTIMANA NAZIONALE DELLA SPINA BIFIDA DALLA PREVENZIONE ALL'AUTONOMIA (4-12 OTTOBRE)**

Maria Cristina Dieci (a), Antonio Antonellis (b)

(a) Associazione Spina Bifida Italia, ASBI Onlus, Parma

(b) Associazione Italiana Spina Bifida e Idrocefalo Onlus la Strada per l'Arcobaleno, Roma

Associazione Spina Bifida Italia (ASBI Onlus) e La Strada per l'Arcobaleno Onlus, due Associazioni che da anni operano per garantire una migliore qualità di vita alle persone affette da Spina Bifida, promuovono la quinta edizione della Settimana Nazionale della Spina Bifida.

Questa collaborazione nasce dal voler dare a questo momento di informazione e sensibilizzazione una connotazione unica del movimento Spina Bifida, e dalla volontà di essere portavoce dei diritti e dei bisogni delle persone affette da questa grave patologia.

La Spina Bifida, la patologia più frequente tra i Difetti del Tubo Neurale (DTN), non si può guarire ma si può curare, perciò è importante sostenere le famiglie e promuovere una corretta informazione sulla patologia, sulle possibili terapie e forme di prevenzione.

È proprio sulla base di questi presupposti che le due Associazioni, con la collaborazione di Federazione Associazioni Italiane Spina Bifida e Idrocefalo (FAISBI), organizzano dal 4 al 12 ottobre la Settimana Nazionale della Spina Bifida, dalla prevenzione all'autonomia. Si tratta di una Campagna di comunicazione di grande rilievo sociale, attivata con lo scopo di sensibilizzare e informare la classe medica, l'opinione pubblica e i media sulla possibilità di prevenire i DTN attraverso una alimentazione corretta ed equilibrata e l'assunzione di dosi adeguate di Acido Folico in periodo peri-concezionale. La Campagna intende, non solo promuovere la conoscenza e la cura della Spina Bifida ma anche il valore grande della solidarietà nei confronti delle persone affette da questa patologia che hanno diritto, come tutti, di vivere una vita serena.

Il programma della Settimana contempla, ogni anno, convegni e attività a carattere scientifico ma anche numerose iniziative pensate per il grande pubblico, donne in età fertile *in primis*. Il programma prevede:

- una Conferenza stampa a Roma nel corso della quale, saranno resi pubblici i risultati della campagna Noi ci Siamo, della prima ricerca nazionale sul Costo sociale ed economico della Spina Bifida dei dati relativi al Progetto di ricerca per i Difetti del Tubo Neurale condotto dal Laboratorio di consulenza genetica dell'Istituto Gaslini di Genova. Le due Associazioni lanceranno inoltre le sfide che le vedranno impegnate nei prossimi anni a favore delle persone affette da Spina Bifida, in particolare verrà presentato il Registro Nazionale della Spina Bifida, promosso da ASBI;
- il lancio e la promozione di una nuova campagna pubblicitaria rivolta al grande pubblico;
- l'incontro annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti;

- un Convegno nazionale, dove istituzioni, *mass media* e famiglie si confronteranno su tematiche connesse alla qualità della vita delle persone affette da Spina Bifida;
- varie iniziative e manifestazioni sul territorio in collaborazione con le Istituzioni e le Associazioni Spina Bifida Locali;
- l'attivazione di un numero verde;
- un servizio di consulenza online tramite il portale [www.spinabifidaitalia.it](http://www.spinabifidaitalia.it).

