

**9° Convegno APeC
Ferrara, 30 gennaio 2004**

QUATTRO PASSI NELLA PREVENZIONE

**Acido folico peri-concezionale
Che cosa succede e dove si va**

Pierpaolo Mastroiacovo

Professor of Paediatrics
Director ICBD, International Centre on Birth Defects



Che cosa dovrebbe succedere nelle varie popolazioni

- Le autorità scientifiche e sanitarie dovrebbero mettere a punto raccomandazioni idonee e divulgarle; dopo aver considerato seriamente i pro e i contro della fortificazione degli alimenti più comuni.

La fortificazione

- E' efficace
 - Aumento folatemia
 - Diminuzione dell'omocisteinemia
 - Diminuzione dei DTN in USA, Canada, Cile
- L'obiettivo integrazione : “uso di acido folico nel periodo periconcezionale”
 - Viene raggiunto in una quota modesta della popolazione, con inaccettabili diseguaglianze socio-economiche
 - Dipende molto dalla raccomandazione finale del proprio medico di fiducia
- Ha un costo molto basso
 - “1 USD cent” per persona per anno
 - “1.000 USD” per ogni DTN prevenuto in US



La fortificazione in altre nazioni

Fortificazione obbligatoria

- USA 1° Gennaio 1998 0.14 mg % = + 0.2 mg/die
- Canada 1° Gennaio 1998 0.15 mg % = + 0.22 mg/die
- Cile 1° Gennaio 2000 0.22 mg % = + 0.36 mg/die
- Sud Africa 1° Ottobre 2003

Fortificazione raccomandata-pianificata = 38 paesi in Settembre 2003 (Wald NEJM Jan 8, 2004: 101-103)

- Es.: Argentina, Brasile e molti paesi del Sud America, nessuno in Europa

Fortificazione volontaria


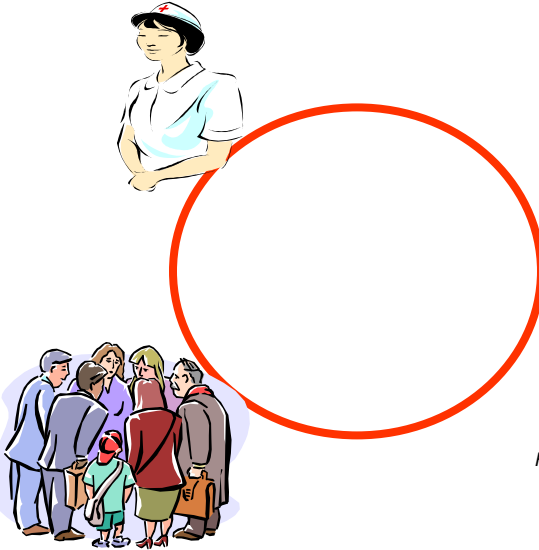
- Molti paesi europei e non – compresa l'Italia




Che cosa dovrebbe succedere nelle varie popolazioni

- Varie organizzazioni di advocacy dovrebbero :
- Sensibilizzare :
 - Organismi socio-sanitari
 - Industria alimentare
 - Donne e popolazione in genere
- Effettuare campagne di educazione sanitaria rivolte alle donne in età fertile
- Varie organizzazioni scientifiche dovrebbero effettuare corsi di aggiornamento per operatori socio-sanitari nell'ambito di aggiornamenti su tematiche pertinenti

