



Prevenzione nella donna in età fertile

Antonella Toselli, Raffaella Michieli

Area Salute della Donna, SIMG

Affrontare il concetto del concepimento significa misurarsi con temi caratterizzati dall'incertezza dell'esito. Ogni donna, ogni coppia che intende avere un figlio, lo desidera "sano", senza difetti. Alcune malformazioni sono lievi e non comportano un problema significativo per la vita futura del bambino. Altre invece possono essere molto gravi.

Quante le malformazioni alla nascita?

Le malformazioni, se considerate singolarmente, rappresentano eventi tutto sommato rari; la loro frequenza varia da 1/150 nati all'incirca, per l'insieme delle cardiopatie, ad 1/3000-5000 nati per l'ernia diaframmatica o l'agenesia renale, ad 1/20.000 nati per la gastroschisi. Nel loro insieme però, considerando sia le forme gravi che lievi, colpiscono circa il 3-5% di tutti i nati (a seconda delle modalità e capacità di accertamento diagnostico, dei criteri operativi di inclusione/esclusione della casistica e del periodo di tempo lungo il quale viene estesa l'indagine).

La prevalenza riferita ai soli difetti strutturali evidenti entro la prima settimana di vita è valutabile intorno al 2%. Non vengono considerati in queste stime i difetti strutturali più lievi che di per sé hanno un significato modesto o nullo per il paziente (anomalie minori o difetti antropometrici). La prevalenza dei nati con tali difetti si aggira intorno al 20% di tutte le nascite ¹.

Alcune di queste malformazioni potevano essere evitate

Ancora oggi troppe gravidanze con esito avverso potrebbero essere potenzialmente evitabili. Esistono una serie di interventi preventivi o di promozione della salute, utili a ridurre la frequenza degli esiti avversi della gravidanza (EAG). Questo implica un'attenzione particolare *in primis* alla salute della madre, l'ambiente naturale dove si svilupperà il futuro bambino. Poi alla salute della coppia.

Ad esempio, i nati da madre fumatrice hanno in media un peso di 200-250 g inferiore a quello di donne non fumatrici. Esiste una chiara relazione tra numero di sigarette fumate e riduzione del peso, ed il rischio relativo di peso neonatale basso (< 2500 g) è in media pari a 3,0. Il fumo materno è il fattore determinante il peso neonatale più importante, più del peso della mamma, della parità, dell'esito delle precedenti gravidanze e del sesso del bambino ². Smettere di fumare rappresenta un intervento importante di riduzione del rischio.

Esito avverso della gravidanza (EAG)

La definizione di EAG è "la presenza di anomalie congenite maggiori o un decesso dopo le 20 settimane di gestazione fino ai primi 28 giorni di vita". Ad esempio l'iperglicemia materna causata da diabete di tipo 1 o 2 è associata ai seguenti EAG: nelle prime settimane di gravidanza, ad un aumentato rischio di aborto spontaneo, di gravidanza ectopica, di malformazioni nel terzo trimestre di gravidanza ad una natimortalità e morte del neonato, ad una crescita fetale accelerata, ad una ipoglicemia ed una ipocalcemia ³.

Molti degli EAG non sono tra loro indipendenti in quanto una parte degli aborti spontanei e mortalità perinatale sono condizionati dalla presenza di varie anomalie congenite.

Quali sono gli EAG?

Non esiste una lista ufficiale e condivisa degli esiti avversi della riproduzione. La lista sotto riportata rappresenta l'elenco delle patologie che *possono essere prevenute totalmente o in parte* attraverso il controllo di alcuni fattori di rischio prenatale (Tab. I) ⁴.

Questa lista comprende i vari esiti che possibilmente o in modo ormai accertato riconoscono uno o più fattori di rischio modificabili prima della nascita o del concepimento.

TABELLA I.
Lista di EAG.

Subfertilità	Prematurità
Infertilità	Mortalità perinatale, neonatale e infantile
Aborto spontaneo	SIDS (morte improvvisa del lattante)
Interruzione della gravidanza	Tumori congeniti o infantili
Anomalie cromosomiche	Deficit cognitivi
Malattie genetiche	Disturbi comportamentali
Malformazioni congenite	Disabilità
Interruzione di gravidanza dopo diagnosi prenatale	Malattie croniche dell'età adulta
Ritardo di accrescimento intrauterino	

Per questo motivo il periodo preconcezionale rappresenta il momento più adatto per attuare alcune misure preventive riguardanti la salute della futura mamma e della coppia.

