

Workshop

ACIDO FOLICO E STATO DI NUTRIZIONE IN ITALIA:

È sufficiente l'alimentazione o è auspicabile l'integrazione?

13 aprile 2010

Sala Marconi - Consiglio Nazionale delle Ricerche

Piazzale Aldo Moro,7 - Roma

***Progetto Pensiamoci Prima:
acido folico e non solo***

Prof Pierpaolo Mastroiacovo

Direttore, ICBD - Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity

Nota per l'utente

- Le diapositive contenute in questa relazione sono a completa disposizione e gratuite sia per i sanitari che per non-sanitari:
 - Possono essere distribuite a chiunque
 - Possono essere usate come tali in corsi o conferenze professionali
 - Possono essere riadattate alle proprie esigenze
- A condizione che :
 - Non vengano usate per scopi commerciali
 - Non vengano usate per assumere farmaci senza la prescrizione medica
 - Sia riconosciuto un credito di paternità all'autore nel modo più appropriato
 - Sia riconosciuto il credito al sito “Pensiamoci Prima” da cui sono state tratte

Pensiamoci Prima

- Progetto del CCM – Centro Nazionale Prevenzione e Controllo delle Malattie del Ministero della Sanità, coordinato da ICBD attraverso tre unità operative: ICBD, INRAN, OBG e con il contributo del GLISP.
- Obiettivo: mettere a punto materiali e metodi per la promozione della salute della donna in vista della riproduzione (counseling preconcezionale), con particolare riferimento a :
 - Linee guida
 - Materiale didattico per corsi di aggiornamento professionale
 - Materiale di sensibilizzazione e informazione per donne in età fertile
 - Progetti di implementazione sul territorio
 - Riflessione sull'acido folico:
 - revisioni sistematiche
 - fortificazione, integrazione, alimentazione ricca

www.pensiamociprima.net



PENSIAMOCI PRIMA.
CONSIGLI UTILI PER CHI
DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



Obiettivo finale del progetto

Rispondere alle esigenze della coppia e a quelle della
medicina preventiva

- La coppia (la donna) desidera che la gravidanza:
 - Si verifichi
 - Abbia un decorso normale
 - Abbia un esito normale
- La medicina preventiva, individuale o di sanità pubblica, può promettere soltanto di ridurre i rischi di:
 - Infertilità
 - Decorso anormale della gravidanza
 - Esito avverso della riproduzione

Esiti avversi della riproduzione (EAR)

- **Infertilità**
- **Aborto spontaneo**
- **Interruzione della gravidanza**
- **Complicanze della gravidanza**
 - **Eclampsia**
 - **Distacco di placenta**
 - **Rottura prematura delle membrane**
- **Basso peso neonatale**
 - **Prematurità**
 - **Restrizione crescita fetale**
- **Malformazioni**
- **Anomalie cromosomiche**
- **Malattie genetiche**
- **Disabilità congenite**
 - **Deficit cognitivi**
 - **Problemi comportamentali**
- **Paralisi cerebrali**
- **SIDS - Morte improvvisa del lattante**
- **Tumori congeniti**

Quali interventi per ridurre il rischio di EAR ?

- Interventi basati su prove di efficacia robuste
 - nel periodo preconcezionale,
 - all’inizio della gravidanza, forse più efficaci nel periodo preconcezionale.
- 28 Raccomandazioni
 - adattate da Linee Guida Olandesi e da Raccomandazioni Statunitensi da un panel di esperti italiani,
 - revisionate da 21 società scientifiche,
 - sottoposte a condivisione aperta nel Luglio-Dicembre 2009.

Le 28 Raccomandazioni

- 1 - Prospettiva riproduttiva
- 2 - Sovrappeso e obesità
- 3 - Magrezza eccessiva
- 4 - Ipertensione
- 5 - Diabete
- 6 - Epilessia
- 7 - Ipo e iper-tiroidismo
- 8 - Trombofilie
- 9 - Iper-fenilalaninemia
- 10 - Altre malattie croniche
- 11 - Farmaci e diagnostica con radiazioni ionizzanti
- 12 - Precedenti gravidanze
- 13 - Malattie genetiche
- 14 - Varicella

Le 28 Raccomandazioni

- 15 - Rosolia
- 16 - Epatite B
- 17 - Toxoplasmosi
- 18 - Infezione da CMV
- 19 - Infezione da HIV
- 20 - Sifilide
- 21 - Infezione da Chlamydia
- 22 - Altre infezioni
- 23 - Alimentazione
- 24 - Acido folico e AAVV
- 25 - Fumo di sigaretta
- 26 - Bevande alcoliche
- 27 - Sostanze stupefacenti
- 28 - Rischi ambientali

www.pensiamociprima.net

PENSIAMOCI PRIMA - CONSIGLI UTILI PER CHI DESIDERA AVERE UN BAMBINO - Windows Internet Explorer

http://www.pensiamociprima.net/ Live Search

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

PENSIAMOCI PRIMA - CONSIGLI UTILI PER CHI DESI...

Home Chi siamo Personale sanitario Per le coppie Crediti Link

PENSIAMOCI PRIMA

CONSIGLI UTILI PER CHI DESIDERA AVERE UN BAMBINO.

PERSONALE SANITARIO

Informazioni per il personale sanitario



PER LE COPPIE

Informazioni per le coppie



PENSIAMOCI PRIMA

Politica del sito

I problemi legati alla riproduzione umana sono di varia natura e non rari: difficoltà a concepire nei tempi desiderati, aborto spontaneo nei primi mesi di gravidanza, malattie o complicanze di vario tipo durante la gravidanza, malformazioni e/o disabilità congenite nel prodotto del concepimento, basso peso neonatale dovuto a prematurità o a scarsa crescita del feto durante la vita intra-uterina.

E' possibile prevenire o ridurre il rischio di uno o più di questi numerosi problemi complessivamente denominati "esiti avversi della riproduzione"?

La risposta è positiva. Oggigiorno esiste la concreta possibilità di ridurre il rischio di uno o più "esiti avversi della riproduzione".

E' necessario pensarci prima. Prima del concepimento!

Nel **periodo pre-concezionale** infatti il buono stato di salute della donna, il suo stile di vita, la sua alimentazione, il suo apporto di vitamine essenziali influenzano il successo del concepimento e la normalità dello sviluppo embrionale durante le prime settimane (prima ancora che la donna realizzi di essere incinta) quando si formano i vari organi e si costruiscono le basi per il benessere del futuro bambino.