## **ELEMENTI IN TRACCIA COME MICRONUTRIENTI E CONTAMINANTI NEGLI ALIMENTI: POSSIBILI ASSOCIAZIONI CON LE MALFORMAZIONI CONGENITE RARE**

Chiara Frazzoli

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

L'alimentazione materna è un fattore critico nella determinazione di uno stato nutrizionale compromesso, insufficiente e/o sbilanciato, dell'embrione e/o del feto, e quindi uno dei fattori che più fortemente possono incidere sull'insorgenza di complicazioni neonatali, incluse le Malformazioni Congenite Rare (MCR). Diversi studi rivelano la plausibilità del ruolo di diete carenti in uno o più Elementi in Traccia (ET) essenziali (Ca, Cu, Fe, Mn, Se e Zn) come fattore significativo nel corretto sviluppo prenatale, nonché della correlata implicazione dell'assunzione tramite la dieta di ET contaminanti (As, Cd, Sn). Le carenze nutrizionali materne in prima istanza derivano da diete povere di nutrienti (carenza primaria); tuttavia, nei paesi industrializzati assumono crescente importanza le carenze secondarie, correlabili con fattori come condizioni dismetaboliche su base multifattoriale, lo stato socio-economico, lo stile di vita e l'esposizione a contaminanti.

Le carenze secondarie possono costituire importanti fattori di rischio nell'eziopatogenesi di specifiche MCR, suggerendo come la loro frequenza e severità possa essere ridotta migliorando: a) lo stato nutrizionale materno, mediante l'educazione ad una dieta equilibrata anche prima del concepimento e la supplementazione nei soggetti a rischio; b) la riduzione dell'assunzione di contaminanti che possono interagire con il metabolismo o il trasporto transplacentare dei micronutrienti.

In particolare, vengono individuate e discusse le seguenti possibili situazioni di carenza secondaria:

- interazioni contaminante-micronutriente: un ET non essenziale può influenzare il metabolismo di micronutrienti, diminuendone l'assorbimento e aumentandone l'escrezione. Ad esempio, elevate esposizioni alimentari a Cd e Sn possono causare la diminuzione nell'assorbimento dello Zn, che può essere teratogeno per carenza primaria e secondaria; inoltre, la produzione di metallotioneine, protettive rispetto all'effetto teratogeno di certi contaminanti, può essere a sua volta significativamente influenzata dall'assunzione di Zn. Lo stato di carenza di nutrienti (Se, Acido Folico) può essere anche indotto indirettamente da alcuni contaminanti (Cd e As, rispettivamente) che ne aumentano il fabbisogno;
- interazioni micronutriente-micronutriente, mediante interferenza sul metabolismo (Cu-Fe) o competizione nel meccanismo di trasporto (Zn-Cu; Fe-Mn), rilevate anche in casi di supplementazione (Zn-Cu; Ca-Zn; Fe-Zn);
- interazioni malattia-micronutriente e farmaco-micronutriente, ad esempio l'alterazione del metabolismo di Cu e/o Zn indotta da diabete ed ipertensione o la carenza di questi elementi indotta, anche per chelazione diretta, da D-penicillamina

ed EDTA rispettivamente, sostanze la cui teratogenicità è a sua volta modulata dall'apporto alimentare di ET essenziali.

*Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto ISS-NIH "Neural tube defects and Folic Acid" e del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM - Ministero della Salute) "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante Acido Folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione".*

## **PROGRAMMA DI GENOTIPIZZAZIONE DEL POLIMORFISMO C677T NEL GENE MTHFR PER LA PREVENZIONE PRE-CONCEZIONALE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE (DTN)**

Corrado Mammi, Giroloma Casile, Carmelo Laganà  
*Unità Operativa Complessa di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino  
Morelli, Reggio Calabria*

La formazione del Tubo Neurale nell'embrione umano è un processo multifattoriale che coinvolge interazioni gene-gene e geni-ambiente.

Il ruolo della predisposizione genetica nella genesi dei DTN è oggi ampiamente dimostrato come anche quello della deficienza di folati nelle prime fasi dell'embriogenesi.

Inoltre, poiché solo il 3-5% degli affetti nasce da donne che hanno avuto un precedente figlio affetto, la supplementazione vitaminica, in particolare di folati, nel periodo periconcezionale è indicata in tutte le gravidanze, ma non può essere applicata in fase pre-concepimento se non nelle donne con precedenti DTN. D'altra parte gli studi sul genoma umano stanno portando un notevole contributo allo studio dei rapporti gene-ambiente ed in particolare tra geni-alimentazione (nutrigenetica).

