

# La promozione della salute riproduttiva

**Pierpaolo Mastroiacovo**

*Alessandra Lisi International Centre for Birth Defects and Prematurity, Roma*

## Premessa

Il pediatra, insieme a ginecologi-ostetrici e altri operatori socio-sanitari, si adopera per migliorare la salute delle future generazioni. La sua missione è: più neonati e più bambini in buona salute; più di ieri, e domani più di oggi. Anche in presenza di classici indicatori sanitari soddisfacenti, come quelli raggiunti in Italia, e in molti paesi

### Tabella I.

Esiti avversi della riproduzione.

Infertilità <sup>1</sup> e subfertilità <sup>2</sup>
Aborto spontaneo
Gravidanze indesiderate o intempestive <sup>3</sup>
Interruzione di gravidanza per motivi psico-sociali <sup>4</sup>
Complicanze della gravidanza, tra cui:
Gravidanza ectopica
Diabete gestazionale
(Pre-)eclampsia
Distacco di placenta
Insufficienza placentare
Rottura precoce membrane
Malformazioni
Basso peso neonatale dovuto a:
Parto prematuro
Restrizione della crescita fetale
Disabilità congenite
Motorie (es.: paralisi cerebrale) <sup>5</sup>
Cognitive - comportamentali
Tumori congeniti
SIDS <sup>6</sup>
Malattie genetiche
Cromosomiche
Monogeniche

Note alla Tabella I

<sup>1</sup> Infertilità: mancato inizio della gravidanza dopo 12 mesi o più di rapporti sessuali non protetti nelle fasi fertili del ciclo mestruale (Anonymous, 2008).

<sup>2</sup> Subfertilità: mancato inizio della gravidanza dopo 6 mesi di rapporti sessuali non protetti nelle fasi fertili del ciclo mestruale (Gnoth et al., 2005).

<sup>3</sup> Inserita nell'elenco degli esiti avversi della riproduzione, poiché rappresenta un fallimento del controllo della fertilità da parte della donna (coppia).

<sup>4</sup> Inserita nell'elenco degli esiti avversi della riproduzione, poiché rappresenta un fallimento del controllo della fertilità da parte della donna (coppia).

<sup>5</sup> La paralisi cerebrale almeno nel 90% dei casi ha un'origine prenatale (Mc Lennan, 1999; Strijbis et al., 2006).

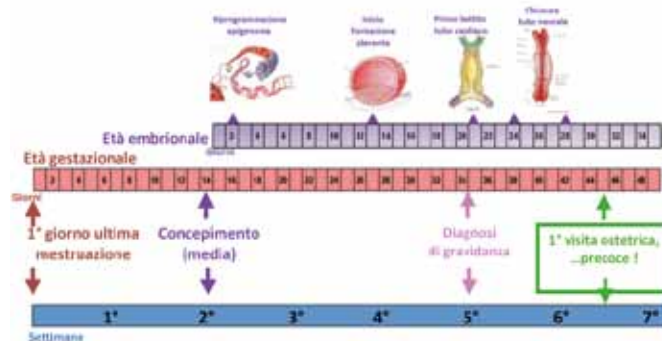
<sup>6</sup> Dopo le campagne Back-To-Sleep il fumo in gravidanza rappresenta il principale fattore di rischio per la SIDS. Evidenze sperimentali sugli animali da laboratorio suggeriscono un effetto nocivo della nicotina sui meccanismi di controllo centrale della respirazione (Abbott-Winzer-Serhan, 2012).

sviluppati (es.: mortalità infantile), la nostra missione ci spinge ad intravedere nuovi orizzonti ed affrontare nuove sfide. Ebbene, una delle ultime sfide della medicina, che vede il pediatra in prima linea, è la "promozione della salute riproduttiva"<sup>1</sup>, che può essere definita come "un *continuum* integrato di interventi socio-sanitari che promuovendo la salute delle persone in età fertile, di genere femminile e maschile, sin dalla giovane età e fino a poco prima di avere un figlio, ha come obiettivo specifico quello di prevenire o ridurre il rischio di alcuni esiti avversi della riproduzione". Questo nuovo campo di azione è pieno di promesse e può permetterci di compiere un ulteriore passo in avanti verso l'obiettivo finale: ridurre ulteriormente mortalità e morbilità materno-infantile.

Migliorare la salute materno-infantile significa ridurre il rischio individuale che ha ogni donna (coppia) di avere uno o più esiti avversi della riproduzione, e quindi ridurre la loro incidenza nella popolazione generale. Gli esiti avversi della riproduzione sono molteplici (Tab. I) e possono essere definiti come "eventi indesiderati, patologici o a rischio di patologia, derivanti dal desiderio riproduttivo (es.: infertilità, aborto spontaneo) e/o dal suo esito (es.: nati con malformazione o pretermine)".

Le motivazioni che giustificano l'inserimento della promozione della salute riproduttiva nel *continuum* degli interventi socio-sanitari di promozione della salute in generale e di quella materno-infantile in particolare, sono quattro: (a) un fatto arcinoto, ma trascurato, (b) nuove o più solide nozioni emerse negli ultimi anni, (c) una barriera, (d) una riflessione.

Il *fatto arcinoto*: la nostra esistenza biologica inizia con il concepimento. Questo è fuori di dubbio, al di là di ogni disquisizione etica sulla definizione di inizio vita, di persona umana o altro. Il concepimento e le primissime tappe dello sviluppo embrionale sono essenziali per il nostro futuro benessere. È nei primissimi giorni dopo



**Figura 1.**

Rappresentazione schematica dei tempi in cui si verificano i principali eventi biologici che avvengono subito dopo il concepimento, espressi in età embrionale e in età gestazionale. Si può notare che la prima visita ostetrica, anche quando è effettuata precocemente, risulta posteriore alle principali tappe di sviluppo embrionale.

