

# Denatalità in Italia: da dove veniamo e dove stiamo andando?



Carlo Corchia

Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity – Roma

## Introduzione

“Uno spettro s’aggira per l’Europa..... Tutte le potenze della vecchia Europa si sono alleate per una santa battuta di caccia contro questo spettro”. Lo spettro non è più quello del comunismo, come accadeva o sembrava accadesse nel XIX secolo, ma quello della denatalità, che agita i pensieri di demografi, economisti, sociologi, giornalisti e analisti vari di tutti i Paesi sviluppati del pianeta, non più soltanto nella “vecchia Europa”, ma anche in Nordamerica, Oceania ed Estremo Oriente. Come per ogni argomento che si rispetti, le posizioni e le opinioni non sono tutte dello stesso segno. Opposte sono, per esempio, le tesi esposte in due articoli pubblicati in altrettanti autorevoli giornali statunitensi<sup>1</sup>: Tritelbaum e Winter sul *New York Times* del 4 aprile 2014 concludevano che l’umanità ha molti seri problemi di cui preoccuparsi e la denatalità non è fra questi; al contrario, più recentemente, Ip sul *Wall Street Journal* del 22 novembre 2015 ha paragonato il declino demografico dei Paesi sviluppati a una bomba a orologeria che minaccia la crescita globale. La prima delle due posizioni si rifà alle teorie neo-maltusiane secondo cui la minaccia più importante per il nostro

pianeta è rappresentata dalla sovrappopolazione (e naturalmente dalla scarsità relativa di risorse), mentre la seconda, sposata nel nostro Paese da larghe fette del mondo cattolico, riflette il pensiero *mainstream* di chi crede che il benessere dell’umanità si basi sulla crescita economica.

Come si vede, sono molti e importanti gli aspetti della questione meritevoli di riflessione, alcuni dei quali riguardano anche il mondo della pediatria, che da una parte vede assottigliarsi nel tempo la propria “risorsa professionale” rappresentata da bambini e ragazzi e che dall’altra sarà inevitabilmente costretta a ripensare l’infanzia e l’adolescenza in relazione non più soltanto col mondo degli adulti, ma anche con quello degli anziani e dei molto vecchi. Da qui nasce la decisione di *Quaderni acp* di dedicare un Forum alla denatalità, strutturato, come quelli precedenti, in una serie di interventi su vari aspetti del tema. In questo primo contributo saranno illustrati alcuni dati relativi alla situazione italiana. La presentazione sarà necessariamente sintetica e non affronterà, se non con qualche riferimento, alcuni altri fenomeni connessi alla denatalità come quelli della mortalità e delle migrazioni. Trattazioni più complete sono ampiamen-

te disponibili, anche on-line, spesso con la possibilità di visualizzare in modo interattivo grafici e proiezioni temporali.

## Numero di nati, natalità e fecondità

Vorrei iniziare presentando, aggiornato, un grafico ‘storico’ pubblicato per la prima volta nel 1979 che riportava, nella prima versione, il numero di nati e la natalità in Italia dal 1951 al 1977 [1]. Da quello attuale (figura 1), che si riferisce al periodo 1951-2014, si può notare che il picco massimo di natalità<sup>2</sup> si verificò nel 1964, con valori del 20 x 1000 circa e un numero di nati superiore al milione. Erano gli anni del boom economico. Successivamente la natalità andò declinando, con una più accelerata flessione a partire dal 1974, anno della prima crisi energetica. Alla fine degli anni ’80 del secolo scorso la natalità si era assestata intorno al 9-10 x 1000, con una leggera ripresa intorno al 2000 e una nuova ulteriore caduta dal fatidico 2008. Attualmente il numero di nati è di circa 500.000 all’anno e la natalità è dell’8,3 x 1000.

La natalità ci dice quanti sono i nati in rapporto all’intera popolazione, anche di quella che non è più in età riproduttiva. Una misura più appropriata della tendenza a riprodursi è rappresentata dal tasso di fecondità totale, che esprime il numero medio di figli che una donna ha nell’arco della sua vita riproduttiva, per convenzione fissata tra 15 e 49 anni, e che è dato dalla somma dei tassi di fecondità specifici per età o per classi di età (per es. cinque anni). L’indicatore può anche essere espresso come numero di nati per 1000 donne in età riproduttiva (o, per essere più precisi, per 1000 anni/persona). Il tasso netto di riproduttività è il numero medio di figlie di una coorte di donne che raggiungono a loro volta l’età riproduttiva, al netto quindi