Periodo preconcezionale

Nonostante la dichiarata programmazione delle nascite, il 60% circa delle gravidanze insorge inaspettatamente. Troppo spesso è difficile individuare correttamente il periodo preconcezionale e molte donne si rivolgono al medico di medicina generale (MMG) o al ginecologo appena scoperta la gravidanza.

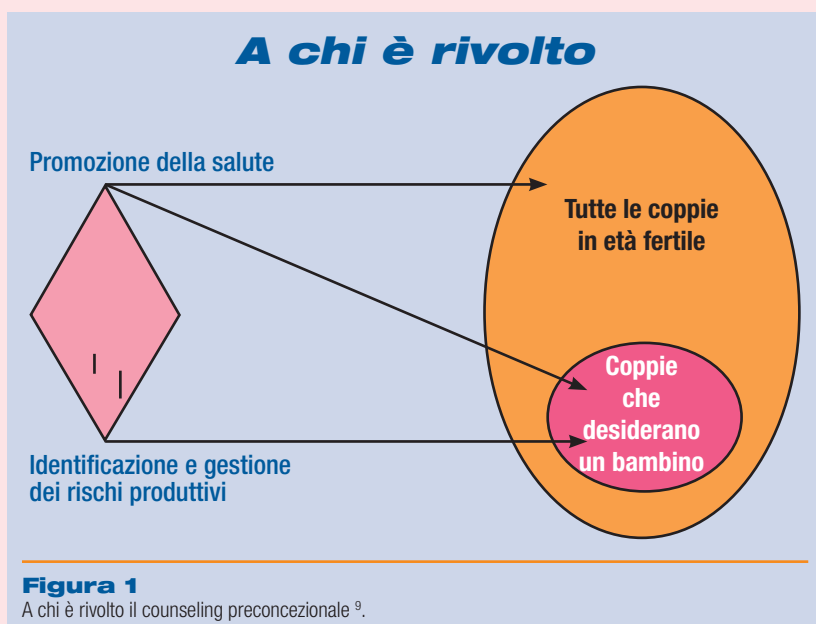
Definita una volta visita prematrimoniale (termine ovviamente caduto fuori uso per l'evoluzione della società che non collega necessariamente più la procreazione al matrimonio), la consulenza preconcezionale è meglio conosciuta con il termine *counseling preconcezionale*

(CP). Rappresenta un momento in cui si realizzano interventi che mirano a identificare e modificare i rischi per la salute, in particolare per quella riproduttiva. Lo scambio comunicativo che si realizza tra il professionista sanitario e la donna (o la coppia) è caratterizzato, dopo aver valutato i rischi cui è esposta, dalla proposta di cambiamento possibile verso un maggior benessere. Offrire il CP significa quindi entrare strategicamente nei meccanismi decisionali delle persone, aiutandole a esplorare i problemi e a concordare modalità adeguate per affrontare i cambiamenti possibili in favore della propria salute riproduttiva.

Il CP contiene due elementi (Fig. 1): il primo di promozione della salute in generale, con particolare attenzione alla salute riproduttiva, il secondo di identificazione e gestione dei rischi che possono influenzare il buon esito della gravidanza e la salute infantile.

La promozione della salute, rivolta a tutte le coppie in età fertile, rappresenta un momento per facilitare cambiamenti possibili degli stili di vita (fumo, alcol, controllo del peso) orientando la coppia ed in particolare la donna verso un maggior benessere, in generale e in particolare in vista di una possibile gravidanza.

Se la coppia realizza un rigoroso controllo della fertilità (Fig. 2), sicuramente efficace, non è ancora il periodo adatto ad eseguire un CP completo. Può essere utile un bilancio di salute generale, con particolare riferimento alla salute riproduttiva ed attenzione