Per questo motivo è nato il progetto "Pensiamoci prima"

IN PRIMO PIANO

Linea guida:
raccomandazioni per il counseling pre-concezionale

Corso di 1° Livello sul Counseling Pre-concezionale
Roma, 20 novembre 2009



CCM Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie
Network per la prevenzione e la cura pubblica



ShinyStat
3762

Ultimo aggiornamento: 27/11/09

Copyright © Pensiamoci prima - Tutti i diritti riservati - Disclaimer

start Posta in arrivo - Micro... la nostra presentazio... PENSIAMOCI PRIMA ... 2009-12-03 FIOG TO... Microsoft PowerPoint ... Internet 100% IT 17.35

Raccomandazione sull'acido folico

Per tutte le donne in età fertile

A **tutte** le donne che programmano una gravidanza o non ne escludono la possibilità nel breve-medio termine:

- **raccomandare** di scegliere un'alimentazione ricca di folati: frutta (arance, kiwi, fragole), verdura fresca (asparagi, carciofi, indivia, broccoli, spinaci, bieta e legumi (ceci, lenticchie, fave, fagioli).
- **prescrivere** l'integrazione di acido folico (**0,4 mg al giorno**), senza vitamina A preformata se preferito un multivitaminico.
- *Ricordare che Il SSN ha inserito in fascia A prodotti a base di acido folico (0,4 mg/cp), con la precisa indicazione: "profilassi primaria dei difetti dello sviluppo del tubo neurale in donne in età fertile, che stanno pianificando una gravidanza"*
- *E' fondamentale che questa raccomandazione venga seguita anche per **tutto il primo trimestre** di gravidanza.*



PENSIAMOCI PRIMA.
CONSIGLI UTILI PER CHI
DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



Raccomandazione sull' acido folico

Per le donne con aumentato rischio di DTN o altre malformazioni

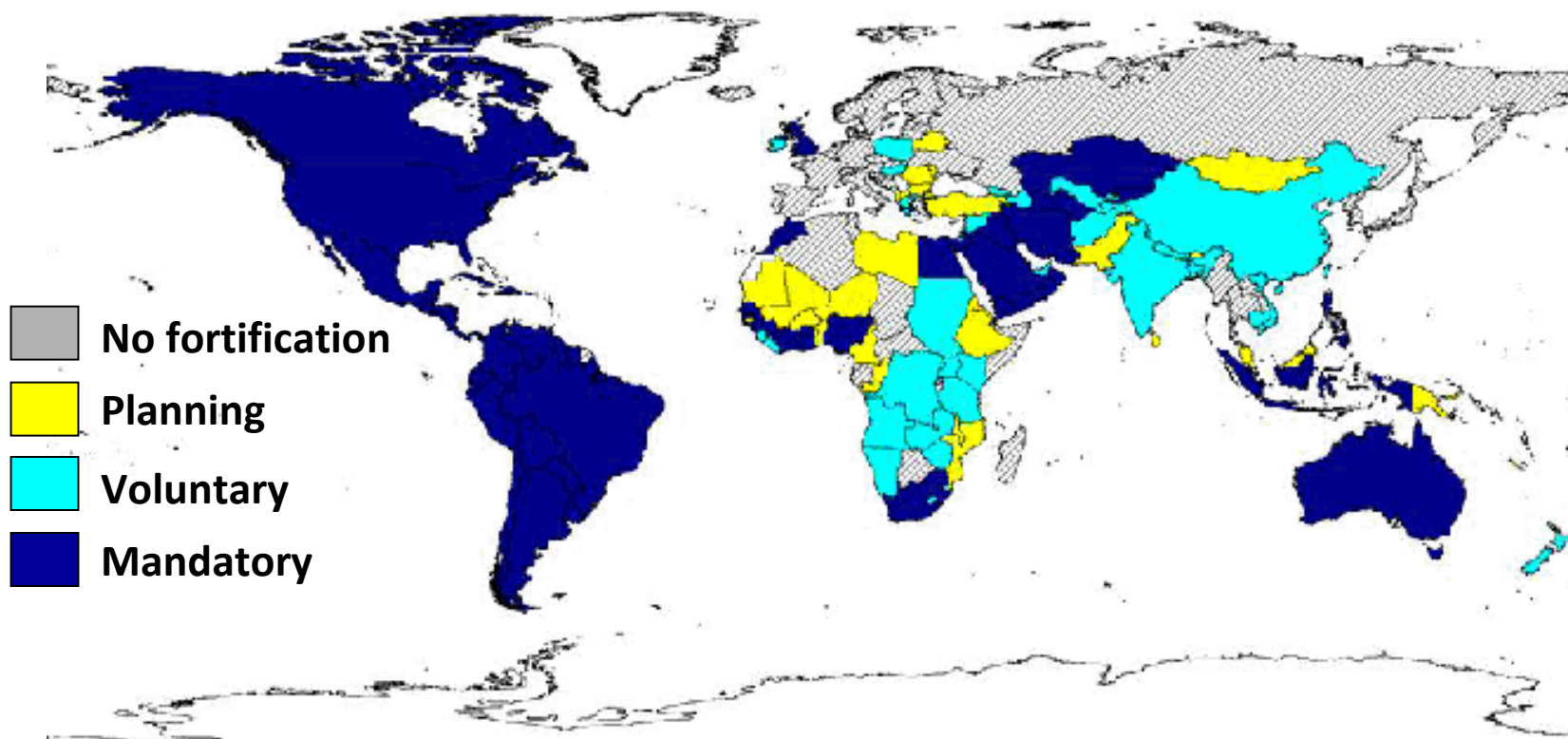
- Tutte le donne che hanno avuto una gravidanza esitata in una interruzione dopo diagnosi prenatale o in un nato con un **DTN** devono assumere un supplemento di acido folico al dosaggio di **4 – 5 mg / die**
- Inoltre, sulla base di una serie di considerazioni di buon senso e condivise, è utile che il dosaggio di 4-5 mg/die venga prescritto anche alle donne che:
 - non assicurano la compliance con la precedente raccomandazione giornalmente
 - hanno o hanno avuto un familiare (nella propria famiglia o nella famiglia del partner) con un DTN
 - sono affette da epilessia e in trattamento con farmaci anticonvulsivanti
 - hanno avuto una gravidanza esitata in una interruzione dopo diagnosi prenatale o in un nato con una qualunque malformazione congenita
 - sono affette da diabete
 - sono affette da obesità
 - assumono, o hanno assunto in precedenza, quantità eccessive di bevande alcoliche



PENSIAMOCI PRIMA.
CONSIGLI UTILI PER CHI
DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