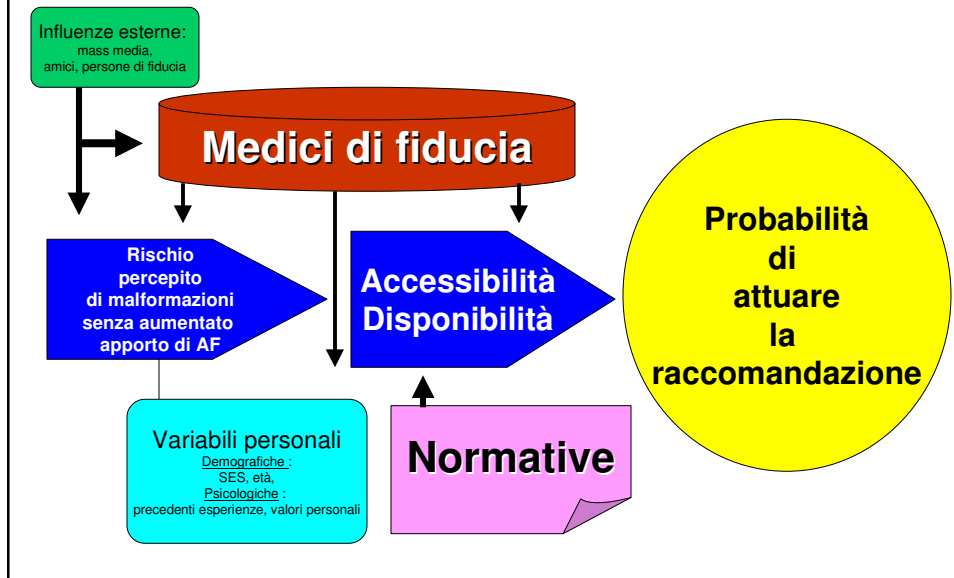
Sensibilizzare : a tutto tondo



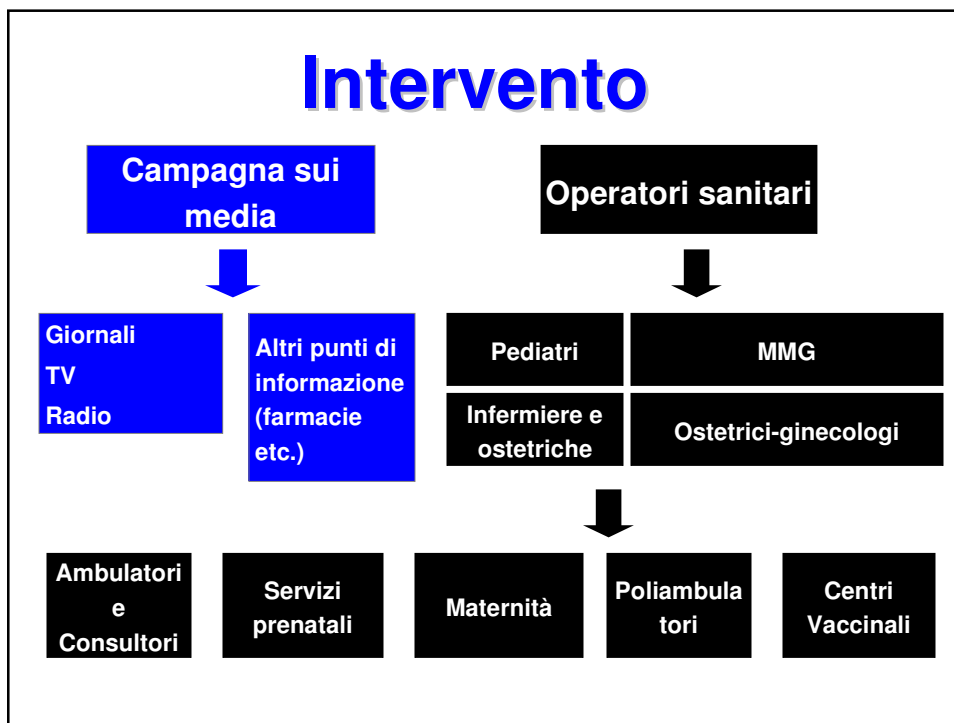
Harry's Farmers Market, Atlanta, GA (USA)