Già nel 1991 Steegers-Theunissen e collaboratori avevano dimostrato un aumento della concentrazione plasmatica di Omocisteina (Hcy) in donne con nati affetti da DTN e studi successivi hanno confermato questa osservazione. Inoltre i livelli di Omocisteina possono essere ridotti mediante l'assunzione di folati collegando l'assunzione dei folati alla prevenzione dei DTN.

Difetti genetici a carico di alcuni enzimi sono stati associati ad iperomocisteinemia moderata e quindi anche ai DTN. Uno di questi è la metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR). Un polimorfismo (SNP) nel gene MTHFR (C677T) è stato, infatti, associato ad una variabile termolabile dell'enzima che presenta soltanto il 50% della normale attività enzimatica.

I livelli plasmatici di omocisteina nei soggetti omozigoti sono significativamente più alti rispetto ai soggetti wt o eterozigoti. Il polimorfismo MTHFR-C677T è molto comune nella popolazione caucasica. Circa il 45-50% della popolazione è eterozigote per la mutazione ed il 15-18% è portatore in omozigosi.

Numerosi studi hanno dimostrato che tale variante è più frequente sia nei pazienti con DTN che nelle loro madri ed è stata associata ad un aumento di rischio per DTN circa 2 volte superiore. Tale rischio sale a 6-7 volte se sia il genotipo materno che quello fetale sono rappresentati dalla omozigosi per tale variante. A tal fine si rende quindi necessaria l'implementazione di tecniche di biologia molecolare in grado di poter genotipizzare in tempi rapidi ed a bassi costi un gran numero di donne nel periodo pre-concezionale al fine di individuare quelle a rischio per DTN.

A tal proposito presentiamo la metodologia TaqMan, quale strumento di lavoro per raggiungere questi scopi ed una *flow chart* di prevenzione dei DTN in funzione del genotipo materno da realizzare a livello regionale in Calabria.

## **SPINA BIFIDA: PREVENIRLA È POSSIBILE, CONOSCKERLA È INDISPENSABILE**

Annalisa Mantiero (a), Romano Moscon (b)

(a) *ULSS 6, Vicenza*

(b) *Associazine Veneta per Idrocefalo e Spina Bifida, AVISB, Vicenza*

L'Associazione Veneta per l'Idrocefalo e la Spina Bifida (AVISB) si impegna ormai da alcuni anni nel settore dell'informazione e prevenzione della Spina Bifida a trecentosessanta gradi.

Partecipa attivamente alle campagne di prevenzione Nazionale della Spina Bifida nella prima settimana di ottobre, organizzate dall'Associazione Spina Bifida Italia (ASBI).

Durante questa campagna, è stata organizzata una capillare distribuzione di depliant in tutto il territorio del Veneto, e in particolare presso Aziende ULSS, distretti socio-sanitari e farmacie.

Questa attività non impegna l'Associazione solo una volta l'anno. L'associazione è infatti attiva in continuo, organizzando campagne di prevenzione attraverso la distribuzione di materiale informativo nei luoghi più frequentati dalle donne, come ad esempio saloni per il taglio e l'acconciatura dei capelli, centri estetici, panetterie.

Per attuare la distribuzione di questi materiali, l'associazione si è avvalsa del supporto di personale infermieristico volontario, ed una particolare sensibilità è stata riscontrata nel Poliambulatorio 1 di Vicenza, una struttura frequentata da molti utenti e in particolare da donne extracomunitarie. Per queste campagne informative l'AVISB ha richiesto più volte i depliant informativi sull'Acido Folico prodotti dall'Istituto Superiore di Sanità.