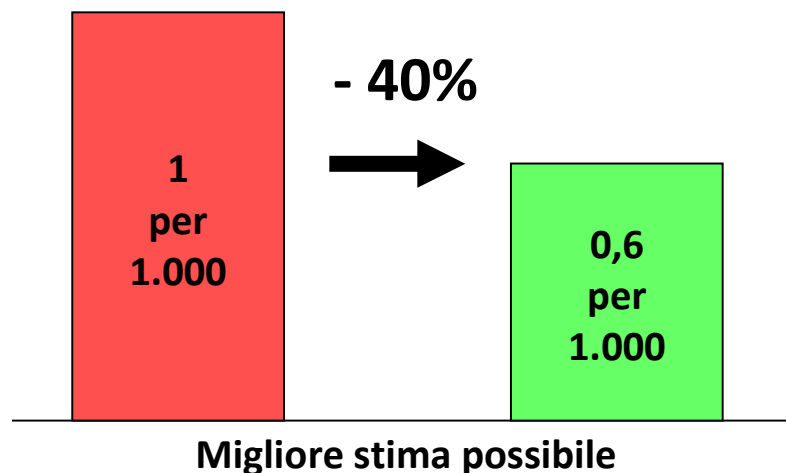
La situazione nel mondo



Perché aumentare l'apporto di acido folico nel periodo periconcezionale

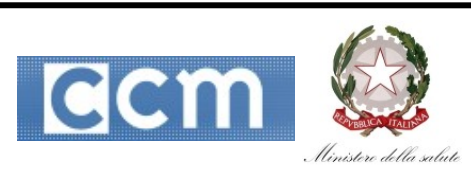
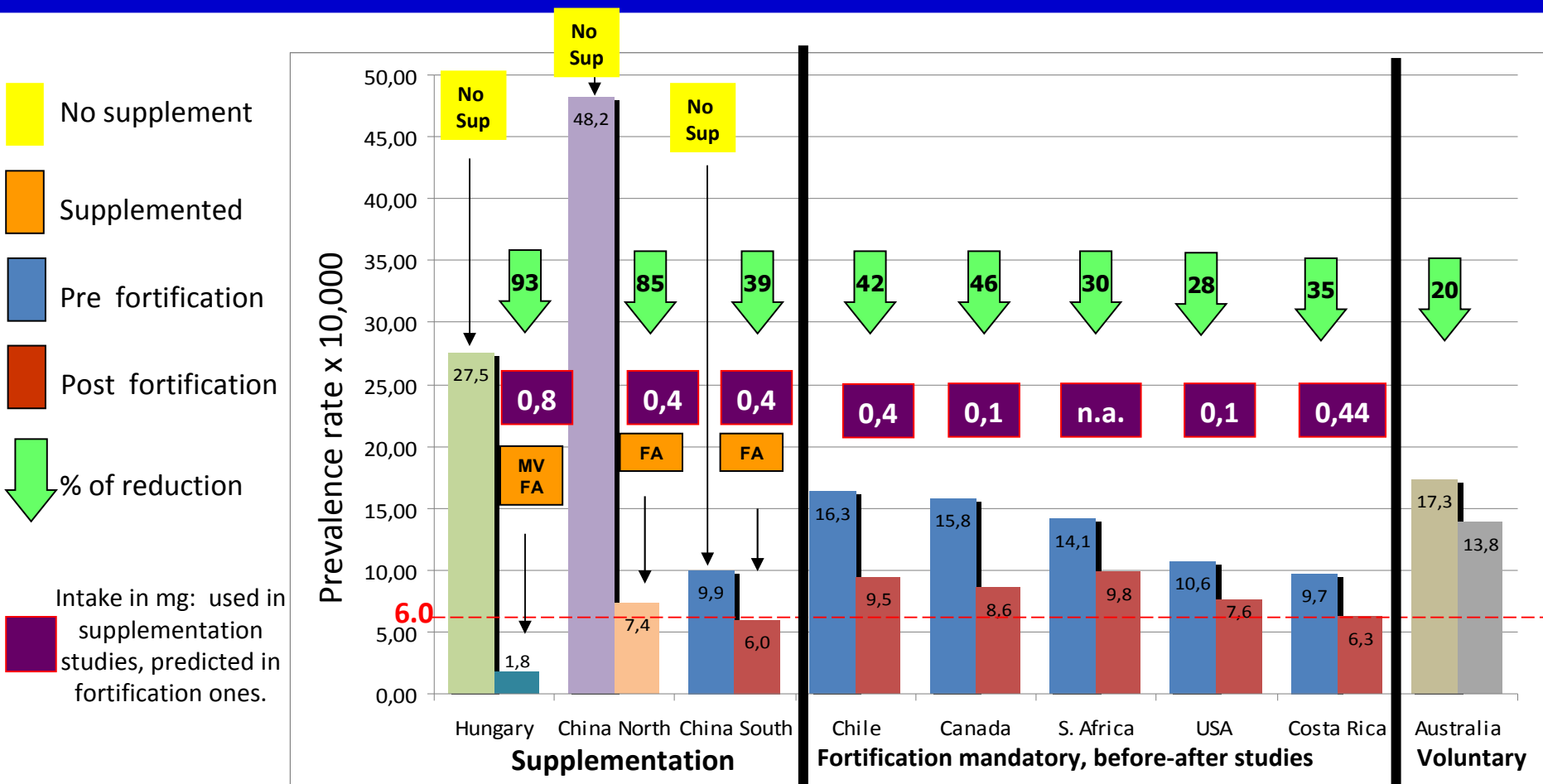
Perché riduce il rischio di anencefalia e spina bifida

Se tutte le donne assumono una quota di acido folico in più



Frequenza DTN = dati registri malformazioni + sottoaccertamento
Decremento possibile = dati letteratura