**Tabella II.**Elenco dei principali effetti sulla riproduzione di stili di vita non salutari<sup>1</sup>.

Fattore di rischio	Rischio aumentato di:
Fumo	Infertilità e subfertilità (Augood et al., 1998); aborto spontaneo (Nielsen et al., 2006); gravidanza ectopica, placenta previa, distacco di placenta, rottura prematura delle membrane (Castles et al., 1999); malformazioni congenite (Hackshaw et al., 2011) in particolare schisi orali (Little et al., 2004); natimortalità (Flenady et al., 2011); prematurità (Shah-Bracken, 2000); basso peso neonatale (McCowan et al., 2009) (dose dipendente e per esposizione continua in gravidanza); SIDS (Mitchell-Milerad, 2006); obesità infantile (Ino, 2010). Possibile subfertilità e infertilità in età adulta nei figli (Shrestha et al., 2011).
Fumo passivo	Natimortalità, malformazioni (Leonardi-Bee et al., 2011); basso peso neonatale (Liu e Chen, 2009).
Alcol	<i>Uso eccessivo</i> (> 50 gr/die): sindrome feto-alcolica, 5% degli esposti (Ornoy-Ergaz, 2010). <i>Uso eccessivo occasionale</i> (>50 gr): dati pochi chiari: possibili effetti sul neuro-sviluppo (Henderson et al., 2007), un ampio studio di coorte Danese osserva aumento di convulsioni neonatali ed epilessia per esposizioni 11-16° sett. (Sun et al., 2009). <i>Uso variabile ad effetto dose, con soglia</i> : nati SGA e pretermine più frequenti sopra 10 gr/die per SGA e di 18 gr/die per i pretermine (Patra et al., 2011). <i>Uso moderato</i> (10-20 gr/die): disturbi cognitivi e comportamentali (O'Leary-Bower, 2102). <i>Uso scarso</i> (< 100 gr/sett. e mai > 20 gr in unica occasione): dati incerti e non conclusivi per disturbi cognitivi e comportamentali (Anonimo, 2012). Inoltre: possibile subfertilità maschile e femminile, aborti spontanei, ridotto volume spermatico nei figli ventenni (Ramlau-Hansen et al., 2010).
Caffeina	Possibile subfertilità (Stanton et al., 1995; Bolúmar et al., 1997)
Sostanze psico-attive	<i>Cocaina</i> : placenta previa (Faiz-Ananth, 2003), SGA, prematurità (Gouin et al., 2011); possibili deficit cognitivi (Williams-Ross, 2007). <i>Cannabis</i> : riduzione del peso neonatale (-131 gr per uso 4 volte a settimana) (English et al., 1997), possibile effetto sul comportamento e salute mentale (Jutras-Aswad et al., 2009). <i>Eroina e metadone</i> : riduzione peso neonatale (-489 gr e -279 gr rispettivamente) (Hulse et al., 1997), mortalità neonatale (Hulse et al., 1998). <i>Amfetamine</i> : basso peso neonatale (-279 gr), prematurità, SGA (Ladhani et al., 2011). Possibile aumento di cardiopatie (McElatthou et al., 1999) e di problemi neuro-comportamentali (Oei et al., 2012).
Alimentazione non-mediterranea <sup>2</sup>	Possibili esiti: ridotta fertilità (Toledo et al., 2011, Vujkovic et al., 2010); preeclampsia (Brantsaeter et al., 2009, Borgen et al., 2012); labioschisi e difetti del tubo neurale (Carmichael et al., 2012); spina bifida (Vujkovic et al., 2009); pressione più alta in gravidanza (Timmermans et al., 2011); parto pretermine (Mikkelsen et al., 2008, Haugen et al., 2008); peso neonatale inferiore (Timmermans et al., 2012); asma e atopia (Chatzi et al., 2008).
Esercizio fisico	<i>Minimo</i> : diabete gestazionale (Tobias et al., 2011). <i>Eccessivo nel lavoro</i> : nati pretermine, effetto modesto se esistente (Bonzini et al., 2007).
Sovrappeso e obesità	Aborti spontanei anche ripetuti (Boots-Stephenson, 2011); varie complicazioni della gravidanza (Heslehurst et al., 2008); diabete gestazionale – anche per sovrappeso (Torloni et al., 2009a); preeclampsia (O'Brien et al., 2003); alcune malformazioni congenite – per sovrappeso DTN e cardiopatie (Stothard et al., 2009); parto cesareo, elettivo e di urgenza (Poobalan et al., 2009); natimortalità (Flenady et al., 2012); nati pretermine spontanei e indotti – anche sovrappeso (McDonald et al., 2010, Torloni et al., 2009b); inizio tardivo e durata inferiore allattamento (Lepe et al., 2011). Possibile: infertilità (anche maschile), macrosomia, parto cesareo più frequente, emorragie post-partum, e varie complicanze della gravidanza (Vasudevan et al., 2011).
Magrezza eccessiva	Nati pretermine spontanei ed indotti, e nati di basso peso (Han et al., 2011). Possibile: infertilità, aborti spontanei (Davies, 2006); gastroschisi (Siega et al., 2009).
Violenza domestica	Nati di basso peso, pretermine, SGA (Shah et al., 2010). Possibili: gravidanze non desiderate, complicanze della gravidanza, infezioni trasmesse sessualmente (ACOG, 2012).

Note alla Tabella II.

<sup>1</sup> Gli esiti avversi della riproduzione elencati in questa tabella sono quelli più documentati e per i quali esiste una revisione sistematica con metanalisi. Fanno eccezione gli esiti preceduti dall'aggettivo possibile che sono suggeriti da revisioni narrative o singoli studi molto recenti che meritano in futuro conferme più solide.<sup>2</sup> Per alimentazione non-mediterranea, definita variamente, si intende in genere un pattern alimentare a basso contenuto di frutta, verdura, cereali, pesce, olio e zuccheri complessi, e alto contenuto di carne, burro, grassi, zuccheri semplici e addizionati alle bevande.

Abbreviazioni. SIDS: morte improvvisa del lattante; SGA: nati con peso inferiore alla norma per l'età gestazionale.

il concepimento che si verifica la riprogrammazione epigenetica (Morgan et al., 2005), la formazione della placenta, e la formazione degli organi (Fig. 1). Se vogliamo attuare programmi di prevenzione primaria e ridurre il rischio di infertilità, aborti spontanei o indotti, complicanze della gravidanza o di condizioni neonatali e infantili che riconoscono il loro *primum movens* prima della gravidanza o nei primissimi giorni dopo il concepimento bisogna pensarci prima. La prima visita ostetrica è tardiva per realizzare una prevenzione primaria a tutto campo degli esiti avversi della riproduzione.

Le *nuove o più solide nozioni*: da tempo sapevamo che alcuni interventi di prevenzione di uno o più esiti avversi della riproduzione dovevano essere realizzati ben prima del concepimento. Basti

pensare alla vaccinazione anti-rosolia, alla supplementazione con acido folico, al trattamento di condizioni croniche (es.: diabete, iperfenilalaninemia), e alla consulenza genetica. Più di recente abbiamo imparato che gli stili di vita non salutari, ovvero fumo, uso anche non eccessivo di bevande alcoliche, uso di sostanze psico-attive, abuso di caffè, dieta non-mediterranea (o comunque scorretta) e scarso esercizio fisico con conseguente sovrappeso /obesità, e per finire, lo stress e la violenza domestica rappresentano fattori di rischio per uno o più esiti avversi della riproduzione (Tab. II). Infine, si stanno delineando nuove conoscenze sul ruolo della riprogrammazione dell'epigenoma, sia nei gameti prima del concepimento che nella fase di pre-impianto dell'embrione, che aprono nuove strade per

la comprensione dell'insorgenza di molte patologie (Gabory et al., 2011) e la loro prevenzione. Tutto ciò sottolinea l'importanza dello stato di salute dei futuri genitori, a tutto campo, per "programmare" la salute dei propri figli. E forse dovremmo cominciare a parlare di "programmazione peri-concezionale della salute infantile e dell'adulto".

La *barriera*: molte gravidanze non sono programmate. In Italia e negli Stati Uniti la percentuale di gravidanze che si verificano nei tempi desiderati è intorno al 50% (Finer, 2006; Mastroiacovo, 2012). Se tutte le gravidanze fossero programmate, forse, potremmo immaginare di promuovere la salute riproduttiva in un arco di tempo ben definito. Sottolineo il forse: il breve arco di tempo potrebbe non essere sufficiente per modificare abitudini inveterate o a ripristinare uno stato di salute compromesso per affrontare in modo ottimale la gravidanza.

La *riflessione*: molti fattori di rischio per gli esiti avversi della riproduzione sono anche fattori di rischio per patologie dell'età adulta, o più avanzata. Gli esempi più paradigmatici sono tutti gli stili di vita elencati sopra, ma si possono fare altri esempi a cominciare dalle malattie croniche non diagnosticate tempestivamente o trascurate. In altre parole promuovendo la salute riproduttiva si promuove più in

generale la salute delle persone, e viceversa, e con una motivazione, forse, più emotivamente sentita e più vicina nel tempo.

## Sette domande e sette risposte

### Quali sono gli interventi utili per la "promozione della salute (anche) riproduttiva"?

Gli interventi utili per promuovere la salute riproduttiva sono stati ampiamente descritti altrove (HCN, 2007; Jack et al., 2008; Berghella et al., 2010; Seshadri et al., 2012). In Italia "Pensiamoci Prima"<sup>2</sup> nel 2010 ha messo a punto 28 "Raccomandazioni per il Counseling Preconcezionale" con la condivisione di 22 Società Scientifiche.

Nella tabella III sono elencati tali interventi che possono essere classificati in 4 sezioni, sebbene la distinzione sia strumentale e non sostanziale:

A. Promuovere la salute della donna (coppia) in generale e proteggerla dal rischio di un esito avverso della eventuale riproduzione;

B. Trattare (o affrontare) eventuali condizioni di salute o sociali della donna (coppia) che aumentano il rischio di un esito avverso della riproduzione;

### Tabella III.

Interventi utili per promuovere la salute riproduttiva.