Molto importante è stata la prosecuzione delle attività di informazione con gli studenti del IV e V anno delle Scuole Medie Superiori; in particolar modo si sono svolte delle riunioni presso l'Istituto Agrario di Rovigo. Vista la collaborazione instaurata con i docenti, si è pensato ad un progetto per valutare come e quanto i processi di preparazione e cottura degli alimenti possono incidere sulla biodisponibilità dei folati in essi presenti.

Per quanto concerne l'informazione scientifica, l'AVISB ha organizzato un convegno inerente la Spina Bifida e la prevenzione delle malformazioni congenite, presso il Centro di Formazione Sanitaria di Vicenza, rivolto a tutto il personale sanitario, in particolar modo agli studenti del III anno di Corso in Scienze Infermieristiche.

A questo momento formativo hanno partecipato 71 persone, soprattutto donne e quindi potenziali "future mamme ed operatori sanitari", che potranno diffondere le conoscenze acquisite per promuovere azioni informative ed educative dirette a tutta la popolazione.

Sono stati distribuiti dei questionari con domande inerenti la Spina Bifida (che cos'è la Spina Bifida, quali sono i problemi correlati, la qualità di vita) e quesiti riguardanti l'Acido Folico (cos'è l'Acido Folico, in quali alimenti si trova, quando si deve assumere l'Acido Folico, in che dose va attuata la supplementazione di Acido Folico).

I questionari debitamente compilati e riconsegnati sono stati 56. I partecipanti al convegno hanno compilato i questionari in maniera corretta dimostrando una buona conoscenza delle tematiche trattate.

Al termine dei questionari veniva chiesta la disponibilità ad entrare a far parte dell'Associazione, come volontario: cinque ragazzi si sono resi disponibili e sono stati coinvolti nelle varie attività dell'associazione, soprattutto per quanto riguarda l'informazione e la divulgazione di materiale scientifico.

## **IL NETWORK ITALIANO PROMOZIONE ACIDO FOLICO NELLE CITTÀ DEL BEN...ESSERE!!**

Guido Monacelli (a), Paola Biraschi (b), Roberto Norgiolini (c), Claudia Ambrogi (d)  
(a) *Ambulatorio Distrettuale di Dietetica e Nutrizione Clinica, ASL 1, Regione Umbria, Gubbio*  
(b) *Distretto Alto Chiascio, ASL 1, Regione Umbria, Gubbio*  
(c) *Distretto Alto Tevere, ASL 1, Regione Umbria, Città di Castello*  
(d) *Centro Studi Nutrizione Umana, Ce SNU, Gubbio*

Il Progetto Città del ben...essere!! ha come obiettivo: "...l'eliminazione o il contenimento delle malattie legate a scorretti stili di vita, con particolare riguardo per l'alimentazione".

Prevede quindi la trattazione di temi inerenti sia la malnutrizione per eccesso che per difetto, e tra quest'ultimi particolare enfasi è stata riservata alla carenza di Acido Folico periconcezionale, in linea con le attività previste dal Network Italiano Promozione Acido Folico, a cui il Centro Studi Nutrizione Umana ha aderito già nel 2004.

Nelle varie Città coinvolte nel progetto sono stati avviati diversi filoni di attività di sensibilizzazione:

- Città di Castello, San Giustino, Umbertide (corsi di nutrizione in gravidanza);
- Gubbio, Costacciaro, Sigillo (indagini e momenti di sensibilizzazione nelle Scuole e negli Uffici Comunali).

In tutte le attività veniva somministrato un breve questionario per raccogliere informazioni relative a: i) conoscenze e consumi di verdura e frutta; ii) conoscenze, corretto utilizzo e fonti di informazione sui supplementi di Acido Folico.

Dopo la compilazione dei questionari ai partecipanti veniva consegnata la Raccomandazione per la prevenzione dei difetti congeniti.

I corsi di nutrizione in gravidanza rivelano un utilizzo corretto dei supplementi di Acido Folico in progressivo incremento:

- anno 2005 = 4%
- anno 2006 = 11%
- anno 2007 = 27%
- anno 2008 = 35%

Nelle gestanti il consumo di frutta e verdura risulta inferiore al consigliato e le conoscenze su una corretta "cultura mediterranea" non sono ottimali.