Campagne e counseling



Intervento



Che cosa dovrebbe succedere nelle varie popolazioni

- I ricercatori dovrebbero :
- Effettuare ricerche – intervento
 - Studi di coorte : intervento (offerta di consulenza preconcezionale attiva) e ricerca
 - Esposti : hanno preso AF nel periodo peri-concezionale
 - Controlli : non hanno preso AF nel periodo appropriato
- Stabilire, prioritariamente, la frazione eziologica di DTN e di altre malformazioni attribuibile alla carenza subclinica di acido folico
 - Studi caso - controllo
 - Esposizione : apporto di acido folico dieta + supplementi
 - Esposizione : livelli di folatemia ad inizio gravidanza

Che cosa dovrebbe succedere nelle varie popolazioni

- Le autorità sanitarie dovrebbero attivare o mettere a punto sistemi di sorveglianza per :
 - Malformazioni congenite, con copertura completa (IVG + nati) validata
 - Assunzione quantità di folati nella popolazione
 - Livelli di folatemia nelle donne 14 – 44 anni e negli anziani
 - Effetti collaterali prevedibili o ipotizzati (es.: anemia perniziosa negli anziani, gemellarità dizigote)

Che cosa succede

Azione	Italia	Europa	USA et al
Ricerca	No	No	Alcuni studi in USA + Cina
Raccomandazioni	No	Vedi	SI USA
Campagne	Vedi	Vedi	SI ampia in USA
Aggiornamento	?	?	Teoricamente SI
Sorveglianza	+/-	+/-	+++ / -
Fortificazione	NO	NO	SI vedi

Peri-conceptual Folic Acid Supplementation in Europe

Country	Recomm		Policy	Educational Campaign	Prev Study	
	Type	Year			Year	Use peri
Netherlands	O	1992	0.5 – 4 mg	1995	1998	36 %
United Kingdom	O	1992	0.4 – 4 mg	1995	2001	45 %
Ireland	O	1993	0.4 – 5 mg	1993 - 2000	1998	30 %
Malta	O	1994	Increase Food	None	1999	15 %
Germany	U	1994	0.4 – 4 mg	None	2000	4 %
Finland	O	1995	Food – 0.4 – 4	None	2000	19 %
Switzerland	O	1996	0.4 – 5 mg	None	-----	-----
Denmark	O	1997	0.4 – 5 mg	1999 – 2001	1999	17 %
Poland	O	1997	1.0 – 4 mg	YES	2001	13 %
Norway	O	1998	0.4 – 4 mg	1998 web	2000	46 %
Austria	U	1998	0.4 – 4 mg	None	1998	10 %
Portugal	O	1998	Education	None	-----	-----
France	O	2000	0.4 – 4 mg	2000	1999	1-2 %
Spain	O	2001	0.4 – 4 mg	None	2000	5 %

Recommendation : O = Official, U = Unofficial

Peri-conceptual Folic Acid Supplementation in Italy

Area	When	Where	How many women	PFA	
				Pre	Post
Campania	2000	Maternity Hospital	480	6 %	
Toscana	2002 Feb - Apr	Maternity hospital	1.066	6 %	
Basilicata	2000 – 2002	Immunization office	500 + 500	5 %	6 %
Friuli – Venezia Giulia	2000 – 2002	Immunization office	500 + 500	5 %	11 %
Lecco	2003	Maternity Hospital	400	8.5 %	
Piemonte	2000 - 2002	Immunization office	500 + 500	9 %	12 %

PFA = periconceptual folic acid supplementation prevalence

Partnership per la prevenzione: National Council on Folic Acid

Informazione, formazione

American Academy of Family Physicians
American College of Physicians
American Society for Internal Medicine
American Medical Women's Association

American College of Ob & Gyn
Ass of Mat & Child Health Programs

American Academy of Pediatrics

American Nurses Association
American Pharmaceutical Association
Assoc State & Territorial Health Officials

American Dietetic Association
Association of State and Territorial Public Health Nutrition Directors

Centers for Disease Control and Prevention
Maternal and Child Health Bureau, HRSA
Pan American Health Organization

Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses

March of Dimes Birth Defects Foundation
National Coalition of Hispanic Health and Human Services Organizations

National Healthy Mothers, Healthy Babies Coalition

Robert Wood Johnson Foundation

Spina Bifida Association of America



La situazione italiana

Triplice approccio

Estimated proportion of planned pregnancies

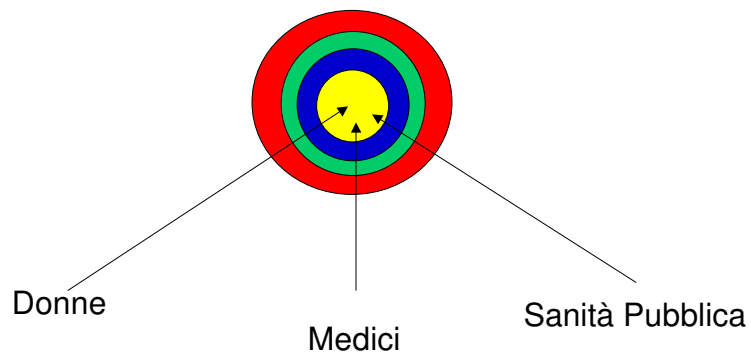
Country	Planned %
Finland	About 85 %
Netherlands	About 85 %
Norway	Less than 75 %
Germany	65 – 70 %
United Kingdom	About 60 %
Italy	About 60 %
Denmark	More than 50 %
Belgium	About 50 %
Ireland	40 – 45 %
Poland	10 – 20 %
Portugal	Low

Obiettivo

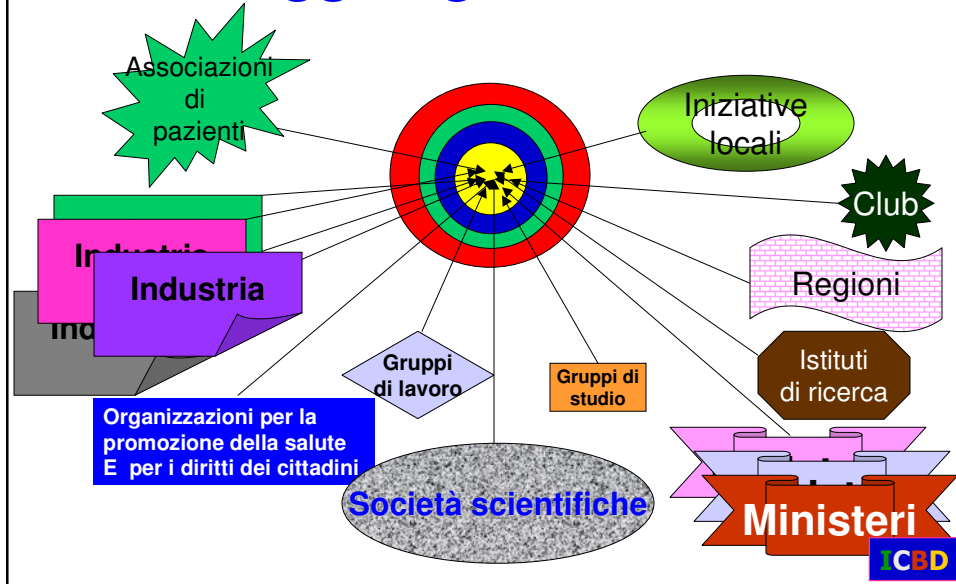
Tutte le donne in età fertile che programmano la gravidanza (circa 60%), o che non ne escludono “attivamente” la possibilità, devono assumere 0.4 – 5 mg di acido folico attraverso gli alimenti e supplementi (multi)vitaminici per diminuire il rischio di avere un bambino con una malformazione congenita



Per raggiungere l'obiettivo



Per raggiungere l'obiettivo



sinergia



Come ?