Le prove di efficacia dell'integrazione e della fortificazione

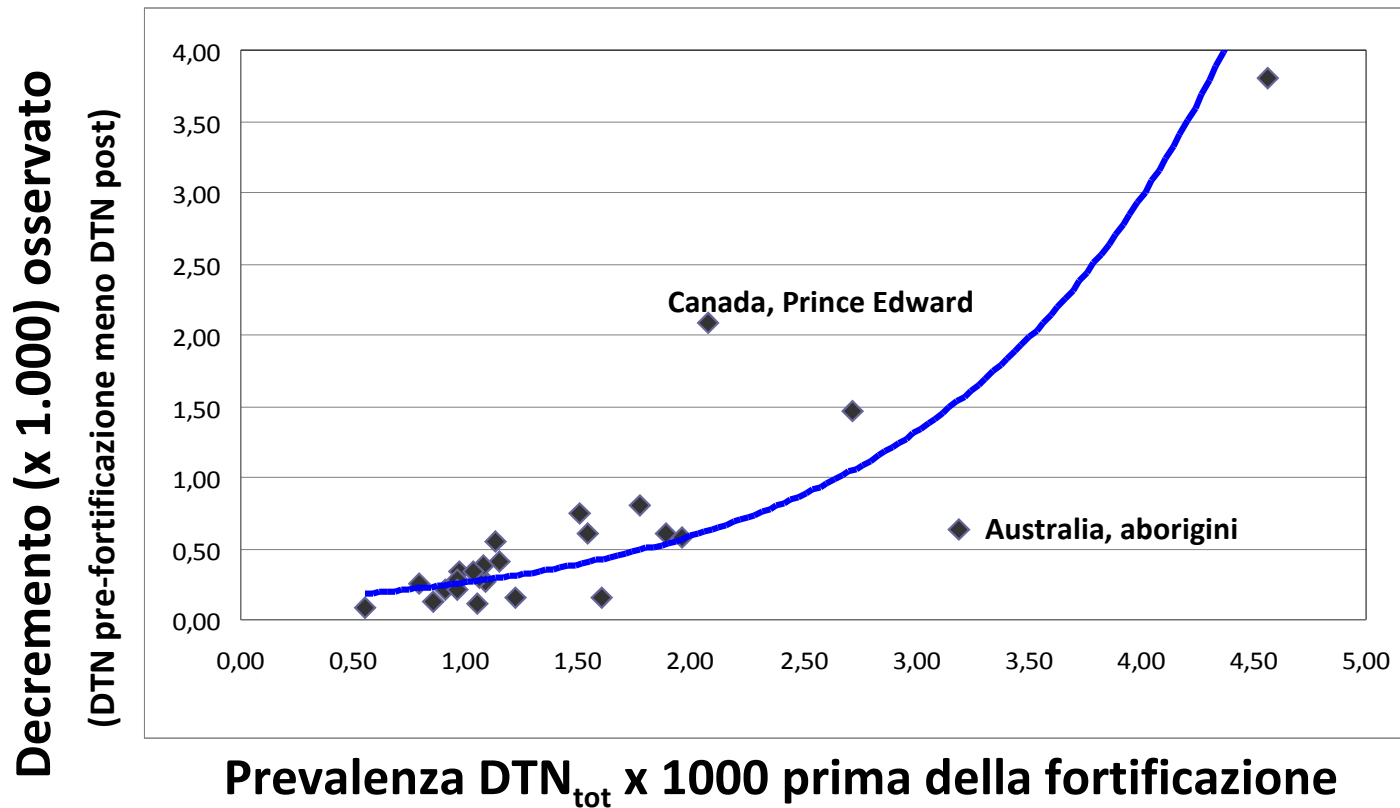


PENSIAMOCI PRIMA.
 CONSIGLI UTILI PER CHI
 DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



Efficacia della fortificazione

Correlazione tra prevalenza DTN ed efficacia acido folico
26 aree/popolazioni analizzate in 6 nazioni



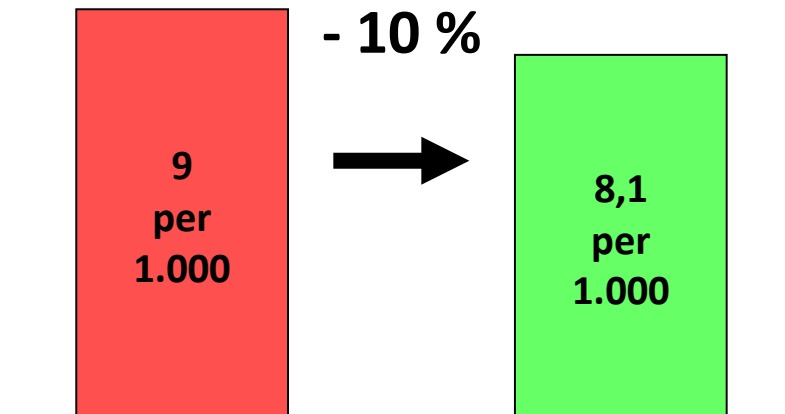
Perché aumentare l'apporto di acido folico nel periodo periconcezionale

Perché potrebbe ridurre il rischio di cardiopatie congenite

Se tutte le donne assumono una quota di acido folico in più

Stima conservativa basata su:

- meta-analisi di Goh (-22%),
- studio olandese (-18%),
- studio pre-post fortificazione canadese (-6%)



Perché aumentare l'apporto di acido folico nel periodo periconcezionale e ... non solo

- Perché l'integrazione nel periodo peri-concezionale potrebbe (?) ridurre anche il rischio di:
 - Altre malformazioni congenite
 - Prematurità
 - Patologie della placenta
 - ... e promuovere la salute dei nascituri
- ... inoltre, se assunto regolarmente in età giovanile (donne e uomini) potrebbe ridurre il rischio di:
 - Patologie cardiovascolari
 - Alcune patologie neoplastiche
- ... ed infine sembra utile anche per migliorare la fertilità maschile