Le indagini a livello scolastico e i dati raccolti nei Comuni evidenziano risultati sovrapponibili.

Questi risultati ci permettono di affermare che le attività di sensibilizzazione sul tema Acido Folico rivolte alle gestanti dimostrano una progressiva efficacia, con la possibilità di incrementare rapidamente il corretto utilizzo dei supplementi come conseguenza dei momenti di informazione realizzati in ambito extrasanitario.

## **PROGETTO ACIDO FOLICO: INSISTIAMO NELLA PREVENZIONE PRIMARIA!**

Roberto Sposetti (a), Francesca Panerari (a), Luciano Musi (b), Maria Grazia Scarpa (b)

*(a) Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza*

*(b) Unità Operativa di Chirurgia Pediatrica, Ospedale San Bortolo, Vicenza*

Nonostante dai dati della letteratura risulti chiaro il ruolo dei folati in epoca peri-concezionale nella prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (DTN) e di altre Malformazioni Congenite (MC), in Italia la popolazione femminile risulta ancora poco sensibilizzata sull'argomento. Presentiamo un progetto di ricerca attuato presso l'Azienda Ospedaliera di Vicenza (Centro Regionale per la Spina Bifida) per incentivare l'assunzione di Acido Folico nelle donne in età fertile.

Da gennaio a settembre 2006 è stata messa in atto una capillare campagna di informazione rivolta agli operatori sanitari e alla popolazione femminile attraverso la realizzazione di materiale illustrativo (brochure, opuscoli differenziati per l'utenza e per gli operatori sanitari) e la promozione di giornate di aggiornamento per varie categorie professionali (medici, farmacisti, ostetriche, operatori dei distretti sanitari) allo scopo di promuovere la corretta assunzione di Acido Folico da almeno un mese prima del concepimento a tutto il primo trimestre di gravidanza. Il "progetto Acido Folico" si è svolto in tre fasi: i) pre-intervento: rilevazione dati tramite questionario autocompilato dai genitori; ii) intervento: campagna di sensibilizzazione verso operatori sanitari e popolazione; iii) post-intervento: nuova raccolta dati ed elaborazione finale.

Sono stati raccolti 326 questionari divisi equamente tra fase pre- e post-intervento. Da un'analisi preliminare dei dati, le popolazioni in esame risultavano omogenee per caratteristiche epidemiologiche. Nel 71,14% dei casi la gravidanza era un evento programmato. L'assunzione di Acido Folico in fase pre-intervento era pari al 16,6% in epoca preconcezionale e al 75,3% in gravidanza, per un totale di 91,9%; in fase post-intervento la percentuale saliva al 27% in epoca preconcezionale con un incremento ben del 10,4%.

In Italia solo il 5-15% della popolazione femminile in età fertile assume un'adeguata supplementazione peri-concezionale di folati.

Dall'analisi dei nostri dati risulta che le donne vicentine, seguite nelle Strutture del Servizio Pubblico, hanno ricevuto informazioni esaurienti sui benefici dell'Acido Folico e sono consapevoli dell'importanza della sua assunzione in gravidanza. Emerge però, nonostante l'elevato numero di gravidanze programmate, la carenza di un intervento in epoca preconcezionale.

Le campagne di prevenzione promosse negli ultimi anni hanno sicuramente migliorato la situazione (l'assunzione periconcezionale di folati nei dati raccolti a livello provinciale nel 2002 risultava del 15%). Rimane l'esigenza di aggiornamenti e chiarimenti sia da parte della popolazione femminile che da parte degli operatori sanitari. Entrambe le categorie hanno dimostrato un notevole interesse al riguardo, collaborando attivamente al progetto.