- **Essere convinti del dovere etico di**
 -riunirsi
 -condividere
 -decidere
 -trasformare le decisioni in azioni



Iniziativa promossa da:
Istituto Superiore Sanità
ICBD – International Centre on Birth Defects
Con il supporto di :
CDC – Centre for Birth Defects and Developmental Disabilities

26 Aprile 2004 10:30 – 16:00
Roma
Istituto Superiore della Sanità



Grazie dell'attenzione



Vitamin Supplements

- Multivitamins or single folic acid tablet
- Absorbed and used by body twice as much as folate
- Readily available in stores
- Most U.S. women of childbearing age do not take a multivitamin
- Requires sustained behavior change

Fortified Foods

- In 1998, folic acid added to mandatory list for enriched cereal and grain products.
- Wide reaching effect with no behavior change necessary.
- Average daily intake of folic acid increased by 100 mcg.
- May not be enough to fully prevent all NTDs.
- Several breakfast cereals provide 400 mcg per serving.

Folate-rich Foods

- Average daily intake = 200 mcg folate
- Absorbed and used by body half as well as folic acid
- Include lots of folate-rich foods for a healthy diet.

Come raggiungere l'obiettivo

- I responsabili della sanità pubblica devono raccomandare (o imporre) la fortificazione con acido folico degli alimenti più comuni



Harry's Farmers Market, Atlanta, GA (USA)



Come raggiungere l'obiettivo



- Donne in età fertile devono essere convinte di assumere una dieta appropriata, con alimenti ricchi di acido folico, e integrata con multivitaminici contenenti acido folico



Problema : Come introdurre un nuovo comportamento ?

- Il bisogno non è immediatamente percepito come molto rilevante, soprattutto per l'enfasi (giustificata) posta sui soli DTN (per i quali esiste una interpretazione errata del concetto di prevenzione)
- Nonostante vengano suggerite campagne di informazione di massa, la popolazione (femminile e non) continua ad avere fiducia nei propri medici



Come raggiungere l'obiettivo



- Medici devono essere convinti di promuovere una dieta appropriata e di consigliare attivamente multivitaminici contenenti acido folico



Professionisti che hanno contatto con le donne in età fertile, nel periodo preconcezionale

- Medici di medicina generale
- Ginecologi
- Pediatri (49 % dei nati in Italia nascono da coppie che hanno già un primo figlio)
- Genetisti
- Ostetrici

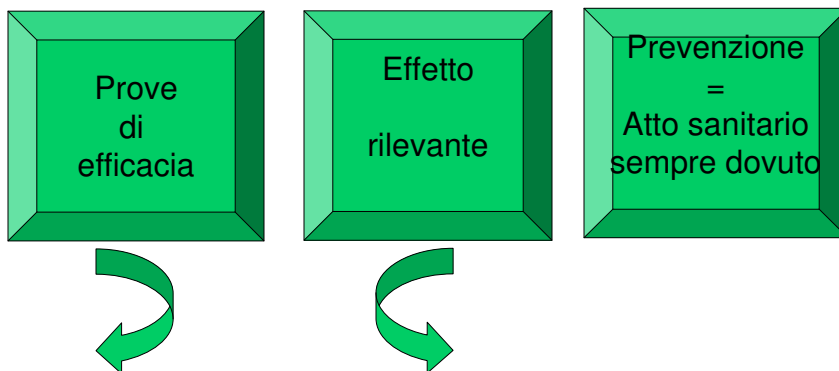
Non me ne vogliono gli ostetrici
Serve a sottolineare che l'acido folico
NON è un problema della gravidanza

Memo

E' comunque più facile far prendere una pillola che far perdere una cattiva abitudine come il fumo



Perché ?