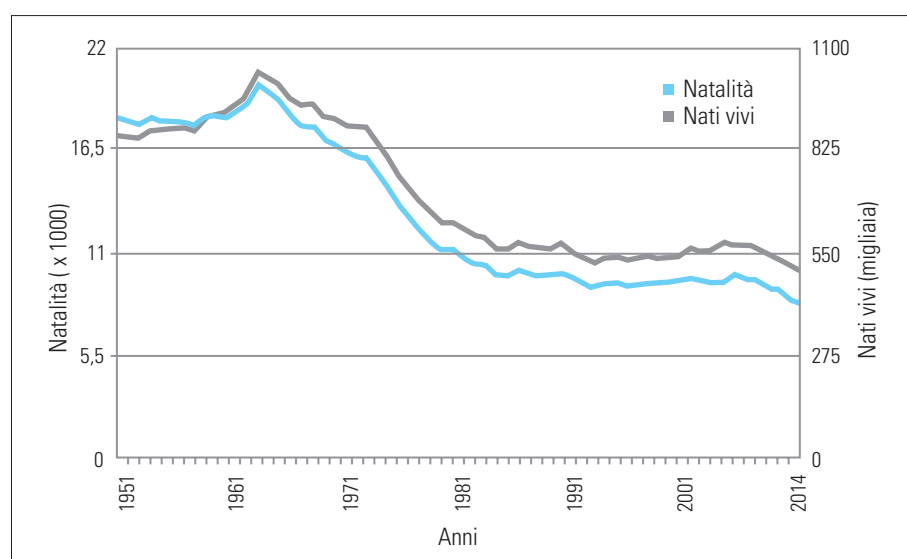


Figura 1. Natalità (asse verticale principale) e numero di nati (asse verticale secondario) in Italia dal 1951 al 2014.

<sup>1</sup> Si tralasciano gli innumerevoli articoli dei media italiani in quanto quasi sempre inquinati da pregiudizi e caratterizzati dalla faziosità tipica del dibattito pubblico nel nostro Paese.

<sup>2</sup> Tasso di natalità: (n. di nati vivi in un anno/ popolazione residente nello stesso anno) x 1000.

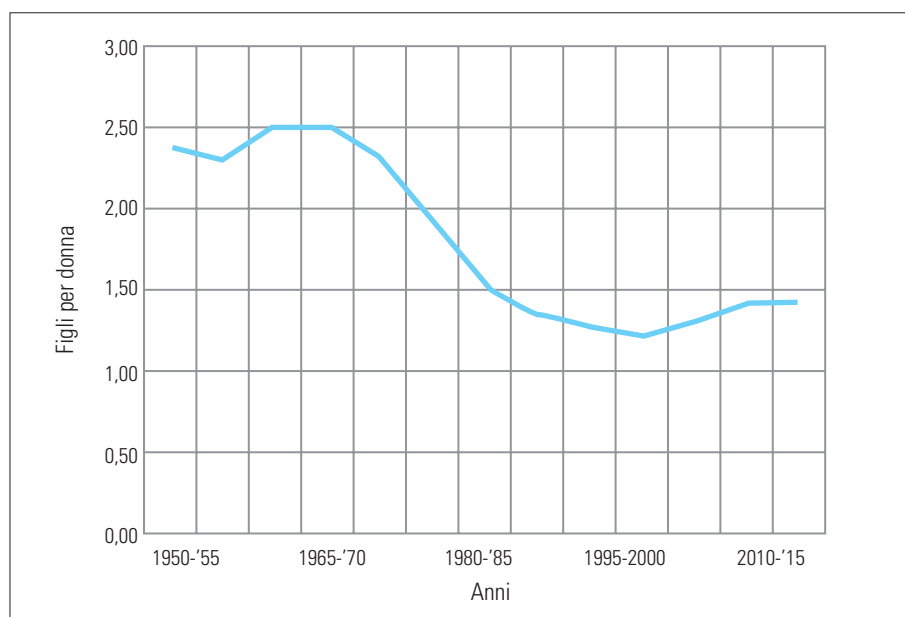


Figura 2. Numero medio di figli per donna in Italia dal 1950 al 2015, in classi quinquennali (fonte: United Nations [2]).

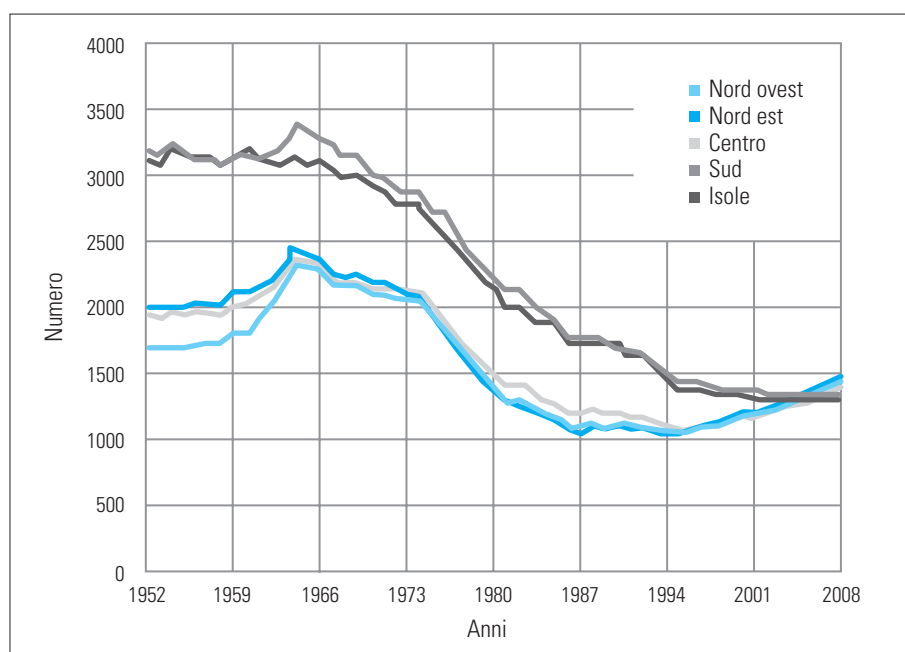


Figura 3. Numero medio di figli per donna in Italia dal 1952 al 2009 per ripartizione geografica.

della mortalità in età infantile e riproduttiva. Un tasso netto di riproduttività pari a 1 significa che ogni donna rimpiazza se stessa. In teoria, per mantenere invariata la dimensione di una popolazione (assumendo mortalità costante e migrazioni assenti), poiché il numero di nati maschi è leggermente superiore a quello delle femmine, il “livello di sostituzione” di una popolazione è rappresentato da un numero medio di figli per donna pari a 2,1.