Perché l'acido folico è efficace



Magritte, La verità negata

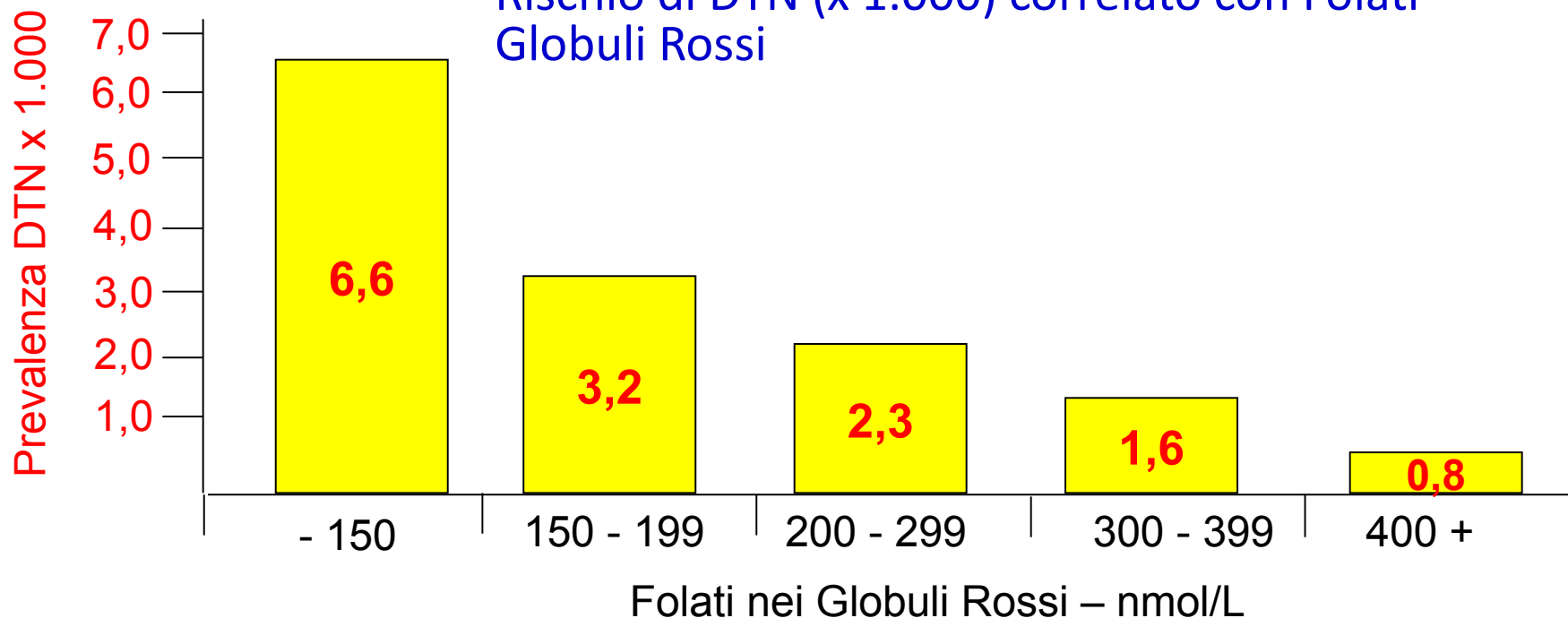
Perché l'acido folico è efficace

- Aumenta la folatemia, ciò consentirebbe:
 - una migliore metilazione di geni e proteine
 - riduzione dell'omocisteina il cui accumulo sembra:
 - tossico per lo sviluppo embrionale,
 - competere con la S-adenosil-omocisteina che a sua volta inibisce la metil-transferasi riducendo la metilazione di geni e proteine.

Di fatto, la prova nella popolazione più robusta è

Perché l'acido folico è efficace

- Analisi di Daly et al (JAMA, 1995)
- Rischio di DTN (x 1.000) correlato con Folati Globuli Rossi

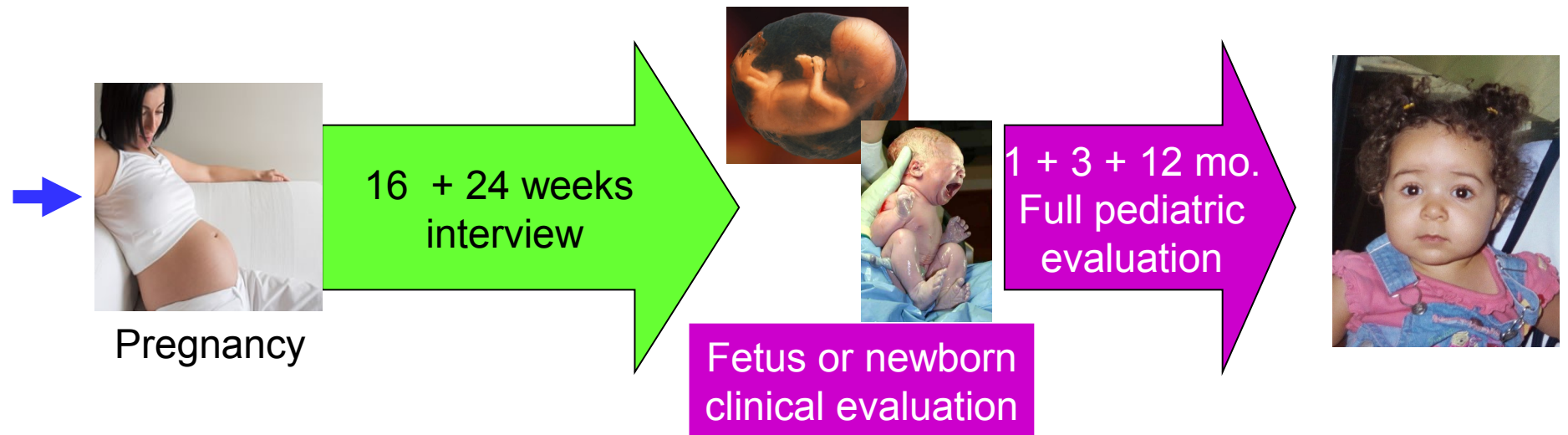
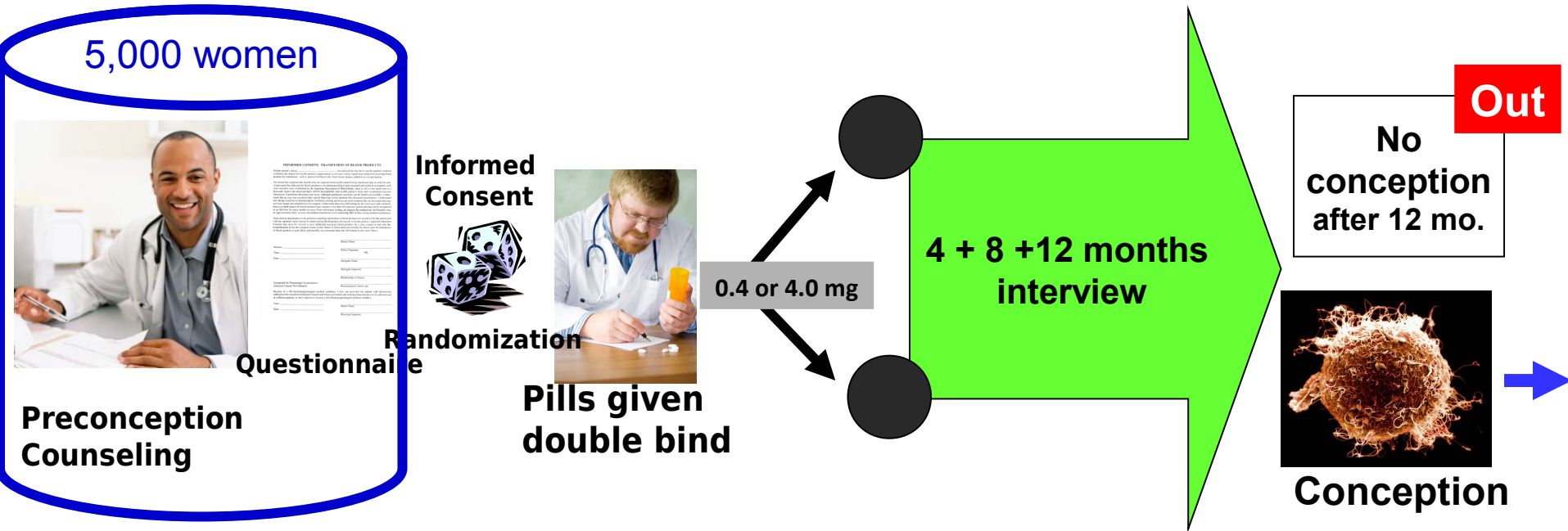


L'ipotesi Wald

Apporto di acido folico mg/die	Decremento di DTN ipotizzato quando la folatemia sierica è intorno a 12 nmol/L (5,3 ng/mL)
0,2	23 %
0,4	36 %
1,0	57 %
3,0	78 %
5,0	85 %

Wald JN et al.
Lancet 2001; 358: 2069

Veneto Region RCT Protocol



Un approfondimento sulla dimensione dei benefici e dei risparmi in Italia



PENSIAMOCI PRIMA.
CONSIGLI UTILI PER CHI
DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



Ammettiamo che in Italia ...