#### A. Promuovere la salute della donna (coppia) in generale e proteggerla dal rischio di un esito avverso dell'eventuale futura riproduzione.

Vaccinazione anti rosolia, varicella, epatite B, tetano, pertosse

Educazione sessuale

Colloqui individualizzati per un efficace controllo della fertilità

Prevenire gravidanze sotto i 20 anni e a breve distanza da una precedente, scoraggiare quelle in età riproduttiva avanzata

Educazione sugli stili di vita salutari: alimentazione mediterranea, esercizio fisico, fumo, alcol, uso di sostanze psico-attive

Identificare e affrontare situazioni di: fragilità socio-economica; stress, depressione, ansietà; violenza domestica

Supplementazione con 0,4 mg/die di acido folico<sup>1</sup>

#### B. Identificare e trattare eventuali condizioni di salute della donna (coppia) che aumentano il rischio di un esito avverso della riproduzione.

Malattie sessualmente trasmesse

Sovrappeso e obesità

Eventuali patologie (es.: diabete, epilessia, asma, patologie della tiroide, ipertensione, iperfenilalaninemia, varicocele)

Condizioni che possono aver determinato un precedente esito avverso della riproduzione

#### C. Aiutare la donna (la coppia) che programma o non esclude la possibilità di una gravidanza ad affrontare le situazioni che aumentano il rischio di un esito avverso della riproduzione

Revisione generale delle problematiche indicate nelle due sezioni precedenti e correzione di quelle ancora presenti, es.: acido folico, fumo, alcol, obesità, malattie croniche.

Farmaci

Sostanze chimiche nocive, in ambienti lavorativi e non

Radiazioni ionizzanti

Febbre elevata

Toxoplasmosi

Citomegalovirus<sup>2</sup>

Gruppo sanguigno, fattore Rh

#### D. Identificare rischi di natura genetica, informare la coppia e aiutarla a prendere decisioni libere e responsabili

Albero genealogico

Screening malattie genetiche comuni (es.: talassemia), comprese quelle tipiche di specifici gruppi di popolazione

Note alla Tabella III

<sup>1</sup> Vedi Box per la raccomandazione di "Pensiamoci Prima" più recente ed elaborata sulla base di ricerche e riflessioni più recenti.

<sup>2</sup> Per donne che hanno bambini piccoli o che lavorano con bambini piccoli.

C. Aiutare la donna (la coppia) che programma o non esclude la possibilità di una gravidanza ad evitare le esposizioni che aumentano il rischio di un esito avverso della riproduzione;

D. Identificare rischi di natura genetica per informare la coppia e aiutarla a prendere decisioni libere e responsabili.

Gli interventi della sezione A vanno realizzati sin dall'età adolescenziale (le vaccinazioni ovviamente prima, in età infantile) e reiterati per tutto l'arco della vita. Si tratta infatti di interventi di promozione della salute in generale che se non attuati influiscono anche sull'incremento del rischio di esito avverso della riproduzione. Gli interventi inclusi nella sezione B, ovviamente vanno realizzati non appena vengano identificati, possibilmente in modo proattivo e attraverso appositi *screening* (es.: lue, HIV, questionari ad hoc). Nella sezione C sono elencati quegli interventi che vanno presi in considerazione non appena la coppia manifesta l'intenzione di avere un figlio e non ne esclude la possibilità. Il loro obiettivo è evitare rischi nelle prime settimane di gravidanza, quando ancora la donna non sa di essere incinta o non ha eseguito la prima visita ostetrica. In questa lista non sono compresi quegli interventi che dovranno poi essere messi in atto alla prima visita ostetrica. Infine la sezione D comprende principalmente interventi mirati alla prevenzione per rinuncia<sup>3</sup> che possono essere effettuati sin da quando si forma la coppia, non è necessario attendere infatti il momento in cui comincia più seriamente a pensare di avere un figlio. Da notare che molti degli interventi suggeriti nella tabella III non vengono forniti dal Sistema Sanitario Nazionale e talora non fanno ancora parte della comune pratica medica, ciò non significa che non debbano essere presi in considerazione e/o offerti ai pazienti. Anzi, è auspicabile, e questo articolo ne è uno dei tanti strumenti. È importante sottolineare che nella realizzazione dei vari interventi il ruolo del partner non può essere sottovalutato, anzi. Contribuisce al controllo della fertilità e a programmare le gravidanze. Il suo comportamento condiziona quello della donna, induce comportamenti a rischio o al contrario l'aiuta a seguire quelli salutari. Può essere una fonte di rischio, es.: fumo passivo, comportamenti sessuali rischiosi, stress, violenza domestica. Infine influisce direttamente sull'esito riproduttivo: il 30-40% delle cause di infertilità sono attribuibili all'uomo e alcune sono rimovibili (es.: alcol, fumo, obesità) (Case, 2003), così come può influire direttamente sulla salute dei propri figli (Mocarelli et al., 2000; Ngo et al., 2006; Wigle et al., 2009; Liu et al., 2011).

### Gli interventi elencati e unanimemente ritenuti utili sono "evidence-based"?

La risposta puntuale a questa domanda è complessa. E richiederebbe ben più ampio spazio. Per tutti gli interventi elencati nella tabella III esiste una robusta, o sufficiente, dimostrazione o consenso, tale da essere raccomandata ai sanitari per promuovere la salute riproduttiva. Ma la domanda cruciale è qual è l'evidenza che realizzando l'intervento si ottiene il risultato atteso? Ovvero la riduzione del rischio di uno o più esiti avversi della riproduzione o almeno, se questo non è possibile per la sua rarità, la riduzione del fattore di rischio? Vorremmo, per tutti gli interventi, evidenze chiare e robuste come quelle prodotte per la vaccinazione anti-rosolia (Muscat et al., 2012), per la supplementazione con acido folico (De Regil et al., 2010), per il trattamento del diabete (Wahabi et al., 2010) o della iperfenilalaninemia (Prick et al., 2012). In tutti questi casi l'intervento, effettuato proprio prima della gravidanza è basato su prove di efficacia robuste, l'esito avverso diminuisce. E per tutti gli altri? L'intervento proposto è basato su prove di efficacia mutuate da quanto osservato in gravidanza [(es.: vari metodi di *counselling* o farmacologici per far smettere di fumare (Lumley et al., 2009; Moore et al., 2009;

Civljak et al., 2010; Cahill et al., 2010; Coleman et al., 2012)] o più in generale in donne in età fertile. Altri interventi sono raccomandati sulla base del buon senso. È certo sensato, ad esempio, perseguire l'obiettivo di un trattamento tempestivo, ottimale e continuato nel tempo, se esiste una determinata malattia, soprattutto se influisce sull'esito della riproduzione (es.: diabete, epilessia, asma, ipertensione, ipotiroidismo) o promuovere stili di vita salutari. A prescindere dalla dimostrazione di decremento dell'esito riproduttivo. Altrettanto sensato è prodigarsi nei confronti di una donna in età fertile, che può rimanere incinta il giorno dopo l'incontro con il sanitario di fiducia, o che ha programmato la gravidanza a breve termine, per evitare l'esposizione ad un fattore di rischio nocivo per il futuro bambino. L'industria farmaceutica ha già provveduto. Nelle schede informative redatte più di recente è infatti riportata a dicitura: "Il medico, all'atto della prescrizione, dovrà valutare l'opzione di trattamenti alternativi in donne in gravidanza o che stiano pianificando una gravidanza".