La figura 2 illustra l'andamento del numero medio di figli per donna in Italia dal 1950 al 2015 [2]. Si può notare come il crollo della fecondità al di sotto del livello di sostituzione si sia verificato a partire, in

particolare, dalla seconda metà degli anni '70 del '900, abbia raggiunto il valore più basso (1,22) nel quinquennio 1995-2000 e sia poi leggermente risalito fino a 1,43 nell'ultimo periodo. In particolare sono le donne straniere a sostenere la fecondità (nell'ultimo anno 1,29 figli per le italiane e 1,97 per le straniere), anch'esse però al di sotto del livello di sostituzione [3]. Se fino a circa 35 anni fa erano le regioni meridionali a dare il maggior contributo alla fecondità, attualmente non è più così; infatti, mentre a partire dalla metà degli anni '90 la fecondità delle donne centro-settentrionali è leggermente risalita, quella delle donne del Mezzogiorno

d'Italia ha continuato la sua inesorabile discesa, per cui attualmente i valori nelle varie ripartizioni geografiche sono più o meno simili, come si può notare dalla figura 3, che illustra ciò che è accaduto dal 1952 al 2009 [4]. A commento di questi dati gli analisti parlano di “implosione demografica del Sud” e ricordano che più il tempo passa più sarà difficile invertire la rotta, soprattutto in considerazione che si ha a che fare con dinamiche demografiche che producono effetti nel medio-lungo periodo [5].

### Fecondità specifica per età

Si è accennato al fatto che il tasso di fecondità totale è dato dalla sommatoria dei tassi specifici per età, cioè dal numero medio di figli che una donna ha nei diversi periodi della sua vita riproduttiva. Normalmente il tasso di fecondità totale viene calcolato assumendo che i comportamenti riproduttivi delle donne non cambino nel tempo rispetto a quelli osservati nelle varie classi d'età in un momento particolare (usualmente un anno o cinque anni). Si usa questa approssimazione quando non si dispone di serie storiche sufficientemente lunghe da poter ricostruire i comportamenti riproduttivi di ogni coorte di donne. In realtà le scelte riproduttive di una donna che è entrata nel periodo fecondo della sua vita (a 15 anni) nel 1970 potrebbero non essere le stesse di quelle di una donna di vent'anni più giovane, cioè che è entrata nel periodo fecondo nel 1990. In alcuni casi le serie storiche esistono, ed ecco quindi, illustrato nella figura 4, ciò che è accaduto a tre coorti di donne italiane entrate nell'età riproduttiva rispettivamente nei quinquenni 1950-55, 1965-70 e 1980-85 [2]. Ciò che maggiormente stupisce è quanto si siano modificate le scelte riproduttive tra generazioni successive a distanza di soli quindici anni l'una dall'altra. A parte il calo complessivo della fecondità, è interessante notare come la curva si sia spostata a sinistra per la generazione che è entrata nella vita riproduttiva nel quinquennio 1965-70 e sia invece ritornata verso destra per la generazione successiva, anche se su valori di fecondità più bassi che in precedenza; a eccezione, però, della classe d'età 35-39 anni, per la quale i valori delle coorti 1950-55 e 1980-85 sono uguali (46,9 vs 46,7 x 1000), e della classe 40-44 anni, per la quale l'incremento è stato del 36% in termini relativi, ma molto basso in assoluto (9,1 vs 12,4 x 1000). In sintesi, le donne fanno attualmente meno figli che in passato, ma li fanno spostando l'inizio della loro età riproduttiva verso età più avanzate; la generazione intermedia,

quella dei figli dei fiori e della contestazione studentesca, invece, scelse o si trovò nelle condizioni di poter iniziare ad avere figli ad età più giovani. Tutto ciò si riflette nell'età media al parto, che era di 29,2 anni nel 1960, diminuì a 27,5 anni tra il 1977 e il 1981, ed è salita a 31,5 anni nel 2013. Quando si analizzano le dinamiche demografiche bisogna anche considerare che la posticipazione della maternità in una cospicua coorte di donne può avere come effetto una riduzione nel breve periodo del tasso di fecondità totale e una sua successiva ripresa, anche se il numero complessivo di figli per donna nell'arco della vita riproduttiva rimane invariato ("quantum effect") [6].