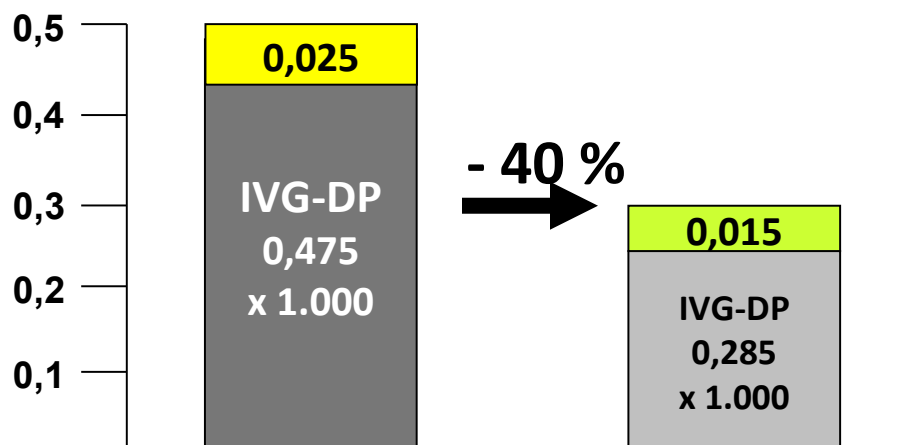
Difetti del tubo neurale: anencefalia e spina bifida