## **COMPONENTI DELLA DIETA E POSSIBILI ASSOCIAZIONI CON LE MALFORMAZIONI CONGENITE RARE**

Sabrina Tait

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

Lo stato nutrizionale della donna prima e durante la gravidanza è un elemento essenziale che può condizionare anche in maniera sostanziale l'incidenza di disturbi della gestazione, difetti congeniti nonché malattie croniche del bambino che possono manifestarsi anche nell'età adulta. Tale stato nutrizionale è dipendente, fra le altre cose, dall'estrazione socio-economica, dall'ambiente culturale, dalle abitudini di vita ed alimentari della madre.

Mentre è ormai assodato il ruolo della supplementazione di Acido Folico per la promozione del normale sviluppo embrionale, soprattutto in relazione alla prevenzione dell'insorgenza dei Difetti del Tubo Neurale, altri micronutrienti necessitano ulteriore considerazione per il loro coinvolgimento nel corretto sviluppo prenatale. Ad esempio vi sono evidenze di un ruolo protettivo di alcune vitamine quali quelle del gruppo B, vitamina C ed E nei confronti di specifiche Malformazioni Congenite Rare (MCR) quali, rispettivamente, Difetti del Tubo Neurale e gastroschisi. Per contro, numerosi studi dimostrano che sia l'eccesso sia la carenza di specifici nutrienti possono essere associati ad un maggiore rischio di MCR. Per esempio:

- l'ipervitaminosi A ha effetti teratogeni associati a difetti craniofacciali, degli arti, del Tubo Neurale, del cuore e del sistema urogenitale;
- l'obesità e/o un elevato apporto glucidico possono determinare, oltre ad iperinsulinemia ed iperglicemia nella madre, anche un aumentato rischio per l'insorgenza di Difetti del Tubo Neurale ed onfalocele nel feto.

Su altre componenti alimentari, ad esempio sostanze bioattive come gli antiossidanti, le informazioni sul ruolo nella prevenzione delle MCR sono ancora insufficienti. È inoltre importante indagare il ruolo nelle MCR delle interazioni fra micronutrienti, nonché fra micronutrienti e xenobiotici; esempi sono, rispettivamente, il possibile effetto additivo di folati ed altre vitamine, e le alterazioni del metabolismo dei retinoidi indotte da diffusi contaminanti alimentari quali diossine ed organostannici.

È importante sottolineare come le MCR abbiano un'etiologia multifattoriale, per cui occorre valutare, oltre al ruolo dell'alimentazione materna anche la sua possibile interazione con fattori genetici coinvolti nelle fasi cruciali dell'embriogenesi. Oltre ai geni correlati al trasporto, alla biosintesi e al metabolismo dei folati e di altri micronutrienti, è importante esplorare regolatori dello sviluppo appartenenti al metabolismo energetico (glucosio ed acidi grassi) per il legame con l'obesità o l'iperinsulinemia materna, così come quei geni che interagiscono con il retinolo e che modulano l'espressione di importanti vie del differenziamento embrionale. Dall'analisi degli studi epidemiologici e sperimentali, si evince come sia fondamentale informare ed educare ad una corretta e bilanciata

alimentazione prima e durante la gravidanza, consigliando eventuali supplementazioni laddove si identifichi un aumentato rischio per la madre e/o per la salute del bambino.

*Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del Progetto ISS-NIH "Neural tube defects and Folic Acid" e del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM - Ministero della Salute) "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante Acido Folico: valutazione rischio-beneficio, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione".*