**La transizione demografica e la struttura della popolazione**

I demografi parlano di "transizione demografica" per indicare i cambiamenti secolari di mortalità e natalità che si riflettono nella dimensione e nella struttura per età della popolazione [7]. Nel suo ultimo libro Livi Bacci ci dice che, se accettiamo la verosimile ipotesi che 10.000 anni fa la Terra avesse una popolazione solo di qualche milione di abitanti e che all'epoca di Cristo ne contasse circa 250 milioni, l'aumento medio in quel lungo periodo sarebbe stato di 4 individui/anno ogni 10.000 persone. All'inizio dell'800 la popolazione raggiunse per la prima volta il miliardo di individui, con un incremento ancora tutto sommato molto piccolo rispetto all'anno 0 dell'era cristiana (in media 8 individui/anno ogni 10.000 persone). Successivamente i ritmi di crescita sono stati impressionanti e la popolazione mondiale ha raggiunto i due miliardi nel 1927 e attualmente supera i 7 miliardi. Fin dall'origine del genere umano i ritmi di crescita sono stati caratterizzati per molti millenni da alta mortalità e alta natalità, fenomeni per lo più in equilibrio ma caratterizzati da oscillazioni anche ampie e con leggera prevalenza della natalità. Da metà circa del XVIII secolo nel mondo occidentale, rappresentato allora solo dalla "vecchia Europa", l'equilibrio ha iniziato a rompersi, avviando appunto quella che viene chiamata transizione demografica, caratterizzata da due fasi. Nella prima fase ha iniziato a diminuire la mortalità, come conseguenza del progresso e dello sviluppo economico, cui ha fatto seguito, ma a distanza di due-tre generazioni e sotto l'influenza anche di cambiamenti e di nuove istanze sociali, una diminuzione della natalità. Per un lungo periodo di tempo, che nel mondo sviluppato sembra essersi concluso, natalità e mortalità hanno presentato un andamento in diminuzione più o meno

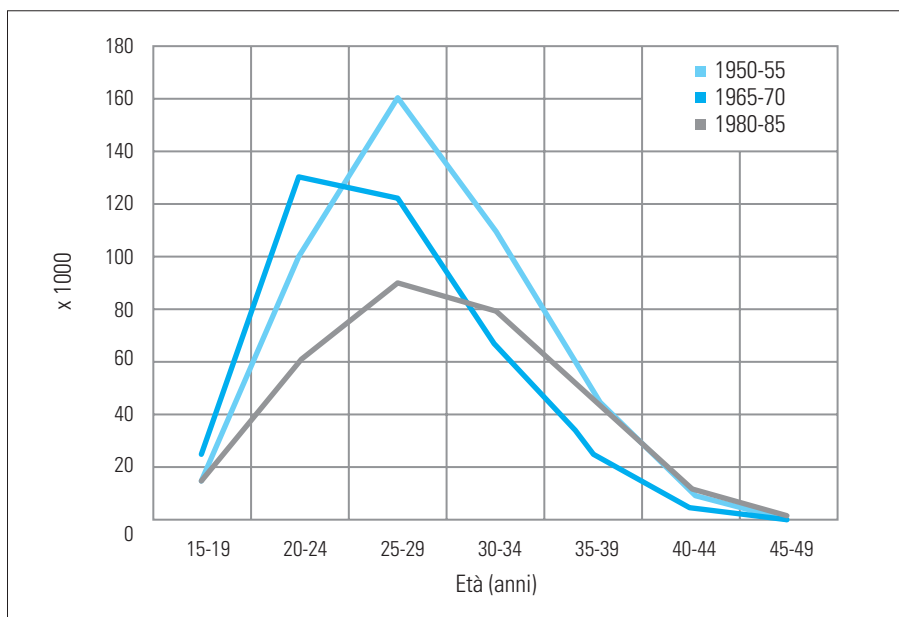


Figura 4. Tassi di fecondità specifici per età in tre coorti di donne entrate nell'età riproduttiva a 15 anni di distanza l'una dall'altra. I valori sono espressi per 1000 donne.

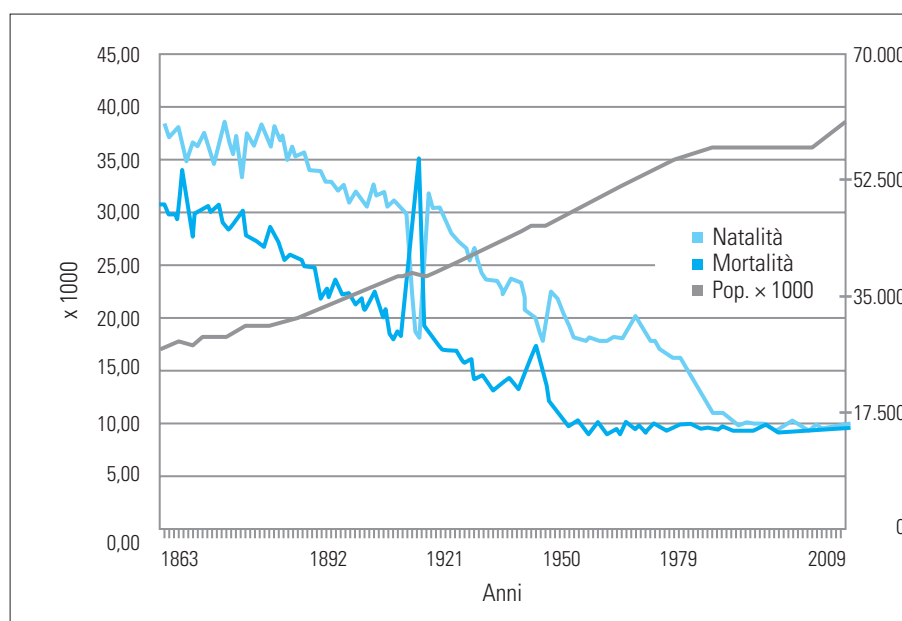


Figura 5. Natalità, mortalità e popolazione residente in Italia dal 1863 al 2009.