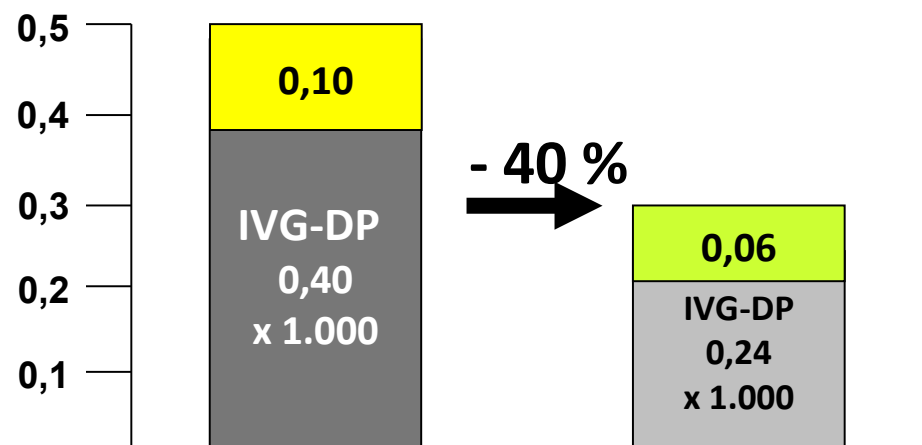
Vediamo meglio... in Italia

Stima IVG-DP = 95%
Mortalità perinatale = 100%

Stima IVG-DP = 80%
Mortalità = 0%
Disabilità = 100 %



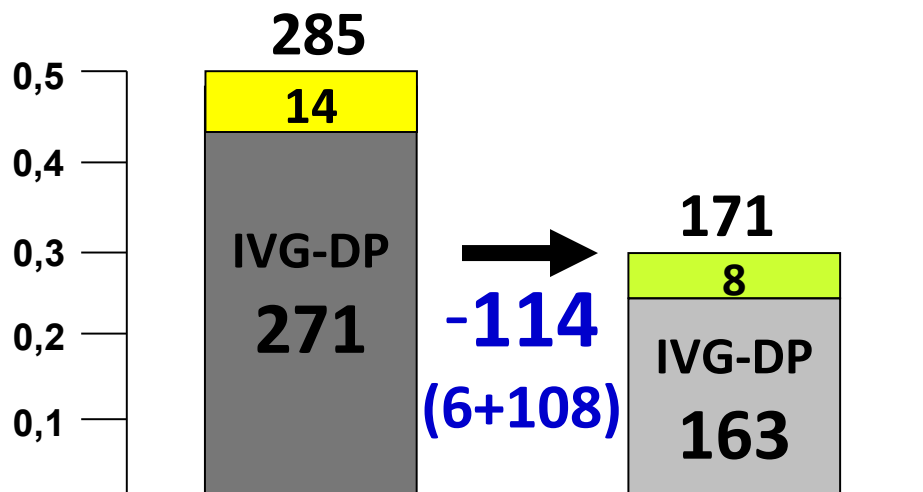
Anencefalia



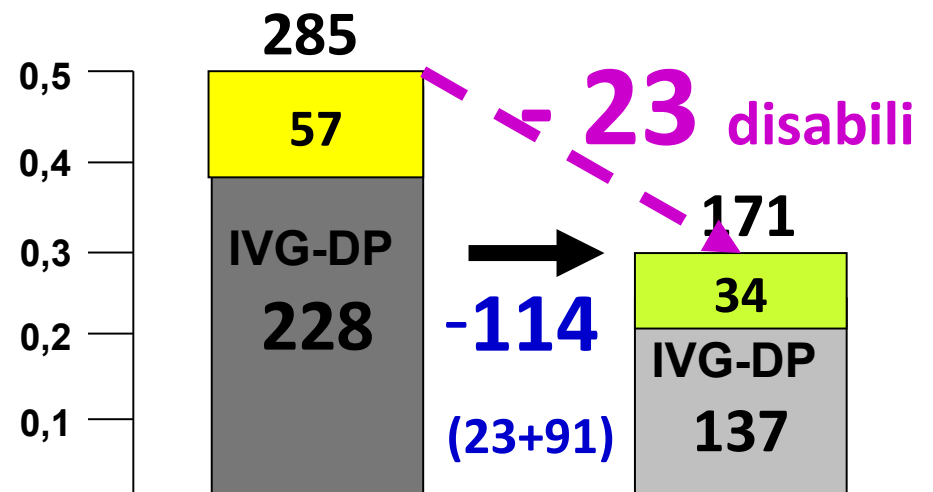
Spina Bifida

Vediamo meglio... in Italia

Tradotto in numeri assoluti per ogni anno,
su un totale di 570.000 gravidanze



Anencefalia

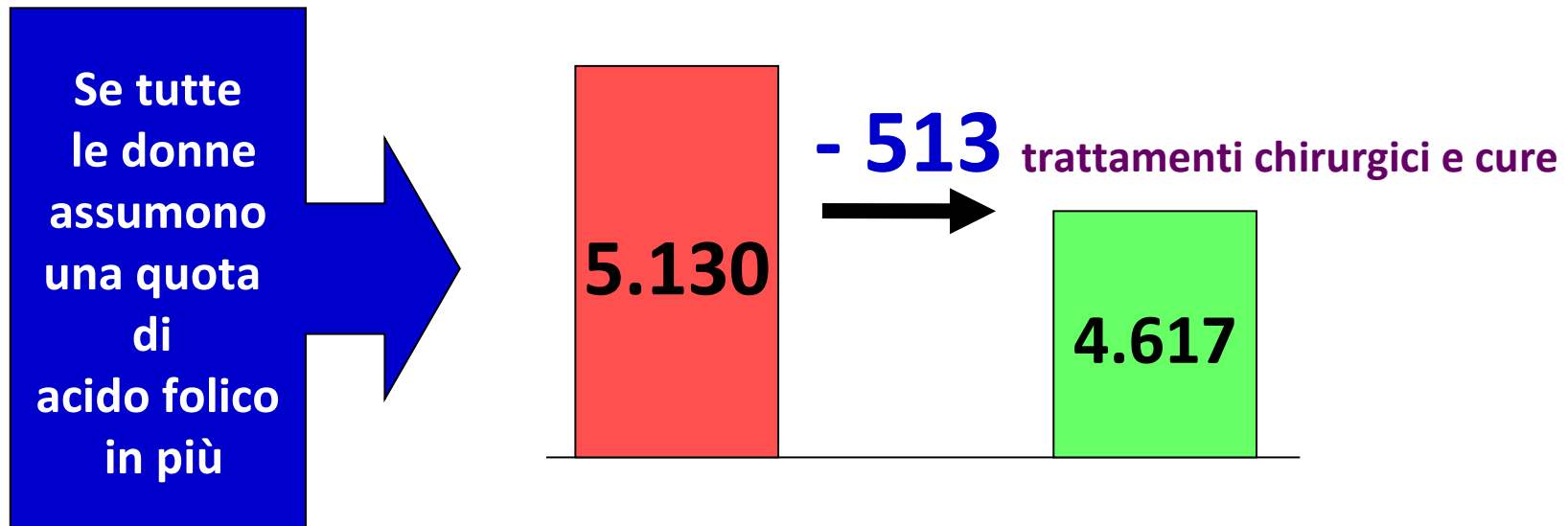


Spina Bifida

Vediamo meglio... in Italia

Cardiopatie congenite

Tradotto in numeri assoluti per ogni anno,
su un totale di 570.000 gravidanze



Vediamo meglio... in Italia

- In conclusione con l'integrazione periconcezionale a tutte le donne potremmo avere:
 - **23** bambini disabili in meno all'anno
 - **205** IVG-DP o morti perinatali
 - **513** bambini con cardiopatia congenita

... con quale costo ?

- **Intorno a € 21.361.320 all'anno**
- Considerato che:
 - Il prodotto in fascia A costa € 3,47/mese
 - Il tempo medio per rimanere incinta è di 6 mesi = € 20,82
 - L'acido folico va assunto per tutto il primo trimestre
 - Il ciclo completo di 9 mesi in media costa € 31,23 (10, 41+20,82)
 - Il ciclo completo dovrebbe essere assunto da circa 684.000 donne all'anno (570.000 + 20% aborti e infertilità) che programmano la gravidanza
 - Per cui $684.000 \times 31,23 = 21.361.320$

Il costo previsto è vantaggioso ?

- **Risposta difficile, difficilissima, che deve tener conto almeno di:**
 - Il costo aggiuntivo di diagnosi prenatale di anencefalia, spina bifida
 - Costo eventuale IVG elettiva
 - Il costo medico diretto e il costo sociale indiretto (personale e per i familiari) per tutta la vita di una persona con spina bifida
 - Il costo medico diretto e il costo sociale indiretto (personale e per i familiari) per l'intervento e le cure necessarie a un bambino con cardiopatia congenita

... e con quali effetti collaterali ?

- Possibile mascheramento carenza di B12, molto improbabile con la fortificazione e ancor meno con l'integrazione individuale
- Quelli ipotizzati di aumento del cancro del colon per l'aumentato apporto di acido folico nelle persone anziane: non confermati
- Quelli ipotizzati di incremento di parti gemellari per uso di integratori nel periodo periconcezionale: definitivamente sconfermati

Ma ... in Italia, nella patria della dieta mediterranea, l'integrazione è necessaria ?

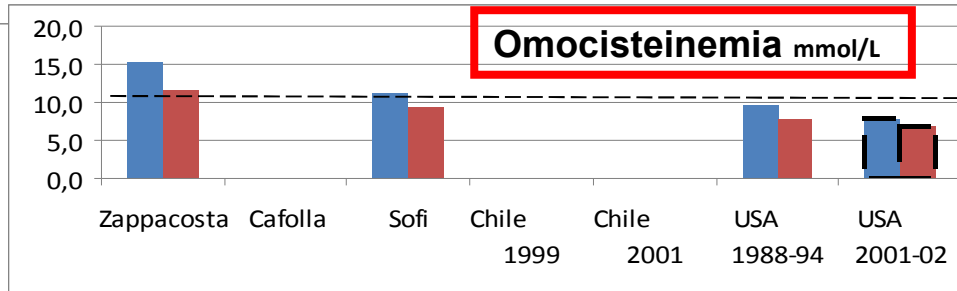
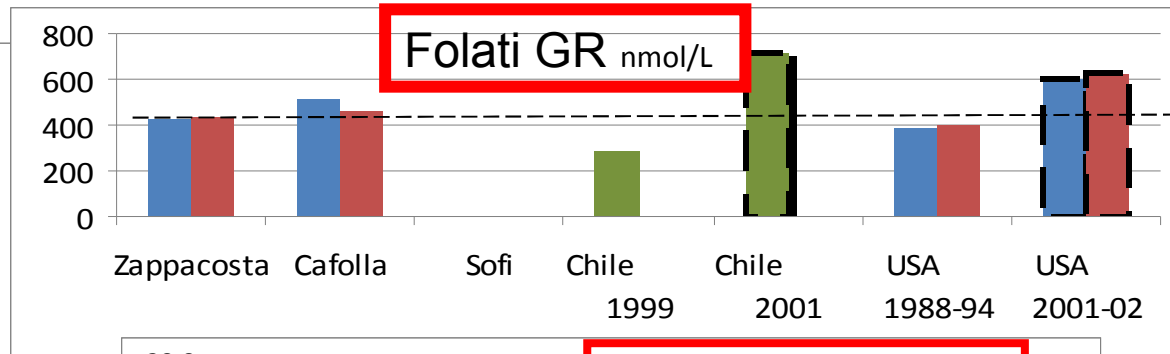
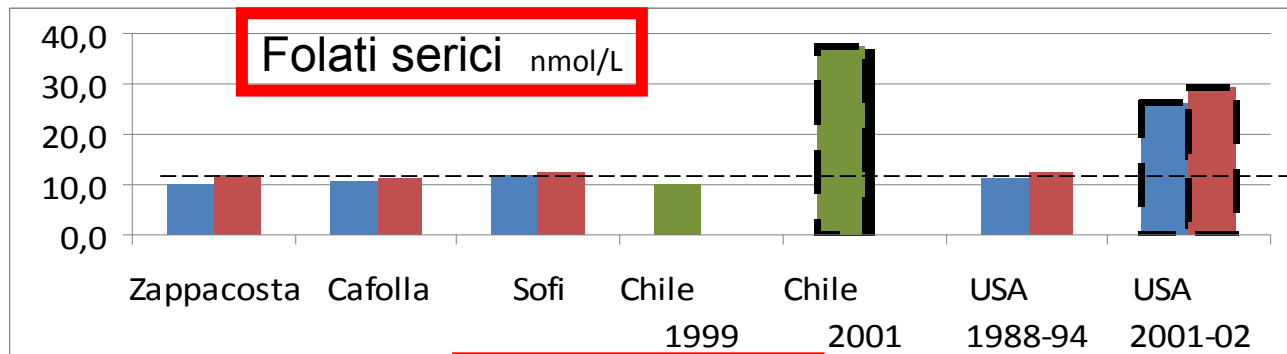