### Quale è il ruolo del pediatra?

La promozione della salute (anche) riproduttiva va perseguita "da ogni sanitario – ad ogni donna in età fertile – in ogni occasione". La domanda di routine da rivolgere alla donna è: "Sta forse pensando di avere una (altra?) gravidanza?". Ciò premesso si può affermare senza ombra di dubbio che il ruolo del pediatra e del neonatologo è rilevante. Non è necessario ricordare che la sua missione è proprio quella di promuovere la salute della persona sin da prima della nascita con obiettivi che non si limitano all'età infantile o adolescenziale, ma si estendono all'età adulta. Ma forse va ricordato:

- il suo ruolo nell'identificazione di un possibile fattore di rischio che ha determinato una eventuale condizione congenita (es.: restrizione della crescita intrauterina, prematurità, malformazione). Il conseguente colloquio inter-concezionale con la coppia deve avere
  - l'obiettivo di cercare di rimuovere il fattore di rischio e di evitare il ripetersi dell'evento avverso;
  - il suo ruolo di medico di fiducia della famiglia in vista di ulteriori gravidanze, considerato che: (i) il 45-50% dei nati nasce da una coppia che ha già un figlio e... un pediatra (Regione Emilia Romagna, 2010; Regione Lazio, 2012); (ii) una donna con un bambino ha più spesso contatto con il pediatra che con il proprio medico o ginecologo (Cheng et al., 2012);
  - il ruolo che svolge il pediatra nei confronti degli adolescenti; il ruolo di educatore sanitario nell'ambito della famiglia.
- Senza infine dimenticare il ruolo nell'ambito della rete socio-sanitaria e il ruolo di *advocacy*. Tutte attività che possono essere svolte con grande autorevolezza, considerata la missione specifica della pediatria: più bambini in buona salute.

### Quali esperienze esistono nel mondo di programmi mirati alla promozione della salute riproduttiva?

In Italia esistono esperienze di varia natura, alcune hanno come obiettivo la promozione degli stili di vita salutari (es.: "Guadagnare Salute", promosso dal Ministero della Salute), altri sono mirati a promuovere specifiche tematiche (es.: contraccezione), o a ridurre l'impatto sull'esito riproduttivo di specifici fattori di rischio (es.: alcool, fumo) o a promuovere la supplementazione di acido folico. L'unico progetto che affronti in modo olistico la salute riproduttiva è il progetto noto come "Pensiamoci Prima"<sup>4</sup> che, tra l'altro, ha dato vita ad altre iniziative quali "Prima della Gravidanza"<sup>5</sup> e "Mamma InForma"<sup>6</sup>. In Europa, senza ombra di dubbio, l'attività più sviluppata e a tutto campo, dalla ricerca all'implementazione di programmi, è quella olandese, in particolare quella realizzata dall'Università Erasmus di Rotterdam da Eric A.P. Steegers<sup>7</sup> e Regine P.M. Steegers-Theunis-

**Tabella IV.**

Calcolo del numero di esiti attribuibili in Italia ad alcuni fattori di rischio.

Fattore di rischio	Prevalenza del fattore di rischio	Esito	Incidenza dell'esito	Rischio relativo	Numero esiti attribuibili al fattore di rischio /anno	Referenza per stima del rischio relativo
Gravidanza non voluta **	3%	Nati di basso peso	7.0%	1.51	601	Shah et al., 2011
Gravidanza intempestiva **	40%			1.31	4 402	
Mancata supplementazione con acido folico ***	80%	DTN	1 per 1.000	2.00	384	De Regil et al., 2010
		Cardiopatie congenite	8 per 1.000	1.24	734	Leoncini, 2012
		L +/- PS	0.6 per 1.000	1.33	72	Johnson-Little, 2008
		Palatoschisi	0.4 per 1.000	1.14	22	
BMI < 18.5 **	8%	Nati pretermine	7.0%	1.22	690	Han et al., 2009
BMI 25 - 29.9 **	15%	Diabete gestazionale	4.0%	1.97	2.896	Torloni et al., 2009
		Nati morti	0.3%	1.23	54	Flenady et al., 2011
		Nati pretermine	7.0%	1.06	356	Mc Donald et al., 2011
		DTN	1 per 1.000	1.20	17	Stothard et al., 2009
		Cardiopatie congenite	8 per 1.000	1.17	113	Stothard et al., 2009
BMI > 30 **	6%	Aborti spontanei	15.0%	1.31	1.561	Boots-Stephenson, 2011
		Diabete gestazionale	4.0%	3.01	2.454	Torloni et al., 2009
		Nati morti	0.3%	1.63	59	Flenady et al., 2011
		Nati pretermine	7%	1.13	309	Mc Donald et al., 2011
		5 malformazioni	1 per 1.000	Variabile	114	Stothard et al., 2009
Asma *	3%	Pre-eclampsia	5.0%	1.54	454	Murphy et al., 2011
		SGA	3.0%	1.22	112	
		Nati pretermine	7.0%	1.41	485	
Diabete **	0.35%	Nati morti	0.3%	2.90	11	Flenady et al., 2011
		Maformazioni gravi	2.0%	3.00	79	Wahabi et al., 2010
		Nati pretermine	7.0%	1.43	60	
Epilessia **	0.30%	Maformazioni gravi	2.0%	3.11	72	Meadow et al., 2008
Ipertensione *	2%	Nati morti	0.3%	2.58	49	Flenady et al., 2011
Fumo inizio gravidanza ***	25%	Infertilità	5.0%	1.42	2.708	Augood et al., 1998
		Gravidanza ectopica	1.3%	1.77	1.196	Castles et al., 1999
		Placenta previa	0.7%	1.58	476	
		9 malformazioni	1.1%	Variabile	252	Hackshaw et al., 2011
		Obesità (3-33 anni)	12.0%	1.52	4.017	Ino 2010
Fumo durante l'arco della gravidanza **	12%	Distacco di placenta	0.9%	2.00	550	Ananth et al., 1999
		PROM	1.4%	1.70	596	Castles et al., 1999
		Nati morti	0.3%	1.36	67	Flenady et al., 2011
		Nati pretermine	7.0%	1.19	889	Lumley et al., 2004
		SIDS	0.1%	3.93	19	Mitchell et al., 2006
Fumo passivo	5%	Nati morti	0.3%	1.23	18	Leonardi-Bee et al., 2011
		Malformazioni	2.0%	1.13	74	
		Basso peso neonatale	7.0%	1.60	332	Liu-Chen, 2009
Violenza domestica	0.5%	Nati di basso peso	7.0%	1.53	105	Shah et al., 2010
Cocaina	0.5%	SGA	3.0%	3.23	189	Gouin et al., 2011
		Nati pretermine	7.0%	3.38	469	
		Placenta previa	0.4%	2.50	17	Faiz-Ananth, 2003

## Note alla Tabella IV

1. I fattori di rischio elencati sono stati selezionati sulla base della: (a) disponibilità di almeno una metanalisi che ne abbia stimato la dimensione del rischio (rischio relativo o odds ratio); (b) possibilità di modificarlo; (c) interesse personale, sperando sia simile a quello del lettore.
2. La frazione attribuibile nella popolazione si calcola matematicamente se si dispone della: (a) dimensione del rischio e (b) della prevalenza del fattore di rischio nella popolazione di interesse (nel nostro caso quella di donne all'inizio o nell'arco della gravidanza). Il primo dato è ragionevolmente robusto, deriva sempre e soltanto da metanalisi, il secondo, in mancanza più o meno totale di informazioni affidabili su donne all'inizio o in corso di gravidanza è una stima basata da varie indagini nazionali o internazionali. Per semplicità il numero degli asterischi indica l'affidabilità (tre asterischi = buona, nessun asterisco = del tutto ipotetica).
3. Gli esiti considerati sono stati selezionati con gli stessi criteri dei fattori di rischio (vedi sopra).
4. La stima dell'incidenza degli esiti, insieme al numero dei nati in Italia ogni anno, serve a calcolare la numerosità dei casi attribuibili al fattore di rischio. La frazione attribuibile ci fornisce infatti solo la percentuale (che va bene per qualunque popolazione). La prima è molto affidabile per tutti gli esiti neonatali e infantili (tratta da statistiche disponibili, es.: CedAP, registri di malformazioni), ma lo è meno per le complicanze della gravidanza (tratta dalla letteratura). I dati per gli aborti spontanei e l'infertilità sono tratti dalla letteratura e si adattano molto bene alla realtà italiana. Per quanto riguarda la numerosità di nati/anno si tratta di una media di quanto avvenuto negli ultimi anni: 570.000/anno.
5. Nella colonna del numero degli esiti attribuibili al fattore di rischio/anno (la più importante) si può osservare che a parità di rischio relativo, ad esempio 1.5, il numero dei esiti attribuiti al fattore di rischio varia molto: 4.400 per i nati di basso peso attribuiti a gravidanze intempestive (non desiderate proprio in quel momento), 454 per la pre-eclampsia attribuita all'asma non trattata correttamente. Ciò dipende dalla prevalenza del fattore di rischio. Tanto più è il fattore di rischio è frequente tanto più elevato è il numero dei casi ad esso attribuiti.
6. Caveat
  - L'obiettivo di questa tabella è fornire una stima dei casi potenzialmente prevenibili in Italia, grossolana, e non certo raggiungibile in tempi brevissimi perché si basa sull'assunto che il fattore di rischio sia rimosso del tutto (leggi fumo, obesità, gravidanze intempestive). Va usata con estrema cautela, soprattutto per rendersi conto su quali sono le priorità.
  - Non sommare mai esiti attribuiti a fattori di rischio diversi, con l'intento di calcolare il numero totale di casi che potrebbero essere prevenuti se si rimuovono contemporaneamente più fattori di rischio.