parallelo, ma con la natalità su valori costantemente più elevati; ciò ha provocato, di conseguenza, un aumento di popolazione. Poi, nella seconda fase, la discesa della mortalità si è arrestata, mentre la natalità ha continuato a decrescere; in questa fase l'incremento di popolazione ha subito un rallentamento. Al termine della seconda fase anche la natalità ha smesso di diminuire e ha ripreso, insieme alla mortalità, un andamento stazionario; a questo punto la transizione demografica si è esaurita ed è stato raggiunto un nuovo equilibrio, che però ha portato a un cambiamento profondo della struttura della popolazione. La figura 5 riporta le serie storiche dal 1863 al 2009 ed esemplifica quanto detto con ri-

ferimento all'Italia. Si può notare che all'inizio del periodo in esame la natalità si manteneva su valori più o meno stazionari, mentre la mortalità aveva già iniziato a decrescere. Intorno al 1890 anche la natalità ha iniziato la sua discesa. Se si escludono gli anni delle due grandi guerre del XX secolo, l'arresto della diminuzione della mortalità si è verificato all'inizio degli anni '50 del '900, mentre quello della natalità è avvenuto a metà circa degli anni '80. A questo punto l'aumento di popolazione, che aveva caratterizzato l'intero periodo precedente, si è arrestato; fanno eccezione gli anni più recenti, verosimilmente per effetto di altri fenomeni, quello migratorio in primo luogo. Questi cambiamenti hanno prodotto, negli

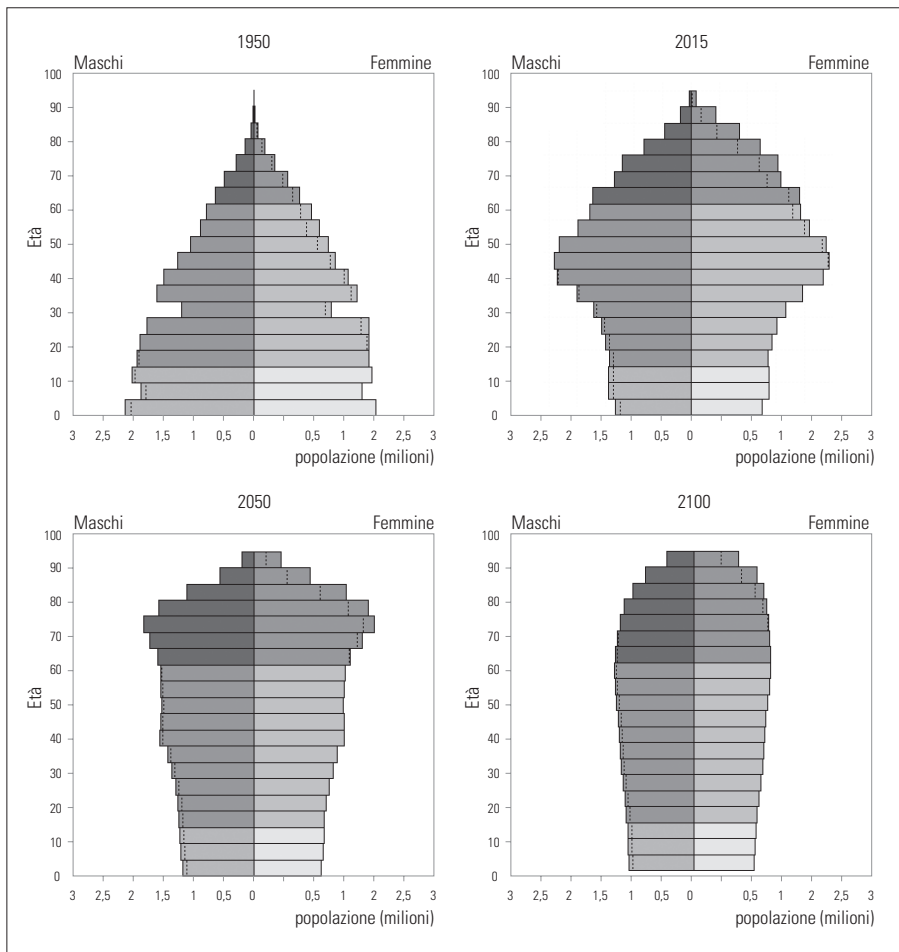


Figura 6. Struttura della popolazione italiana nel 1950 e 2015, con proiezioni al 2050 e al 2100. Fonte: United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Population Prospects, the 2015 Revision.

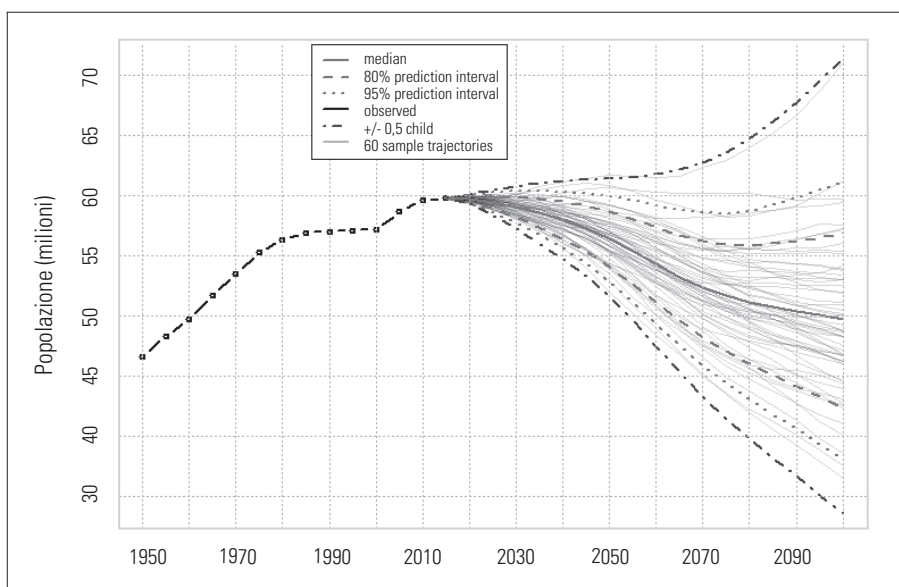


Figura 7. Proiezione probabilistica della popolazione italiana sino alla fine del secolo. Fonte: United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Population Prospects, the 2015 Revision.