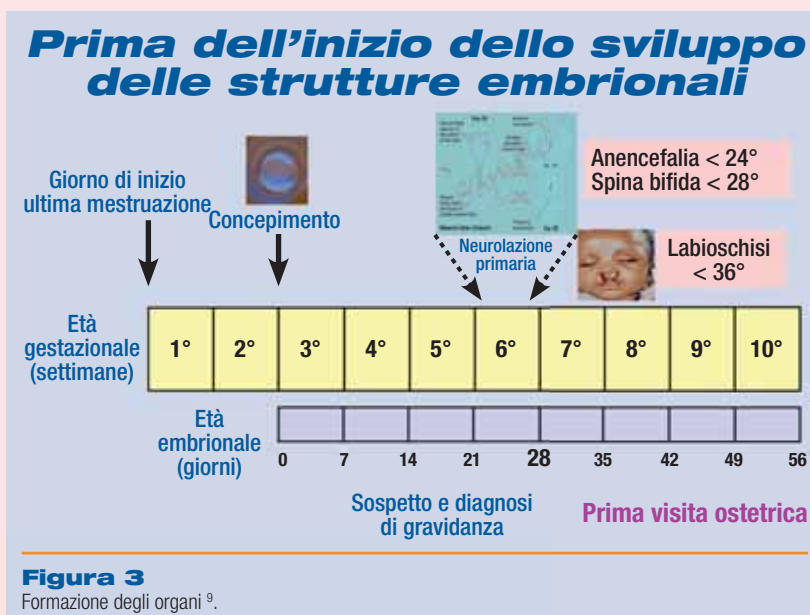
ad eventuali modifiche dello stile di vita. Se invece la coppia adotta un controllo della fertilità blando, non rigoroso e quindi di dubbia efficacia, è necessario far comprendere che la gravidanza può iniziare in un qualsiasi momento ed è il momento adatto per eseguire il CP. Quando la coppia desidera un bambino a breve scadenza, questo sarà il momento ideale per attuare il CP.

Nella Figura 2 si mette in evidenza che tra il momento del concepimento e quindi l'inizio dello sviluppo embrionale e il riconoscimento della gravidanza trascorrono minimo 3 settimane, in media 5. Queste sono le più importanti per la formazione degli organi e quindi di eventuali malformazioni o alterazioni dello stato di salute del futuro bambino. Nella Figura 3 si spiega il processo di formazione degli organi e si vede come la neurolazione primaria, ovvero il processo che se non avviene normalmente, dà origine ai disturbi del tubo neurale (DTN), anencefalia e spina bifida, termina al 28° giorno dopo il concepimento, ovvero alla

6ª settimana di età gestazionale; il processo di chiusura del palato primario, da cui può originare la labio-palatoschisi termina al 36° giorno dopo il concepimento, ovvero all'inizio dell'8ª settimana quando la maggioranza delle donne non ha ancora eseguito la prima visita ostetrica. Qualsiasi intervento che promuova la salute del futuro bambino può risultare quindi del tutto tardivo: solo le azioni preventive prima del concepimento assicurano un margine di successo.

Un esempio è dato dall'assunzione dell'acido folico. Durante lo sviluppo dell'embrione, l'organogenesi di alcune strutture necessita un apporto di folati superiore a quello per l'adulto. L'apporto di acido folico (detto anche

fortificazione) può essere adeguato per la madre (folatemia materna normale) e non per il futuro bambino. Dal momento che l'organogenesi avviene nelle prime 6-8 settimane di gestazione è importante consigliare la fortificazione nei sei mesi precedenti la gravidanza. Secondo gli studi, un apporto di acido folico più elevato di quello assunto con la normale alimentazione durante il periodo periconcezionale, riduce sensibilmente il rischio di avere un bambino affetto da difetti del tubo neurale (DTN) quali anencefalia e spina bifida e può ridurre anche il rischio di altre malformazioni congenite, in particolare alcune cardiopatie, schisi orali, difetti del tratto urinario, ipogenesie degli arti ¹¹.



La prevenzione

È prevenibile tutto ciò di cui è nota la causa teratogena o una concausa ⁵.

1. I fattori teratogeni noti sono:
 - stili di vita (es. abuso di alcol);
 - malattie materne (es. diabete);
 - infezioni in gravidanza (es. rosolia);
 - farmaci (es. retinoidi);
 - agenti fisici (es. radiazioni ionizzanti alte dosi);
 - agenti chimici (es. metilmercurio).
2. La concausa (causa favorente) o fattore di rischio non genetico noto sono:
 - stili di vita (es. fumo di sigarette, poco acido folico, obesità);
 - malattie materne (es. ipertermia);
 - farmaci (es. bactrim).