L'ipotesi Wald

Il decremento dei DTN può essere in relazione a :

- quantità di acido folico assunta
- concentrazione iniziale di acido folico nel siero

	Folato serico ng/mL di base		
AF mg/die	2.5	5.0	10.0
0.2	36 %	23 %	13 %
0.4	52 %	36 %	23 %
1.0	71 %	57 %	41 %
3.0	87 %	78 %	66 %
5.0	91 %	85 %	75 %



**142 adulti
giovani viventi a
Roma = 4,1
ng/mL**

Wald JN et al. Lancet 2001; 358:2069

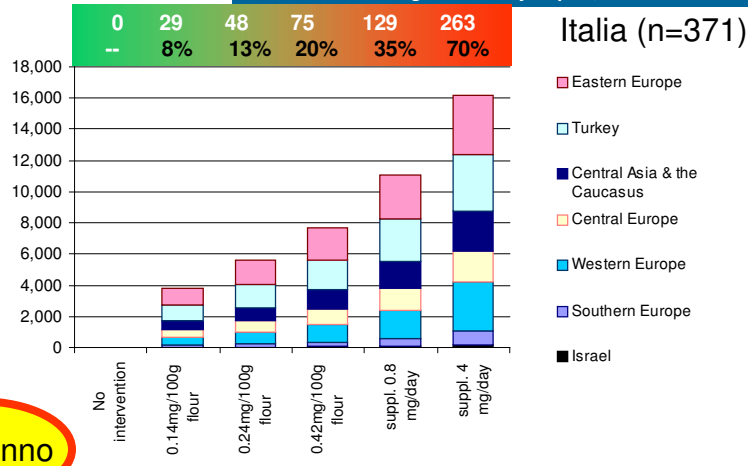


Stima dell'effetto di diversi livelli di fortificazione/integrazione sui DTN

WHO/EURO Meeting Preliminary Report, Roma 11-12 Nov 2002

Numero bambini nati sani in più

Ogni anno

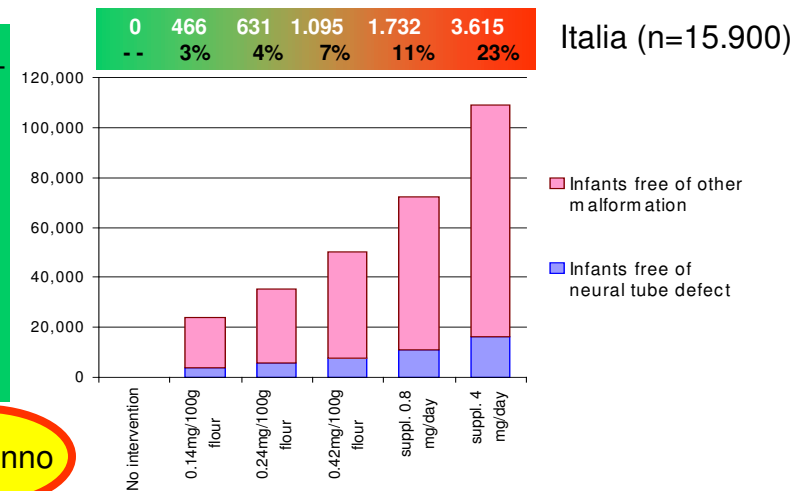


Stima dell'effetto di diversi livelli di fortificazione/integrazione sul totale malformazioni

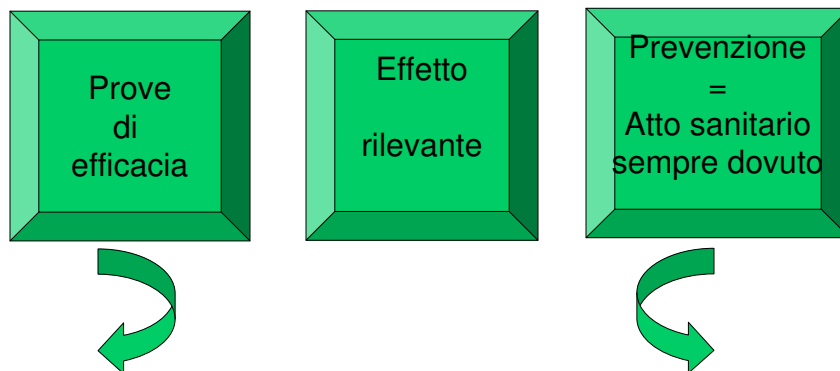
WHO/EURO Meeting Preliminary Report, Roma 11-12 Nov 2002

Numero bambini nati sani in più

Ogni anno



Perché ?