ultimi 65 anni, una profonda modifica della struttura della popolazione, che potrebbe ancora cambiare se le attuali tendenze demografiche rimarranno invariate. Alla fine

del secolo quella che era la piramide della popolazione potrebbe essersi trasformata in una figura molto simile a un parallelepipedo (figura 6) [8]. Contestualmente potrebbe

essersi ridotta la popolazione totale (figura 7). A questo riguardo, mentre le stime per il 2100 sono caratterizzate da ampia variabilità, imprecisione e imprevedibilità, quelle relative al 2050 potrebbero non essere molto lontane dalla realtà. Ebbene, considerando che per effetto del sempre più grande numero di persone in età molto avanzata i decessi/anno superano già il numero dei nati/anno<sup>3</sup>, la popolazione nei prossimi 35 anni potrebbe mediamente diminuire di 3 milioni (da più degli attuali 60 a circa 57 milioni, con un intervallo di predizione al 95% compreso tra 51 e 60 milioni). L'unica possibilità di aumento, fino a circa 61-62 milioni, ci sarebbe se la fecondità fosse di 0,5 figli per donna più alta del valore attuale, cioè se ci si avvicinasse alla soglia di sostituzione. C'è da attendersi, infine, una profonda modifica della composizione della popolazione per gruppi d'età, con un aumento relativo fino al 2050 delle persone di 65 anni o più e una diminuzione molto marcata di quelle tra 15 e 64 anni; la diminuzione dei ragazzi sotto 15 anni dovrebbe essere, invece, meno rilevante (figura 8).

#### Un cenno all'Europa e al mondo

Negli altri Paesi dell'Unione Europea il quadro generale non è molto diverso da quello italiano. Il tasso di fecondità totale riferito al 2013 è in media di 1,6 figli per donna, e nessuno stato raggiunge la soglia di sostituzione, anche se Francia e Irlanda vi sono molto vicine (2,0 figli per donna). Il valore più basso è quello del Portogallo con 1,2 figli per donna [6]. Nel complesso, la fecondità più elevata si osserva nei Paesi nordeuropei (quasi 1,9 figli per donna), la più bassa nei Paesi dell'area meridionale (poco più di 1,4 figli per donna) [8]. A livello planetario la situazione è molto variegata, perché la transizione demografica, che nell'area occidentale si è manifestata nella prima metà del XIX secolo, in altre aree del mondo è iniziata solo nella seconda metà del XX secolo, mentre ancora in altre, in particolare nell'Africa sub-sahariana, il processo è ancora in una fase molto iniziale e di incerta evoluzione [7]. Attualmente la popolazione mondiale è di oltre 7 miliardi e 300 mila individui e, secondo le stime fornite dall'ONU, potrebbe aumentare a quasi 9 miliardi e 700 mila persone nel 2050 e potrebbe superare gli 11 miliardi alla fine del secolo [8].

<sup>3</sup> Diversamente da chi crede o vuol far credere che l'aumento del numero dei decessi sia la conseguenza della crisi e del ridimensionamento dello stato sociale, o dei tagli alla sanità, o della diminuzione delle vaccinazioni, o, addirittura, della chiusura degli ospedali.