L'eliminazione della causa prevalente (es. il teratogeno) determina l'eliminazione completa della malattia (es. vaccinazione contro la rosolia e rosolia congenita) o del difetto ad esso associato (es. spina bifida da acido valproico; focomelia da talidomide). L'eliminazione del fattore di rischio non determina l'eliminazione del difetto ma solo una riduzione della frequenza della malattia. Questo è la correlazione che si verifica tra fumo e labiopalatoschisi (LPS), oppure acido folico e spina bifida.

Compiti del medico di medicina generale

Il MMG valuta il rischio della donna/coppia che desidera un bambino attraverso il CP (in realtà sarebbe utile che tale valutazione sia effettuata da qualsiasi operatore che entra in contatto con la donna, sia esso MMG, specialista od ostetrica).

Le aree da indagare per il MMG sono le seguenti:

- stato di salute (indice massa corporea [IMC], presenza di malattie croniche anche non riconosciute come diabete, ipertensione, periodontiti);
- stile di vita (assunzione di acido folico e vitamine; abitudini voluttuarie: fumo, alcol, sostanze stupefacenti, attività lavorativa);
- anamnesi vaccinazioni (varicella, rosolia, epatite B, influenza);
- valutazione infezione da *Chlamydia*;
- farmaci assunti regolarmente od in modo occasionale.

Esistono altre aree da indagare di competenza più specialistica:

- gravidanze precedenti, due o più aborti spontanei, prematurità, basso peso alla nascita, nati morti;
- rischi di malattie genetiche (età della donna, con-

sanguineità, appartenenza di gruppi etnici a rischio, familiarità per malattie quali talassemia, emofilia od altre malattie genetiche);

- partner (attività lavorativa, patologie gravi, trattamenti mutageni).

Interventi preventivi necessari per tutte le donne/coppie ⁶

Scoraggiare l'uso di bevande alcoliche

La donna in gravidanza deve evitare completamente l'alcol, tale intervento previene la sindrome feto-alcolica e le patologie del comportamento e dell'apprendimento legate all'esposizione prenatale all'alcol con alterazioni cognitive e comportamentali nel bambino, accompagnate o no da dismorfismi minori o malformazioni (nel loro insieme noti come "effetti da alcol in gravidanza"). Questo tipo di intervento nella donna induce, anche, attenzione ed abitudine a non bere bevande alcoliche ⁷.

Prescrivere un supplemento con acido folico

La dose consigliata è di 0,4 mg/die; si aumenta la dose a 5 mg se è presente in anamnesi una gravidanza con DTN. Il tempo ideale di somministrazione sarebbe nel periodo periconcezionale ovvero circa 6 mesi prima della gravidanza; si può anticipare fino a due anni senza incorrere in problemi. Questo intervento riduce la frequenza dei difetti del tubo neurale di circa il 20-30% nella popolazione italiana, maggiore in altri gruppi etnici. Esistono 26 studi disponibili eseguiti per valutare l'efficacia della fortificazione ¹¹. È bene consigliare sempre un'alimentazione ricca di verdura e frutta.

Valutazione immunità per toxoplasmosi

Tranquillizzare definitivamente in caso di positività. In caso di negatività si attua una riduzione del rischio sin dall'inizio della gravidanza ed una migliore gestione dei test in gravidanza. L'infezione da *Toxoplasma gondii* contratta per la prima volta durante i primi mesi di gravidanza determina nella madre la malattia (spesso inapparente, ma grave se immunodepressa) e nel feto una specifica embriopatia, con difetti variabili (dall'aborto e morte fetale fino ad arrivare a nessuna manifestazione alla nascita, quindi ad un semplice follow-up) ¹².

Aiutare le donne che fumano a smettere di fumare

Smettere di fumare prima dell'inizio della gravidanza previene tutti gli effetti dannosi associati al fumo, in





particolare ipo-fertilità, aborti spontanei, malformazioni. Gli studi dimostrano questi risultati: patologie della placenta, rottura prematura delle membrane, prematurità, restrizione crescita intrauterina, mortalità perinatale ².

Aiutare le donne sovrappeso ad ottenere il peso normale

Riduce il rischio di DTN ed altre malformazioni, e degli effetti negativi sulla salute materno-infantile associata a IMC > 25-30. Le donne sovrappeso, e soprattutto quelle *obese*, hanno un rischio maggiore di aborto spontaneo, diabete gestazionale, ipertensione arteriosa, episodi tromboembolici, parto pre-termine, taglio cesareo e difetti congeniti. Anche le donne *sottopeso* sono a rischio perché partoriscono più frequentemente bambini di basso peso. È segnalato inoltre un aumento di rischio di nati con gastroschisi ¹³.