## INDICE DEGLI AUTORI

Accordi, M.; 9  
Aguzzi, A.; 11  
Alonzo, E.; 22  
Ambrogi, C.; 44  
Andria, G.; 14  
Andrusiani, F.; 31  
Antonellis, A.; 37  
Ardito, E.; 31  
Associazione Veneta Idrocefalo e Spina  
    Bifida; 14  
Baldi, F.; 6  
Baluardo, C.; 9  
Basile, V.; 31  
Bianchi, F.; 24  
Biraschi, P.; 44  
Bortolus, R.; 14  
Botto, L.; 14  
Bottoni, M.; 9  
Brusati, R.; 9  
Busk. L.; 3  
Cacciola, S.; 22  
Calevo, M.G.; 32  
Calzolari, E.; 9; 24  
Cama, A.; 32  
Cannizzaro, V.; 22  
Capra, V.; 32  
Carbone, P.; 19; 34  
Casile, G.; 41  
Casolari, E.; 12  
Cavalli, P.; 36  
Cicalò, A.M.; 23  
Clausi, C.; 23  
Colombo, G.L.; 12  
Colombo, L.; 10  
Compostella, F.A.; 14  
De Biasio, P.; 32  
De Gennaro, M.; 12  
De Keyser, H.; 5  
De Marco, P.; 32  
De Santis, M.; 19  
Del Rossi, C.; 12  
Di Francesco, A.; 31  
Di Matteo, S.; 12  
Dieci, M.C.; 12; 37  
Fardella, M.; 22  
Ferraroni, A.; 19  
Ferrian, M.; 9  
Franchella, A.; 9  
Frazzoli, C.; 39  
Fusco, F.; 14  
Garattini, G.; 9  
Gatti, C.; 12  
Gelli, P.; 10  
Gentile, A.E.; 19  
Giannelli, C.; 19  
Giardino, M.; 14  
Granata, O.; 34  
Iacono, D.; 19  
Impeduglia, A.; 36  
Ioverno, E.; 14  
Ippolito, R.; 21  
Joppi, R.; 14  
Kleinjans, J.; 16  
Kodra, Y.; 34  
La Carrubba, R.; 22  
Laganà, C.; 41  
Lizzio, R.; 22  
Luzi, I.; 19  
Macrellino, E.; 12  
Mallo, L.; 22  
Mammi, C.; 41  
Mannucci, F.; 34  
Mantiero, A.; 42  
Mantovani, A.; 6  
Marocchi, A.; 10  
Marranconi, F.; 14  
Masocco, M.; 26  
Mastroiacovo, P.; 14  
Mazzaccara, A.; 34  
Merello, E.; 32  
Merlino, M.A.; 21  
Merlo, D.F.; 16  
Mertens, P.; 5  
Minichilli, F.; 24

Misesti, L.; 31  
Monacelli, G.; 44  
Moscon, R.; 42  
Mosiello, G.; 12  
Musi, L.; 45  
Norgiolini, R.; 44  
Onofri, M.P.; 10  
Panerari, F.; 45  
Paolini, M.R.; 34  
Parazzini, F.; 14  
Pascali, M.P.; 12  
Patrosso, M.C.; 10  
Penco, S.; 10  
Pierannunzio, D.; 19; 26; 34  
Pierini, A.; 24  
Pisoni, M.P.; 10  
Piusi, A.; 14  
Puggioni, G.F.; 23  
Ratti, R.; 10  
Redaelli, T.; 10; 12  
Riboli, B.; 36  
Rivieri, F.; 24  
Rubini, M.; 9  
Ruggeri, S.; 11; 19; 34  
Salerno, P.; 34  
Salerno, V.O.; 21  
Salvatore, M.; 19; 34  
Sanseverino, A.; 19  
Scarpa, M.G.; 45  
Schioppa, F.; 12  
Scott, J.M.; 4  
Serra, M.A.; 19  
Sposetti, R.; 45  
Stella, G.; 21  
Succu, A.O.; 23  
Tait, S.; 46  
Taruscio, D.; 19; 24; 26; 34  
Tedoldi, S.; 36  
The NewGeneris Consortium; 16  
Trama, A.; 19; 34  
Trevisanuto, D.; 14  
Turrini, A.; 19  
Ugolini, G.; 19; 34  
Valvo, P.; 22  
Vichi, M.; 26  
Vinci, G.W.; 12  
Vinci, M.; 12  
Zanconato, G.; 14

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
a stampa o online deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

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

*Roma, ottobre-dicembre 2008 (n. 4)*