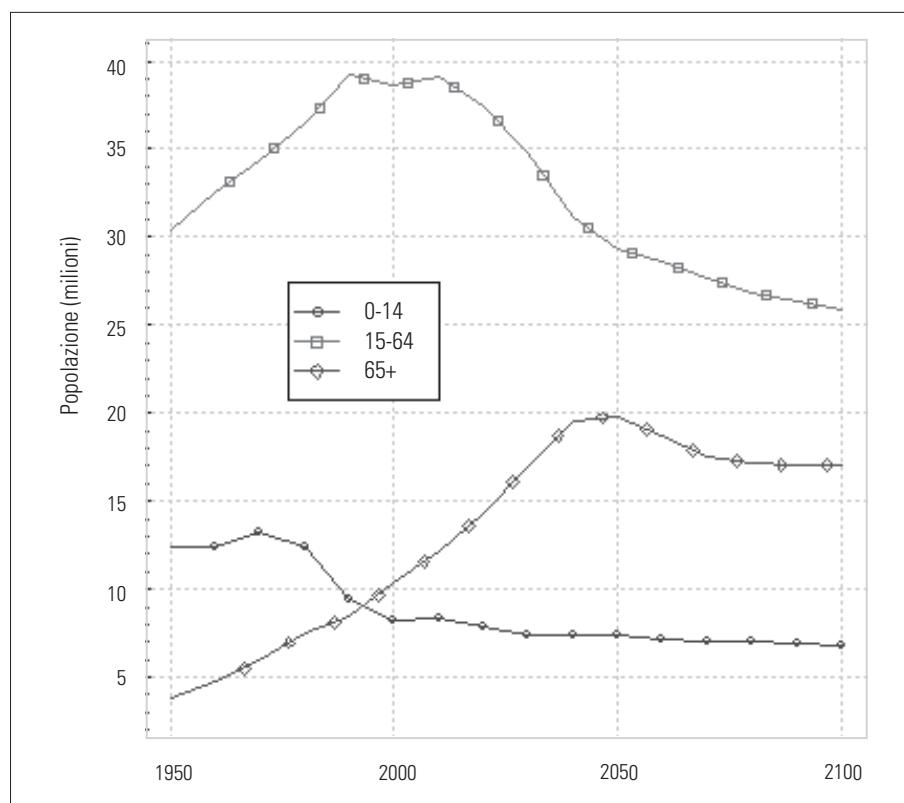


Figura 8. Proiezioni al 2100 della popolazione italiana in classi d'età. Fonte: United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Population Prospects, the 2015 Revision.

### Conclusioni

Questo Forum sulla denatalità è stato avviato presentando alcuni dati sulla situazione italiana, ma naturalmente non possiamo guardare solo a ciò che avviene nel cortile di casa, perché le prospettive future della nostra società sono condizionate e non possono essere scollegate da ciò che accade nelle altre aree del pianeta. Questi aspetti saranno affrontati nei contributi che seguiranno, insieme ad altri che tenteranno di dare risposte non facili alle domande che il quadro demografico presente e la sua evoluzione storica evocano. Per esempio: perché, come molti pensano, in Italia e in Occiden-

te è necessario che la fecondità risalga verso valori vicini alla soglia di sostituzione? Perché, invece, come pensano molti altri, quello della denatalità non è il principale dei problemi del mondo? Sarebbe realmente un dramma se la popolazione italiana nei prossimi 35 anni si riducesse di 3 milioni? È necessario che a livello planetario la fecondità diminuisca perché il pianeta è ormai stretto? Ricchezza e potenza delle nazioni sono e saranno in futuro ancora legate alla numerosità della popolazione, come era nel passato? È possibile pensare una società diversa nella sua composizione e quali possono essere gli elementi su cui

fondare rapporti e relazioni costruttivi tra un numero esiguo di bambini e ragazzi e uno molto elevato di anziani e vecchi? Gli anziani sono necessariamente un costo o possono essere una risorsa, anche in termini economici, come recenti indicazioni della ricerca e dell'OMS sembrano suggerire [9, 10]? E infine, come mantenere viva l'attenzione per bambini, ragazzi e adolescenti in una società prevalentemente costituita da persone in età molto avanzata?

### Conflitto d'interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto d'interessi.

✉ corchiacarlo@virgilio.it

1. Corchia C, Guercia A, Orzalesi M. La mortalità perinatale in Italia. *Prospettive in Pediatria* 1979;33:5-14.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Population Prospects, the 2015 Revision. <http://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Fertility/> [accesso 30-01-2016].
3. ISTAT. Natalità e fecondità della popolazione residente. *Statistiche Report*, 27 novembre 2015.
4. <http://www.istat.it/it/prodotti/banche-dati> [accesso 30-01-2016].
5. Rosina A. L'implosione demografica del Sud. *Italianieuropei* 1/2015. Lunedì 12 gennaio 2015;12:11.
6. [http://www.italialavoro.it/wps/portal/la-femme/spazioidati/DinamicaDemografica/ct\\_siteareaDemoFertility](http://www.italialavoro.it/wps/portal/la-femme/spazioidati/DinamicaDemografica/ct_siteareaDemoFertility) [accesso 31-01-2016].
7. Livi Bacci M. *Il pianeta stretto*. Bologna: Il Mulino, 2015.
8. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Population Prospects, the 2015 Revision. <http://esa.un.org/unpd/wpp/Graphs/DemographicProfiles/> [accesso 02-02-2016].
9. Trabucchi A. I vecchi non costano. *L'OMS indica la rotta per assicurare agli anziani una vita lunga e sana. Sanità* 24, 28 gennaio 2016.
10. <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/> [accesso 04-02-2016].

## Bibliografia

1. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
2. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327):1832-5.
3. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90. Erratum in: *N Engl J Med* 1999;341:1864.
4. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357:135-42.
5. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274:1698-702.
6. Crider KS, Devine O, Hao L, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model. *BMJ* 2014;349:g4554.
7. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Raccomandazione per la Riduzione del Rischio di Difetti Congeniti. <http://www.iss.it/acid/index.php?lang=1&tipo=11> (accesso 4/11/2015).
8. Pacheco SS, Braga C, Souza AI, Figueiroa JN. Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects. *Rev Saude Publica* 2009;43:565-71.
9. Barboza Arguello Mde L, Umana Solis LM. Impact of the fortification of food with folic acid on neural tube defects in Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30:1-6.
10. Williams J, Mai CT, Mulinare J, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1-5.
11. Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:211-6.

12. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr* 2014;17:537-50.
13. Nazer H J, Cifuentes O L. Effects of wheat flour fortification with folic acid on the prevalence of neural tube defects in Chile. *Rev Med Chil* 2013;141:751-7.
14. Amarin ZO, Obeidat AZ. Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:349-51.
15. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A*. 2010 Oct;152A(10):2444-58.
16. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr* 2013;16:901-11. Erratum in: *Public Health Nutr* 2013;16:1527.
17. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005;330:571.
18. Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reprod Toxicol* 2005;20:393-402. Erratum in: *Reprod Toxicol* 2006;21:116.
19. Khoshnood B, Loane M, Walle Hd, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015;351:h5949.
20. Tort J, Lelong N, Prunet C, Khoshnood B, Blondel B. Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey. *BJOG* 2013; 120(13):1661-7.
21. Nilsen RM, Mastroiacovo P, Gunnes N, et al. Folic acid supplementation and interpregnancy interval. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28:270-4.
22. Delany C, McDonnell R, Robson M, Corcoran S, Fitzpatrick C, De La Harpe D. Folic acid supplement use in the prevention of neural tube defects. *Ir Med J* 2011;104:12-5.

23. Manniën J, de Jonge A, Cornel MC, Spelten E, Hutton EK. Factors associated with not using folic acid supplements preconceptionally. *Public Health Nutr* 2013;10:1-7.
24. Mastroiacovo P, Nilsen RM, Leoncini E, et al. Prevalence of maternal preconception risk factors: an Italian multicenter survey. *Ital J Pediatr* 2014;40:91.
25. Cawley S, Mullaney L, McKeating A, Farren M, McCartney D, Turner MJ. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2015; Sep 9. doi: 10.1038/ejcn.2015.131.
26. Mastroiacovo P, Addis A. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006;367:2057.
27. <http://www.eurocat-network.eu/> (accesso 29/10/2015).
28. Leoncini E, Botto LD, Cocchi G, et al. How valid are the rates of Down syndrome internationally? Findings from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1670-80.
29. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:421-3.
30. [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/indicators\\_serum\\_RBC\\_folate/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/indicators_serum_RBC_folate/en/) (accesso 12/11/2105).
31. Zappacosta B, Persichilli S, Iacoviello L, et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in an Italian blood donor population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:473-80.
32. Owen WE, Roberts WL. Comparison of five automated serum and whole blood folate assays. *Am J Clin Pathol* 2003;120:121-6.
33. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al. Biomarkers of folate status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr* 2011;94:303S-312S.
34. Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, et al. Estimation of trends in serum and RBC folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988-2010. *J Nutr* 2012;142:886-93.



35. Tinker SC, Hamner HC, Qi YP, Crider KS. U.S. women of childbearing age who are at possible increased risk of a neural tube defect-affected pregnancy due to suboptimal red blood cell folate concentrations, National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2012. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103:517-26.
36. Norsworthy B, Skeaff CM, Adank C, Green TJ. Effects of once-a-week or daily folic acid supplementation on red blood cell folate concentrations in women. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Mar;58(3):548-54. PubMed PMID: 14985695.
37. Hao L, Yang QH, Li Z, Bailey LB, Zhu JH, Hu DJ, Zhang BL, Erickson JD, Zhang L, Gindler J, Li S, Berry RJ. Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):448-57. PubMed PMID: 18689382.
38. Pietrzik K, Lamers Y, Brämsswig S, Prinz-Langenohl R. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2007 Nov;86(5):1414-9. PubMed PMID: 17991654.
39. Hursthouse NA, Gray AR, Miller JC, Rose MC, Houghton LA. Folate status of reproductive age women and neural tube defect risk: the effect of long-term folic acid supplementation at doses of 140 µg and 400 µg per day. *Nutrients.* 2011 Jan;3(1):49-62. doi: 10.3390/nu3010049. Epub 2011 Jan 10. PubMed PMID: 22254076; PubMed Central PMCID: PMC3257734.
40. Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet.* 1996 Mar 9;347(9002):657-9. PubMed PMID: 8596381.
41. Houghton LA, Gray AR, Rose MC, Miller JC, Hurthouse NA, Gregory JF 3rd. Long-term effect of low-dose folic acid intake: potential effect of mandatory fortification on the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jul;94(1):136-41. doi: 10.3945/ajcn.110.004549. Epub 2011 May 18. PubMed PMID: 21593499; PubMed Central PMCID: PMC3738376.

42. Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, McPartlin J, Lee YJ, Young PB, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Low-dose folic acid lowers plasma homocysteine levels in women of child-bearing age. *QJM*. 2002 Nov;95(11):733-40. PubMed PMID: 12391385.
43. Morin P, Payette H, Moos MK, St-Cyr-Tribble D, Niyonsenga T, De Wals P. Measuring the intensity of pregnancy planning effort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:97-105.
44. Colapinto CK, O'Connor DL, Sampson M, Williams B, Tremblay MS. Systematic review of adverse health outcomes associated with high serum or red blood cell folate concentrations. *J Public Health* 2015;Jul 9. pii: fdv087. [Epub ahead of print].
45. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep* 2015;5:8506.
46. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol* 2008;37:1041-58.
47. Surén P, Roth C, Bresnahan M, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013;309:570-7.
48. Berry RJ, Crider KS, Yeargin-Allsopp M. Periconceptional folic acid and risk of autism spectrum disorders. *JAMA* 2013;309:611-3.
49. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015;122:478-90.
50. Liu X, Lv L, Zhang H, et al. Folic acid supplementation, dietary folate intake and risk of preterm birth in China. *Eur J Nutr* 2015; Jul 3. [Epub ahead of print].
51. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000061.
52. Corchia C, Mastroiacovo P. Health promotion for children, mothers and families: here's why we should "think about it before conception". *Ital J Pediatr* 2013;39:68.