La prevenzione è sempre un atto medico dovuto

Tipo di intervento	Prevalenza (stime)	RR	Rischio individuale	Frazione eziologica	
	%		%	%	N / anno
Prescrizione					
Valproato	0.6	20.0	DTN = 1.4 %	0.6	2
Inibitori DIFR (a)	1	4.8 ^(b) 1.9 ^(c)	DTN = 0.34 % Maf = 5.7 %	0.79 0.473	3 75
Mancata prescrizione					
No – folati in più	100	2.0 1.11	DTN = 0.07 % Malf = 3 %	50 10	185 1.590
No – antifebbrile	5	3	DTN = 0.21 %	3.33	12

Assunti = DTN in Italia per anno : 530 casi 0.07 %; Malformazioni in totale (Malf) : 15.900 casi 3%

(a) Bactrim, triamterene, sulfasalazina; (b) Hernandez-Diaz 2001; (c) Czeizel 2000

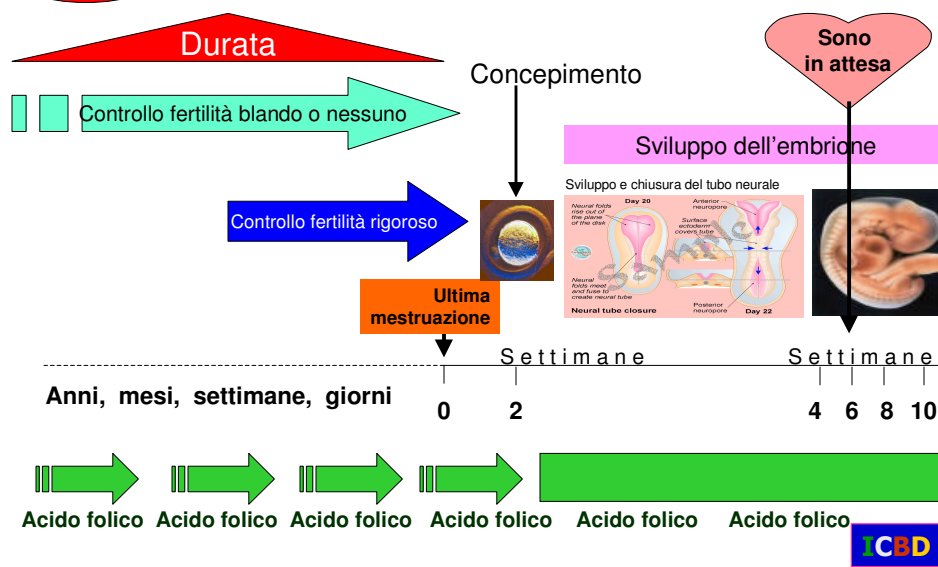


Perché le donne in età fertile ?



Il periodo peri-concezionale

Definizione Periodo pre-concezionale + Periodo embrionale





Vangelo secondo Luca

Annunciazione dell'Angelo a Maria

[30] L'angelo disse "Non temere, Maria, perché hai trovato la grazia presso Dio.

[31] Ed ecco, concepirai e partorirai un figlio che chiamerai Gesù.

.....

[34] Maria però disse all'Angelo "Come avverrà ciò, poiché non conosco uomo ?

[35] Rispondendo l'Angelo disse "Lo Spirito Santo scendeà sopra di te e la potenza dell'Altissimo ti adombrerà, perciò il Santo che nascerà da te sarà chiamato : Figlio di Dio,

ANGELICO, Fra (1400 – 1455)
Annunciazione (dall' Armadio degli Argenti)
1450 Tempera su legno, 38,5 x 37 cm
Museo di San Marco, Firenze