Ma ... in Italia l'integrazione è necessaria ?

Legenda





-  Maschi
-  Femmine
-  Maschi e femmine

-  Post Fortificazione
-  USA = 1999
Cile = 2000



Donne

  11.9
  29.2

  438
  628

  11.6
  6.8



PENSIAMOCI PRIMA.
 CONSIGLI UTILI PER CHI
 DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



Se si ... in che percentuale di casi viene realizzata ?

- In Olanda
 - 85% gravidanze programmate
 - 50% uso di integratori periodo periconcezionale
- Negli Stati Uniti
 - 50% gravidanze programmate
 - 40% uso di integratori periodo periconcezionale
- In Italia
 - 50-60% gravidanze programmate
 - 5-10 -20% uso di integratori periodo periconcezionale

Ma ...

- Il titolo della mia relazione è “Progetto Pensiamoci Prima: acido folico e non solo”.
- Vediamo allora un'altra raccomandazione del Progetto molto attinente all'organizzazione che ha promosso questo incontro: INRAN



PENSIAMOCI PRIMA.
CONSIGLI UTILI PER CHI
DESIDERA AVERE UN BAMBINO.



Raccomandazione sull' alimentazione

- Valutare le abitudini alimentari della donna ed incoraggiare:
 - una corretta alimentazione: normocalorica, ricca di frutta / verdura fresca, di pesce (apporto acidi grassi essenziali) e povera di grassi, max 2-3 caffè/die
 - l'esclusione di alimenti a rischio di trasmissione di infezioni (alimenti crudi o poco cotti, formaggi erborinati e patè) o con possibili quantità eccessive di vitamina A (fegato) o metilmercurio (pesce spada, tonno)
- Assicurarsi che un'eventuale alimentazione vegetariana sia ben equilibrata per apporto di proteine, vitamine ed oligoelementi

Una linea di ricerca essenziale e due ricerche illuminanti

- Vujkovic M et al., Obs & Gyn 2007; 110:378
 - Maternal western dietary patterns and the risk of developing a cleft lip with or without a cleft palate.
- Vujkovic M et al. BJOG 2009; 116:408
 - The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring.
 - Studio caso – controllo: 50 madri di SB e 81 controlli
 - Analisi dell'alimentazione e dosaggio folati serici, GR, B12, Hcy
 - Pattern alimentare dei casi e dei controlli valutato con punteggio basato su analisi dei componenti principali (PCA) o su regressione ridotta dei ranghi (RRR), diviso in quartili
 - Il pattern mediterraneo Q4 è il migliore: elevato uso frutta, verdura, olio vegetale, pesce, legumi, cereali. Q1 è il peggiore

Risultati

Regressione ridotta dei ranghi (RRR)

Caratteristica	Q 1 Pattern mediterraneo scarso	Q 4 Pattern mediterraneo ottimale
BMI	25,4	24,2
Fumo	27 %	19 %
AF periconcezionale	61%	45%
Folati siero (nmol/L)	11,7	19,2
Folati GR (nmol/L)	397	834
B6 (nmol/L)	50	61
B12 (pmol/L)	221	304
Omocisteina (mmol/L)	12,8	9,9

Risultati

Regressione ridotta dei ranghi (RRR)

Caratteristica	Q 1 Pattern mediterraneo scarso (n=33)	Q 4 Pattern mediterraneo ottimale (n=32)	Donne Campobasso Zappacosta et al. (n=79)	Donne USA NHANES (n=1950) 1988-94 prefort 2001-02 postfort
BMI	25,4	24,2		
Fumo	27 %	19 %		
AF periconcezionale	61%	45%		
Folati siero (nmol/L)	11,7	19,2	11,9	12,6 → 29,2
Folati GR (nmol/L)	397	834	438	397 → 628
B6 (nmol/L)	50	61	27,5	
B12 (pmol/L)	221	304	248	
Omocisteina (mmol/L)	12,8	9,9	11,6	7,9 → 6,8



Risultati

Regressione ridotta dei ranghi (RRR)

	Spina bifida (n=50)	Controlli (n=81)	Adj OR
Q 1 Scarsa Alim Med	20 (40,0%)	13 (16,0%)	3,5 (IC 95%1,5-8,2)
Q2 – Q4 Buona-Ottima Alimen Mediter	30 (60,0%)	68 (84,0%)	1,0 Ref

Prima di concludere

- Inviare domande o commenti al relatore a icbd@icbd.org
- Il Prof Pierpaolo Mastroiacovo sarà ben lieto di rispondere

Conclusione

- La salute riproduttiva e dei nuovi nati può essere migliorata attraverso vari interventi in vista del concepimento: “pensiamoci prima”.
- Tra i vari interventi è essenziale includere un apporto ottimale di acido folico nel periodo periconcezionale.
- Apporto ottimale che può essere ottenuto attraverso l'integrazione, ma anche, probabilmente, con un'alimentazione “mediterranea” che non può essere, o non viene ancora, utilizzata in modo ottimale da gran parte della popolazione.
- Il “probabilmente” della precedente asserzione esige lo sviluppo di ricerche accurate ed ampie.