Vaccinazione rosolia in donne non immuni

La rosolia congenita in Italia non è ancora stata debellata. Eppure la vaccinazione protegge contro la rosolia: quindi la rosolia congenita è totalmente prevenibile dalla vaccinazione ¹⁴.

Vaccinazione epatite B in donne non immuni

Previene la trasmissione dell'infezione ed elimina i rischi per la donna legati all'infezione. Tutte le donne devono effettuare per legge un test HbsAg nel terzo trimestre al fine di poter effettuare la vaccinazione ai neonati se la madre risulta positiva (combinato con la contemporanea somministrazione di immunoglobuline specifiche anti-epatite B (HBIG) (Legge n. 165 del 27/5/1991).

Valutazione eventuale infezione da *Chlamydia*

Nelle donne sotto i 25 anni o che hanno comportamenti sessuali a rischio dovrebbero eseguire annualmente lo screening per l'infezione da *Chlamydia*: spesso asintomatica, può causare malattia infiammatoria pelvica (MIP), salpingite, infertilità, poliabortività e gravidanze ectopiche. Gli screening attuali hanno buona sensibilità (70-80%) e alta specificità (96-100%). In un trial randomizzato il trattamento dopo screening ha ridotto il rischio di MIP dal 28 al 13 per 1000 (*Number Needed to Treat* [NNT] = 67) ¹⁵.

Valutazione delle terapie croniche

Importante capitolo riguardante l'utilizzo dei farmaci nelle donne in età fertile.

Farmaci nelle donne in età fertile

Farmaci teratogeni sono prescritti con troppa leggerezza a donne in età fertile senza accertarsi se in stato di gravidanza e se fanno uso di contraccettivi. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha classificato alcuni farmaci nelle classi D (evidenze positive di rischi fetali) e X (evidenze di malformazioni fetali) a causa dell'aumentato rischio di difetti alla nascita se assunti durante la gravidanza. Eleanor Bimia Schwarz (*Center for Research on Health Care*, Pittsburgh, Pennsylvania, USA), a capo della ricerca, ha cercato di individuare con quale frequenza i medici si informano sulla vita contraccettiva su un campione di 488.175 donne tra i 15 e i 44 anni alle quali erano stati prescritti farmaci di classe A (nessun rischio fetale) e B (dimostrazione di rischio fetale in studi su animali non confermato in studi sulle donne) o D ed X, che possono avere effetti potenzialmente dannosi per il feto e l'embrione.

In totale è emerso che ad una donna ogni sei sono stati prescritti farmaci di classe D o X, altamente teratogeni. Anche per queste donne, così come per quelle alle quali sono stati prescritti farmaci con scarso rischio teratogeno, di classe A o B, è mancata un'indagine da parte del medico sull'uso di contraccettivi o l'esistenza di una sterilizzazione; il 48 contro il 51% rispettivamente. Le donne alle quali sono stati prescritti farmaci di classe D e X mostravano una probabilità leggermente inferiore di incorrere in una gravidanza nei 3 mesi successivi alla prescrizione del farmaco rispetto alle donne con farmaci di classe A e B.

“Dal momento che le donne in età riproduttiva ricorrono spesso a prescrizioni per farmaci di classe D o X e metà delle gravidanze negli Stati Uniti è non intenzionale, sono necessari ulteriori sforzi per accertare la sicurezza nell'utilizzo di questi farmaci”, spiegano gli autori. “Inoltre”, aggiungono, “i pazienti dovrebbero essere coinvolti a pieno nel processo decisionale e ricevere un adeguato CP e contraccettivo” ⁸.

Ogni MMG dovrebbe acquisire un comportamento quasi scontato nella prescrizione di farmaci in epoca preconcezionale: *considerare la donna come fosse in gravidanza*. Questo comporta una conoscenza di alcuni farmaci sicuramente non teratogeni di uso comune. Se è necessaria la prescrizione di farmaci potenzialmente teratogeni prescriberli con la terapia anticoncezionale in corso oppure consigliare l'assunzione solo a partire dal primo giorno della mestruazione. Inoltre la comunicazione alla donna del rischio che incorre nell'assumere farmaci potenzialmente teratogeni, rappresenta un importante aspetto della farmacovigilanza.