sen<sup>8</sup>. Progetti di vario tipo e natura sono attuati in varie nazioni (Reeve, 2009): negli Stati Uniti (il CDC, che ha rinnovato recentemente tutta la sezione sulla salute riproduttiva-preconcezionale nella sua web<sup>9</sup>, merita una visita), in Cina, nelle Filippine, in Bangladesh, solo per fare alcuni esempi. A livello internazionale operano organizzazioni quali la *March of Dimes*<sup>10</sup>, *Preparing for Life*. L'OMS ha promosso un *meeting* (il primo) di consenso globale sulle cure preconcezionali il 6-7 Febbraio 2012 (report in preparazione).

### Quali sono i potenziali benefici che si possono ottenere con la promozione della salute riproduttiva?

Il beneficio atteso, finale, è la riduzione della morbilità e mortalità materna e infantile, e possibilmente quella dell'adulto (se teniamo presente i dati emersi sulla programmazione fetale delle malattie dell'adulto). Certo vorremmo avere dati precisi sui vari benefici attesi. La ricerca di sanità pubblica dovrebbe essere così sviluppata, e non solo in Italia, da aver già proposto esperienze pilota che ci possano consentire stime affidabili su tutti i possibili vantaggi attesi. Ciò non è possibile. Possiamo però avventurarci. Calcolare la cosiddetta "frazione attribuibile nella popolazione" almeno per alcuni fattori rischio e per alcuni esiti e calcolare il numero di esiti che sono potenzialmente prevenibili in Italia (o in una sua regione) se il fattore di rischio viene rimosso completamente (Tab. IV). Altro beneficio non trascurabile di un programma olistico di promozione della salute riproduttiva è la spinta che viene data ad una maggiore attenzione alla propria salute, soprattutto tra i giovani. La responsabilità di diventare genitori, presto o tardi, potrebbe aumentare l'efficacia di programmi di salute mirati a prevenire altre patologie: oncologiche, cardiovascolari e metaboliche.

### Quali sono i potenziali svantaggi che si possono verificare?

Il primo svantaggio è deludere le aspettative. Se un programma di promozione della salute riproduttiva ad esempio promette *tout court* la nascita di un figlio sano, osserveremo forti resistenze al mantenimento di un tale programma. Un figlio sano non può essere previsto da nessuno nonostante tutti gli sforzi si possano fare. Ciò vale sia per l'intervento globale (promozione della salute ripro-

duttiva) che per gli interventi specifici. Per questo motivo è raccomandabile usare più spesso il termine "riduzione del rischio di..." piuttosto che di prevenzione. Infatti il concetto di prevenzione è associato più spesso a quello di non comparsa della malattia, e può essere utilizzato solo per le condizioni monofattoriali, per le quali esiste un intervento preventivo efficace (es.: la sindrome da rosolia congenita non si verifica se la donna è protetta adeguatamente nei confronti di questa malattia infettiva). Per la grande maggioranza degli esiti (di natura multifattoriale) si ottiene una riduzione del rischio. In pratica si verifica il seguente scenario, utilizzando come esempio la supplementazione con acido folico. Prescrivendo a 10.000 donne in età fertile 0,4 mg/die di acido folico, invece di osservare 10 casi di difetti del tubo neurale, ne osserveremo solo 5, dovuti ad altre cause ancora poco sconosciute. Queste 5 donne, se non informate correttamente, potranno recriminare che l'acido folico non è servito a nulla, o peggio ancora avere sensi di colpa. È importante quindi fornire l'informazione in modo realistico e preciso. Il paradosso dello scenario è che né noi, né le loro mamme, sapranno chi dei rimanenti 9.995 nati è nato senza il difetto del tubo neurale, che altrimenti avrebbe avuto.

Altri svantaggi possibili sono: (a) considerare la donna, magari sin dall'età adolescenziale, solo o soprattutto sotto l'aspetto riproduttivo, fino ad arrivare a negare l'eventuale diritto a non volere figli; (b) focalizzare eccessivamente l'attenzione sull'evento riproduttivo e non sottolineare al contrario il vantaggio prodotto da gran parte degli interventi per la salute generale della donna (coppia); (c) stigmatizzare socialmente donne che continuano, per motivi psico-sociali, a mantenere stili di vita non salutari (es.: fumare in gravidanza). La comunicazione sociale e individuale deve tener conto di questi possibili svantaggi e trovare il necessario equilibrio tra il dovere dei sanitari di proteggere la vita nascente, il diritto della donna ad ottenere informazioni preventive e il rispetto della sua autonomia decisionale. Una particolare attenzione dovrà essere data a non creare sensi di colpa ingiustificati. Il nostro dovere come operatori sanitari è realizzare il diritto delle persone ad essere informate correttamente e ampiamente, senza alcun giudizio morale sulle loro scelte.

**Box 1****Proposta di nuova raccomandazione per la supplementazione con acido folico**

Si raccomanda ai sanitari<sup>1</sup> di donne (coppie) in età fertile, con o senza figli, che:

- non utilizzano* un efficace metodo di controllo della fertilità (coito interrotto, uso del profilattico o altre barriere chimiche o meccaniche, metodi basati sul riconoscimento dei giorni fertili);
- non escludono* la possibilità di una gravidanza anche se non attivamente ricercata;
- programmano una gravidanza*, di prescrivere alla donna la vitamina acido folico alla dose giornaliera di 0,4 mg al giorno per ridurre il rischio di difetti congeniti, altre malformazioni<sup>2</sup> e di altri esiti indesiderati della riproduzione<sup>3</sup> oltre che raccomandare un'alimentazione di tipo mediterraneo (ricca di frutta e verdura).

Una dose superiore (massimo 4-5 mg/die) va prescritta a donne che hanno avuto in precedenza un nato affetto da difetto del tubo neurale, siano esse stesche affette da spina bifida, da diabete o siano in trattamento con antiepilettici. Va anche presa in considerazione all'inizio del trattamento e per un mese tale dose soltanto per donne che possono rimanere incinta nel mese successivo. Tale dosaggio non è indicato in altre situazioni di ipotetici rischi di carenza, genetici o non.

L'assunzione dell'acido folico deve essere continuata per tutto il primo trimestre di gravidanza.

La prescrizione, a gravidanza iniziata, non è efficace per ridurre il rischio di difetti congeniti.

**Note**

<sup>1</sup> La raccomandazione è indirizzata ai sanitari, poiché in Italia sono coloro che influenzano maggiormente (90% dei casi) sull'uso (e dosaggio) della supplementazione. L'acido folico, se usato per la prevenzione dei difetti del tubo neurale (0,4 mg) è in fascia A.

<sup>2</sup> Evidenze osservazionali, meno robuste di quelle esistenti per la riduzione del rischio dei difetti del tubo neurale, ma non trascurabili, suggeriscono una diminuzione del rischio di cardiopatie e labio e/o palatoschisi.

<sup>3</sup> Evidenze osservazionali basate su diversi studi suggeriscono una possibile diminuzione del rischio di vari esiti tra cui: prematurità e basso peso neonatale.

**Quali strumenti può utilizzare il pediatra, o altro operatore sanitario, per contribuire a realizzare un programma organico e completo di promozione della salute riproduttiva?**

Dato per scontato che:

- un programma di promozione della salute riproduttiva non può che essere multisetoriale, con impegno serio della famiglia, delle strutture di formazione (scuola dell'obbligo e università), dei servizi sociali, dei mezzi di comunicazione di massa, delle organizzazioni di volontariato e di promozione sociale;
- i principali attori di un programma di promozione della salute riproduttiva sono i consultori e i ginecologi.

Che cosa può fare un pediatra, o altro operatore sanitario (medico di medicina generale, laureata in ostetricia, farmacista), per contribuire a realizzare un programma organico e completo di promozione della salute riproduttiva, con il poco tempo a disposizione, i tagli della spesa pubblica e le continue nuove richieste di salute da parte della cittadinanza?

Nell'ambito del progetto "Pensiamoci Prima" è stato sviluppato uno schema di comportamento che è stato apprezzato e messo in pratica da alcuni colleghi, ma non ancora valutato formalmente. Tale schema è sinteticamente riassunto nel Box 2.

**Box 2****Comportamento suggerito per sensibilizzare, nel proprio ambulatorio, le coppie in età fertile a prestare attenzione alla propria salute riproduttiva.**

- Essere pronti a sostenere un colloquio (possibilmente con modalità di counseling) mirato alla promozione della salute riproduttiva e preconcezionale:
  - Partecipare ad un corso di aggiornamento;
  - Stampare le raccomandazioni per il counseling preconcezionale, digerirle, e tenerle sempre a disposizione [http://www.pensiamociprima.net/sanitario/counseling\\_eseguire.html](http://www.pensiamociprima.net/sanitario/counseling_eseguire.html);
  - Navigare attentamente sul sito [www.pensiamociprima.it](http://www.pensiamociprima.it) e sul sito [www.primadellagravidanza.net](http://www.primadellagravidanza.net) e stampare materiale ritenuto utile.
- Stampare e affiggere nella sala di attesa del proprio ambulatorio il manifestino di "Pensiamoci Prima" (reperibile su <http://www.pensiamociprima.net/content/Manifestino.pdf>), per attrarre l'attenzione di tutti i propri pazienti.
- Stampare, tenere a propria disposizione, e lasciare sul tavolo della sala di attesa del proprio ambulatorio il volantino "10 Azioni per la tua salute e quella dei tuoi figli futuri".
- Durante un colloquio, di qualsiasi tipo, trovare il momento adatto per:
  - Rivolgere domande del tipo: Ha visto il manifesto e il pieghevole "10 Azioni per la tua salute e quella dei tuoi figli futuri" che sono in sala di attesa?
    - Se no, consegnare il volantino, invitare a leggerlo e rimandare al prossimo incontro un approfondimento sul tema.
    - Se sì, rivolgere una domanda del tipo: Questi argomenti le possono interessare?
      - Se no, chiedere se possono interessare un familiare o un amico e consegnare il volantino se non già preso.
      - Se sì, ovvero se l'argomento interessa personalmente, perché, uomo o donna che sia, pensa nel futuro, a breve o lunga scadenza, di avere un figlio, fare un'affermazione del tipo: è più che giusto pensarci prima e:
        - consegnare con opportune frasi di accompagnamento il questionario auto-compilabile reperibile su <http://www.primadellagravidanza.it/download-materiale-informativo/item/9-questionario-preliminare.html> e spiegare che è opportuno compilarlo con calma, a casa, e poi riportarlo alla prossima visita.
        - far notare che per cominciare a prendere dimistichezza con i vari argomenti è opportuno navigare sui siti [www.pensiamociprima.it](http://www.pensiamociprima.it) e [www.primadellagravidanza.net](http://www.primadellagravidanza.net), su ambedue.
- Quando la persona interessata torna con il questionario compilato:
  - valutare se è necessario porre ulteriori domande di approfondimento;
  - chiedere se ha navigato sui siti web consigliati;
  - fornire le informazioni necessarie, e sempre che sia necessario, indicare le strutture o gli specialisti da contattare per meglio affrontare certi problemi (es.: centri antifumo per smettere di fumare, specialista diabetologo).

**Conclusioni**

La ricerca bio-medica e di sanità pubblica ha recentemente individuato una nuova strategia per migliorare la salute materno-infantile, sia nei paesi con un reddito medio-basso che in quelli a reddito elevato: promuovere la salute riproduttiva durante tutto l'arco dell'età fertile della donna e della coppia e, con una maggiore intensità, in vista di una gravidanza programmata. Non si tratta di introdurre nuove tecnologie o nuove pratiche sanitarie, ma piuttosto di utilizzare in modo più organico e sistematico conoscenze già acquisite, di integrarle con quelle esistenti, di renderle accessibili a tutte le fasce di popolazione, in particolare a quelle più fragili economicamente, con l'obiettivo specifico di ridurre l'incidenza dei vari e molteplici esiti avversi della riproduzione. Il pediatra ha la possibilità di contribuire

significativamente a realizzare questa nuova strategia, considerata la sua missione di tutore della salute di neonati, bambini e adolescenti e la sua posizione privilegiata nel rapporto con le mamme che

non hanno ancora completato il loro progetto riproduttivo. I risultati attesi, sebbene ancora non quantificabili nel loro insieme, sembrano essere di significativa portata.

## Note

<sup>1</sup> Il termine "salute riproduttiva" è preferito a termini più comunemente usati fino ad oggi in letteratura, come prima della gravidanza, preconcezionale, interconcezionale (*prepregnancy, preconception, interconception*), poiché questi ultimi fanno pensare a qualcosa che debba essere realizzato poco prima del concepimento. Ciò è assolutamente vero per alcuni specifici interventi, ma è riduttivo. Facciamo qualche esempio. Il fumo aumenta il rischio di svariati esiti avversi della riproduzione. È opportuno promuovere l'astensione dal fumo in vista di una gravidanza, o piuttosto è necessario promuoverla sin dall'età adolescenziale? Se non addirittura prima, influenzando sulle abitudini dei genitori? Il diabete misconosciuto, o trascurato, aumenta il rischio di malformazioni e di altri esiti avversi della riproduzione. Dobbiamo attendere che una donna pensi ad una gravidanza nel breve termine per identificare il diabete o trattarlo in modo ottimale? Alcuni interventi quindi si sovrappongono con interventi di promozione della salute in generale, che vanno promossi per tutto l'arco della vita. Oggi sappiamo che hanno influenza *anche* sulla salute riproduttiva (dalla fertilità ad esiti neuro-comportamentali del nascituro). Per questo motivo, e tenendo presente che solo il 50% delle gravidanze è programmato, mi sembra più adatto parlare di promozione della salute riproduttiva piuttosto che di promozione della salute preconcezionale, anche se fino ad oggi il termine "riproduzione" e "riproduttivo" è stato usato soprattutto per indicare problematiche relative alla fertilità.

<sup>2</sup> Pensiamoci Prima è un progetto di promozione della salute riproduttiva e preconcezionale coordinato da ICBD-Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, WHO Collaborating Centre, finanziato nel periodo 2008-2011 dal CCM-Centro Nazionale per il Controllo e Prevenzione delle Malattie del Ministero della Salute, e attualmente svolto sotto la sua egida.