SIMG - Società Italiana di Medicina Generale

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze • Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315 • simg@dada.it • www.simg.it

La presente scheda di iscrizione deve essere rispedita alla SIMG, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze, in originale oppure anche via fax allo 055 7130315, unitamente al pagamento della quota associativa pari a Euro 125,00 da effettuarsi tramite:

- versamento sul c/c postale n. 14768501 intestato a SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze;
- inviando assegno circolare Non Trasferibile intestato a SIMG - Società Italiana di Medicina Generale, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze;
- bonifico bancario personale effettuato a favore del conto corrente bancario intestato a: SOCIETA' ITALIANA MEDICINA GENERALE; presso: Banca Nazionale del Lavoro, Agenzia di Sesto Fiorentino. IBAN: IT13W010053810000000001982;
- con carta di credito inviando la relativa autorizzazione (v. allegato) completa di firma in originale;
- con Rid richiedendo la modulistica alla segreteria SIMG.

Il sottoscritto dott./prof. Cognome Nome
Nato a prov. Il / / residente a
Prov. Cap. Via
Tel. (casa) Tel. (studio)
Fax Cellulare E-mail:
Codice fiscale Partita IVA
Anno di laurea Università di
Specializzazioni: 1) 2) 3)
Attività: MG Universitario Libero Professionista Specialista
Lingue: Inglese Francese Tedesco Spagnolo
Eventuale Il indirizzo: (Studio/Abitazione/Indirizzo/fiscale) via
Località Prov. Cap
A conoscenza dello statuto SIMG In fede
Data Firma socio presentatore.....

Autorizzazione

Il sottoscritto.....
Nato a il
Residente a
Via/piazza n.
Documento di riconoscimento..... n.....
Rilasciato da: il
Titolare carta di credito VISA n.....
Titolare carta di credito Mastercard n.
Scadenza:.....

Autorizza

La SIMG Società Italiana di Medicina Generale a prelevare dalla carta di credito sopra descritta l'importo di:

€ (.....)

..... li,

.....
Firma e timbro

SIMG

Società Italiana di
MEDICINA GENERALE

€ 0,60

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze

**DOMANDA
DI ISCRIZIONE**

**Euro 125,00
quota per il 2010**

SIMG - Società Italiana di Medicina Generale

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze • Tel. 055 700027 • Fax 055 7130315 • simg@dada.it • www.simg.it

Il sottoscritto dott./prof.

Via n.

Cap. Città Prov.

Tel. (casa) Tel. (studio) Fax

Cellulare E-mail:

Codice fiscale Partita IVA

chiede che gli venga inviata in abbonamento la Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale - SIMG
allego copia della ricevuta di versamento sul c/c postale n. 14768501 intestato a: SIMG - Società Italiana di Medicina Generale - per l'importo di € 25,82

Data In fede

La presente scheda deve essere spedita alla SIMG, via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze in originale oppure anche via fax allo 055 7130315



Euro 125,00
quota per il 2010

SIMG

Società Italiana di
MEDICINA GENERALE

€ 0,60

SIMG

Società Italiana di Medicina Generale

Via Del Pignoncino 9/11, 50142 Firenze

**DOMANDA
DI ABBONAMENTO**



TABELLA II.
Farmaci sicuramente teratogeni ¹⁰.

Farmaci (o classe di farmaci) e i loro effetti sull'embrione, sul feto e sul neonato	
Farmaci/classe di farmaci	Effetto sull'embrione, sul feto e sul neonato
ACE inibitori	Insufficienza renale prolungata nei neonati Ridotta ossificazione cranica Alterazione della genesi del tubulo renale
Acido valproico (valproato di sodio)	Difetti del tubo neurale
Anticolinergici	Ileo neonatale da meconio
Antitiroidei [propiltiouracile e tiamazolo (metimazolo)]	Gozzo ed ipotiroidismo fetale e neonatale Aplasia della cute (con tiamazolo)
Carbamazepina	Difetti del tubo neurale
Ciclofosfamida	Malformazioni del Sistema Nervoso Centrale Neoplasie secondarie
Danazolo e altri androgeni	Mascolinizzazione dei feti di sesso femminile
FANS	Restringimento del dotto arterioso Enterocolite necrotizzante
Fenitoina	Ritardo della crescita Deficit del Sistema Nervoso Centrale
Ipoglicemizzanti	Ipoglicemia neonatale
Litio	Anomalia di Ebstein
Metotrexato e aminopterin (non in uso)	Malformazioni del Sistema Nervoso Centrale e degli arti
Misoprostolo	Sequenza Moebius
Psicofarmaci (barbiturici, oppioidi e benzodiazepine)	Sindrome d'astinenza neonatale (quando assunti alla fine della gravidanza)
Retinoidi sistemici (isotretinoina e etretinato)	Difetti del Sistema Nervoso Centrale, craniofacciali, cardiovascolari e altro
Talidomide	Difetti di arti corti Difetti di organi interni
Tetracicline	Anomalie dei denti e delle ossa
Trimetadione (non in uso)	Difetti facciali e del Sistema Nervoso Centrale
Warfarin	Difetti dello scheletro e del Sistema Nervoso Centrale Sindrome di Dandy-Walker