<sup>3</sup> Per prevenzione per rinuncia s'intende quella forma di prevenzione possibile solo in medicina riproduttiva che una Commissione dell'OMS ha definito "prevention by option". Si tratta della rinuncia ad avere figli se uno dei due genitori o entrambi hanno un rischio considerato troppo elevato per tentare di avere figli propri. La rinuncia all'ipotetico figlio affetto determina una prevenzione della malattia (e del possibile effetto!). Viene distinta dalla prevenzione primaria poiché non consente di avere figli sani invece che affetti da una qualche patologia.

<sup>4</sup> [www.pensiamociprima.net](http://www.pensiamociprima.net)

<sup>5</sup> [www.primadellagravidanza.it](http://www.primadellagravidanza.it)

<sup>6</sup> [www.mammainforma.it](http://www.mammainforma.it)

<sup>7</sup> [www.erasmusmc.nl/47393/1584119/1603959/Eric\\_Steegers](http://www.erasmusmc.nl/47393/1584119/1603959/Eric_Steegers)

<sup>8</sup> [www.erasmusmc.nl/47393/1584119/1603959/RegineSteegersCV](http://www.erasmusmc.nl/47393/1584119/1603959/RegineSteegersCV)

<sup>9</sup> [www.cdc.gov/preconception/index.html](http://www.cdc.gov/preconception/index.html)

<sup>10</sup> [www.marchofdimes.com/pregnancy/getready\\_indepth.html](http://www.marchofdimes.com/pregnancy/getready_indepth.html)

## Bibliografia

Abbott LC, Winzer-Serhan UH. *Smoking during pregnancy: lessons learned from epidemiological studies and experimental studies using animal models*. Crit Rev Toxicol 2012;42:279-303.

\*\* Ampia revisione sugli effetti del fumo in gravidanza con dati epidemiologici e sperimentali. Consigliato per breve ma interessante revisione degli studi sperimentali dell'effetto della nicotina sulle alterazioni della regolazione centrale della respirazione e SIDS.

ACOG-Committee Opinion No. 518: *Intimate partner violence*. Obstet Gynecol. 2012;119:412-7.

Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. *Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies*. Obstet Gynecol. 1999; 93:622-8.

Anonymous. *Alcohol during pregnancy: inform women, without overdramatising or inducing feelings of guilt*. Prescrire Int. 2012;21:49.

\*\* Va letta, fornisce tutti gli elementi conoscitivi per comprendere con precisione i problemi associati all'uso di alcol in gravidanza. Non tradisce la tradizione di questa ottima rivista.

Augood C, Duckitt K, Templeton AA. *Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. 1998;13:1532-9.

Berghella V, Buchanan E, Pereira L, et al. *Preconception care*. Obstet Gynecol Surv. 2010; 65:119-31.

\*Buona e completa revisione di carattere generale.

Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. *Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfertility*. European Study Group on Infertility Subfertility. Am J Epidemiol. 1997;145:324-34.

Bonzini M, Coggon D, Palmer KT. *Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review*. Occup Environ Med. 2007;64:228-43.

Boots C, Stephenson MD. *Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review*. Semin Reprod Med. 2011;29:507-13.

Borgen I, Aamodt G, Harsem N et al. *Maternal sugar consumption and risk of pre-eclampsia in nulliparous Norwegian women*. Eur J Clin Nutr. 2012 [Epub ahead of print].

Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, et al. *A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women*. J Nutr. 2009;139:1162-8.

Butler NR, Goldstein H, Ross EM. *Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality*. Br Med J. 1972;2:127-30.

\* Studio classico. Ipercitato. Il peso neonatale risulta inferiore di 170 grammi nei nati da madri fumatrici. Esiste un effetto dose.

Cahill K, Stead LF, Lancaster T. *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12:CD006103.

Carmichael SL, Yang W, Feldkamp ML, et al. *Reduced risks of neural tube defects and orofacial clefts with higher diet quality*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:121-6.

\* Uno dei più recenti studi sul ruolo di una corretta alimentazione nella prevenzione di alcune malformazioni (le più semplici e frequenti da valutare).

Case AM. *Infertility evaluation and management. Strategies for family physicians*. Can Fam Physician 2003;49:1465-72.

Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al. *Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses*. Am J Prev Med. 1999;16:208-15.

\* Classica metanalisi sugli effetti del fumo sull'incremento di patologie della gravidanza

Chatzi L, Torrent M, Romieu I, et al. *Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood*. Thorax. 2008;63:507-13.

Cheng TL, Kotelchuck M, Guyer B. *Preconception Women's Health and Pediatrics: An Opportunity to Address Infant Mortality and Family Health*. Acad Pediatr. 2012 [Epub ahead of print].

Civljak M, Sheikh A, Stead LF, Car J. *Internet-based interventions for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev. 2010;9:CD007078.

Coleman T, Cooper S, Thornton JG, et al. *A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy*. New Eng J Med. 2012;366:808-18.

Davies MJ. *Evidence for effects of weight on reproduction in women*. Reprod Biomed Online 2006; 12:552-61.

De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, et al. *Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects*. Cochrane Database Syst Rev. 2010;10:CD007950.

\*\* L'ultima revisione sistematica sull'effetto della supplementazione nel ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, basata esclusivamente su studi randomizzati.

English DR, Hulse GK, Milne E, et al. *Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis*. Addiction 1997;92:1553-60.

Finer LB, Henshaw SK. *Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001*. Perspect Sex Reprod Health 2006;38:90-6.

Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. *Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2011;377:1331-40.

\*\* Imperdibile. Fornisce stime di rischio di natimortalità per i principali fattori di rischio, e soprattutto per paesi sviluppati. Indicata anche la frazione attribuibile nella popolazione.