Conclusioni

Migliorare la propria salute riproduttiva implica una consapevolezza degli eventuali rischi personali sia nei confronti della propria salute sia per il futuro bambino. Rendersi conto che lo sviluppo del futuro bambino comincia con il concepimento, che il giorno del concepimento è imprevedibile e che il periodo più critico per la salute dell'embrione e il benessere del futuro bambino è proprio quando la futura mamma non sa ancora di essere incinta. Ne deriva che l'atteggiamento di chi desidera una gravidanza deve essere del tutto

identico a quello di una donna che è già in gravidanza, in particolare per gli stili di vita ¹⁶.

Questo atteggiamento vale anche per il medico prescrittore: considerare le donne in età fertile come potenzialmente in gravidanza permette di consigliare farmaci sicuramente non teratogeni, oppure di assicurarsi della situazione contraccettiva della donna nella necessità di prescrizioni o interventi (come per la vaccinazione antirosolia) teratogeni. Comunicare in ogni caso alla donna il rischio di assunzione di farmaci teratogeni rappresenta un importante aspetto di farmacovigilanza ¹⁷.



Bibliografia

La SIMG partecipa alla redazione delle linee guida per il counseling preconcezionale: visita il sito www.pensiamociprima.net e se hai dei suggerimenti o correzioni inviale all'indirizzo fornito dal sito.

- ¹ http://www.rtdc.it/registro_malformazioni.htm.
- ² British Medical Association, 2004 www.bma.org.uk.
- ³ National Collaborating Centre for Womens's and Children'Health. *Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preception to the postnatal period*. Clinical Guideline – March 2008 - Funded to produce guidelines for the NHS by NICE.
- ⁴ http://www.pensiamociprima.net/content/Ig_raccomandazioni_counseling_preconcezionale_%202_1.pdf.
- ⁵ Mastroiacovo P. *Malformazioni congenite: epidemiologia e prevenzione*. Prospettive in Pediatria 2008;149:59-72.
- ⁶ Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al. *Recommendations to improve preconception health and health care-United States*. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-23.
- ⁷ Stratton K, Howe C, Battaglia F, editors. *Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention and treatment*. Washington, DC: National Academic Press 1996.
- ⁸ Schwarz EB, Postlethwaite DA, Hung YY, et al. *Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women*. Ann Int Med 2007;147:370-6.
- ⁹ www.ICDB.org.
- ¹⁰ http://www.farmacovigilanza.org/corsi/valutazione_della_sicurezza_dei_farmaci_durante%20_la_gravidanza.htm.
- ¹¹ www.iss.it/cnmr.
- ¹² Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, et al. *Preventing congenital toxoplasmosis*. MMWR Recomm Rep 2000;49:59-68.
- ¹³ Public affairs Committe of the Teratology Society. *Teratology public affairs committee position paper: maternal obesity and pregnancy*. Birth Defects Res 2006;76:73.
- ¹⁴ WHO Regional Office for Europe. *Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region strategic plan 2005-2010*. Geneva: WHO 2005.
- ¹⁵ Majeroni BA, Ukkadam S. *Screening and treatment for sexually transmitted infections in pregnancy*. Am Fam Physician 2007;76:265-70.
- ¹⁶ <http://www.ministerosalute.it/saluteDonna/paginaInternaMenuSaluteDonna.jsp?id=746&menu=nascita>.
- ¹⁷ http://www.sifoweb.it/eventi/pdf/interventi/2008/corso_roma_giu/040608_RM_addis.pdf.