- Gabory A, Attig L, Junien C. *Developmental programming and epigenetics*. Am J Clin Nutr. 2011;94:1943S-52S.
- Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. *Definition and prevalence of subfertility and infertility*. Hum Reprod. 2005;20:1144-7.
- Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. *Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls*. Hum Reprod Update 2011;17:589-604.
- \*\* Consigliata a tutti coloro che desiderano avere stime del rischio di malformazioni associate al fumo materno nelle prime settimane di gravidanza.
- Han Z, Mulla S, Beyene J, et al. *Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses*. Int J Epidemiol. 2011 Feb;40:65-101.
- Haugen M, Meltzer HM, Brantsaeter AL, et al. *Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa): a prospective cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87:319-24.
- Health Council of the Netherlands. *Preconception care: a good beginning*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/19.
- \* Lavoro del gruppo olandese di *revisione* sistematica della letteratura e formulazioni di raccomandazioni per la pratica clinica.
- Henderson J, Kesmodel U, Gray R. *Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking*. J Epidemiol Community Health 2007;61:1069-73.
- Heslehurst N, Simpson H, Ellis LJ, et al. *The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis*. Obes Rev. 2008; 9:635-83.
- Hulse GK, Milne E, English DR, et al. *The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight*. Addiction 1997;92:1571-9.
- Hulse GK, Milne E, English DR, et al. *Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality*. Addiction 1998;93:1033-42.
- Ino T. *Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis*. Pediatr Int. 2010;52:94-9.
- \*Vale la segnalazione: indica un effetto a distanza del fumo in gravidanza.
- Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, et al. *The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement*. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:S266-79.
- \*\* Articolo chiave di una serie di articoli contenuti in un numero speciale della rivista che affronta tutte le tematiche che riguardano la salute riproduttiva. Frutto di un lavoro promosso dai CDC, durato mesi e che ha coinvolto una nutrita équipe di specialisti.
- Johnson CY, Little J. *Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging?* Int J Epidemiol. 2008;37:1041-58.
- Jutras-Aswad D, DiNieri JA, Harkany T, et al. *Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009;259:395-412.
- Ladhani NN, Shah PS, Murphy KE, et al. *Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97*. Arch Dis Child. 2005;90:143-6.
- Lambert B, Scheiner M, Campbell D. *Ethical issues and addiction*. J Addict Dis. 2010;29:164-74.
- Leoncini E. *Metanalisi dell'effetto della supplementazione con acido folico con o senza altre vitamine sulla frequenza di cardiopatie congenite*. 2012 [Dati non pubblicati].
- Lepe M, Bacardi Gascón M, Castañeda-González LM, et al. *Effect of maternal obesity on lactation: systematic review*. Nutr Hosp. 2011;26:1266-9.
- Leuridan E, Hens N, Peeters N, et al. *Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants*. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:608-10.
- Little J, Cardy A, Munger RG. *Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis*. Bull World Health Organ. 2004;82:213-8.
- Liu R, Zhang L, McHale CM, et al. *Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis*. J Oncol. 2011;854584.
- \* Il titolo è esplicativo. Il rischio è aumentato. E ciò non si verifica per le donne fumatrici in gravidanza. L'interpretazione dei risultati va letta e ricordata. È probabile che il fumo paterno agisca sui meccanismi epigenetici della spermatogenesi.
- Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, et al. *Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev. 2009;3:CD001055.
- \* Esiste la concreta possibilità di aiutare donne fumatrici a smettere in gravidanza. Probabilmente un simile successo può essere ottenuto in vista di una gravidanza.
- MacLennan A. *A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement*. Br Med J. 1999;319:1054-9.
- \*\* Imperdibile! Per chiunque. Fornisce le argomentazioni essenziali per valutare l'origine di una paralisi cerebrale, 90% di probabilità che sia di origine prenatale.
- McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, et al. *Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure*. Lancet. 1999;354:1441-2.
- McCowan LM, Dekker GA, Chan E, et al. *Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study*. Br Med J. 2009;338:b1081.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. *Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses*. Br Med J. 2010;341:c3428.
- Mikkelsen TB, Osterdal ML, Knudsen VK, et al. *Association between a Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among Danish women: a prospective cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87:325-30.
- Mitchell EA, Milerad J. *Smoking and the sudden infant death syndrome*. Rev Environ Health 2006;21:81-103.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, et al. *Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring*. Lancet 2000;355:1858-63.
- \* Studio svolto nell'area di Seveso dimostra come l'esposizione a diossina, nell'uomo, possa influire sull'esito della riproduzione: effetto epigenetico?
- Mooi FR, de Greeff SC. *The case for maternal vaccination against pertussis*. Lancet Infect Dis 2007;7:614-24.
- Moore D, Aveyard P, Connock M, et al. *Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis*. Br Med J. 2009;338:b1024.
- Morgan HD, Santos F, Green K, et al. *Epigenetic reprogramming in mammals*. Hum Mol Genet. 2005;14:R47-58.
- \* Ottima revisione sulla riprogrammazione epigenetica che avviene dopo il concepimento e prima dell'impianto dello zigote.
- Muscat M, Zimmerman L, Bacci S, et al. *Toward rubella elimination in Europe: an epidemiological assessment*. Vaccine 2012;30:1999-2007.
- Ngo AD, Taylor R, Roberts CL, et al. *Association between Agent Orange and birth defects: systematic review and meta-analysis*. Int J Epidemiol. 2006;35:1220-30.
- Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, et al. *Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85:1057-65.
- \* Lo studio più recente ed ampio disponibile sul rischio di aborto spontaneo nelle donne fumatrici.
- O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. *Maternal body mass index and the risk of pre-eclampsia: a systematic overview*. Epidemiology 2003;14:368-74.
- O'Leary CM, Bower C. *Alcohol. Guidelines for pregnancy: what's an acceptable risk, and how is the evidence (finally) shaping up?* Drug Alcohol Rev. 2012;31:170-83.
- \*\* Consigliabile per un'ampia ed equilibrata disamina dei rischi associati a modeste quantità di alcol ingerite durante la gravidanza.
- Oei JL, Kingsbury A, Dhawan A et al. *Amphetamines, the pregnant woman and her children: a review*. J Perinatol. 2012 [Epub ahead of print].
- Ornoy A, Ergaz Z. *Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment*. Int J Environ Res Public Health 2010;7:364-79.
- Patra J, Bakker R, Irving H, et al. *Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses*. BJOG 2011;118:1411-21.
- Pensiamoci Prima. *"Raccomandazioni per il Counseling Preconcezionale"*. www.pensiamociprima.net 2011.
- Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, et al. *Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women – systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Obes Rev. 2009;10:28-35.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss*. Fertil Steril. 2008;90:S60.
- \* Utile per le definizioni.
- Preterm/LBW Births. *Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol. 2011;205:219.e1-7.

- Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. *Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies*. Am J Clin Nutr. 2012;95:374-82.
- Ramlau-Hansen CH, Toft G, Jensen MS, et al. *Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up*. Hum Reprod. 2010;25:2340-5.
- Reeve ME. *Preconception health: the missing link in the MNCH continuum of care*. Beijing Da Xue Xue Bao. 2009;41:383-8.
- Regione Emilia Romagna. *La nascita in Emilia Romagna. 7° Rapporto CedAP-Anno 2009*. 2010.
- Regione Lazio. Agenzia di Sanità Pubblica. *Le nascite nel Lazio – Anno 2010*. 2012.
- Seshadri S, Oakeshott P, Nelson-Piercy C, et al. *Prepregnancy care*. Br Med J. 2012;31;344:e3467.
- \*\* Ottima, concisa e aggiornata revisione. Va letta e conservata.
- Siega-Riz AM, Herring AH, Olshan AF, et al. *The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis*. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009;23:51-7.
- Shah NR, Bracken MB. *A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery*. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:465-72.
- \* Classica revisione sistematica. Fornisce la dimensione del rischio di prematurità più affidabile.
- Shah PS, Balkhair T, Ohlsson A, et al. *Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: a systematic review*. Matern Child Health J. 2011;15:205-16.
- Shrestha A, Nohr EA, Bech BH, et al. *Smoking and alcohol use during pregnancy and age of menarche in daughters*. Hum Reprod. 2011;26:259-65.
- \*\* Lo studio più recente che suggerisce disturbi endocrinologici della sfera sessuale. In questo studio l'età del menarca nelle figlie delle donne fumatrici risulta anticipata anche nelle figlie di mamme che avevano smesso di fumare durante la gravidanza.
- Stanton CK, Gray RH. *Effects of caffeine consumption on delayed conception*. Am J Epidemiol. 1995;142:1322-9.
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. *Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis*. JAMA 2009;301:636-50.
- Strijbis EM, Oudman I, van Essen P, et al. *Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia*. Obstet Gynecol. 2006;107:1357-65.
- \* Verifica sul campo delle cause che hanno determinato la paralisi cerebrale.
- Sun Y, Strandberg-Larsen K, Vestergaard M, et al. *Binge drinking during pregnancy and risk of seizures in childhood: a study based on the Danish National Birth Cohort*. Am J Epidemiol. 2009;169:313-22.
- Timmermans S, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, et al. *Major dietary patterns and blood pressure patterns during pregnancy: the Generation R Study*. Am J Obstet Gynecol. 2011;205:337.e1-12.
- Timmermans S, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, et al. *The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study*. Br J Nutr. 2012;21:1-11 [Epub ahead of print].
- Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, et al. *Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis*. Diabetes Care 2011;34:223-9.
- Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, et al. *Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study*. Fertil Steril. 2011;96:1149-53.
- Torloni MR, Betrán AP, Daher S, et al. *Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22:957-70.
- Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, et al. *Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis*. Obes Rev. 2009;10:194-203.
- Vasudevan C, Renfrew M, McGuire W. *Fetal and perinatal consequences of maternal obesity*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:F378-82.
- Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, et al. *The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy*. Fertil Steril. 2010;94:2096-101.
- Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. *Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pregnancy Childbirth 2010;10:63.
- \*\* Ottima e aggiornata. Indica l'efficacia dell'intervento preconcezionale nel ridurre il rischio di malformazioni ed altri esiti.
- Wigle DT, Turner MC, Krewski D. *A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure*. Environ Health Perspect 2009;117:1505-13.

## Corrispondenza

Pierpaolo Mastroiacovo, Direttore Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, WHO Collaborating Centre, via Carlo Mirabello 14, 00195 Roma. Tel 063701905. Email: icbd@icbd.org