

Newsletter (numero 4.1)

Assumere acido folico per un anno prima del concepimento riduce il rischio di parto pretermine

Bukowski R et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e100061



Obiettivo

Studio osservazionale per valutare se esiste un'associazione tra supplementazione preconcezionale con folati e riduzione del rischio di parto pretermine spontaneo.

Metodo

Popolazione	Analisi secondaria retrospettiva di una coorte costituita da 34480 donne reclutate in uno studio prospettico di valutazione del rischio di aneuploidia in 15 centri in USA. I criteri di inclusione prevedevano età materna ≥ 16 anni, feto singolo vivo, gravidanza a basso rischio e lunghezza vertice-sacro del feto corrispondente a età gestazionale compresa tra 10 settimane e 3 giorni e 13 settimane e 6 giorni. Sono state escluse dallo studio le donne sottoposte in precedenza a misurazione della translucenza nucale o in caso di diagnosi di anencefalia fetale.
Esposizione	Esposizione riferita dalle donne riguardo la supplementazione di folati preconcezionali. Le dosi non sono state specificate. L'esposizione è stata categorizzata in termini di durata come < 1 anno (N=12444), ≥ 1 anno (N=6777), non esposte (N=15259).
Outcomes/Esiti	<i>Primario:</i> incidenza di parto pretermine spontaneo. Pretermine definito come durata della gravidanza tra 20 settimane e 0 giorni e 36 settimane e 6 giorni. Spontaneità definita dalla mancanza di complicanze mediche o ostetriche associate che costituissero indicazioni per il parto pretermine. <i>Secondari:</i> incidenza dei neonati piccoli per età gestazionale (SGA). Incidenza riferita dalle donne di pre-eclampsia e distacco intempestivo di placenta normalmente inserita
Tempo	Le donne sono state reclutate tra ottobre 1999 e dicembre 2002.

Risultati principali

L'associazione tra assunzione di folati preconcezionali e rischio di parto pretermine spontaneo è stata valutata tramite analisi di sopravvivenza (vedi figura 1 nel testo originale). Rispetto a non supplementazione, i folati preconcezionali assunti per un periodo ≥ 1 anno sono risultati associati a una riduzione di oltre 75% nell'incidenza di parto pretermine spontaneo tra le 20 e le 28 settimane gestazionali (HR 0.22; IC 95%:0.08,0.61) e una riduzione di oltre 50% nell'incidenza di parto pretermine spontaneo tra le 28 e 32 settimane (HR 0.45; IC 95%:0.24,0.83). L'aggiustamento per possibili fattori di confondimento (età materna, etnia, BMI, livello d'istruzione, stato maritale, fumo, parità e precedente storia di parto pretermine spontaneo prima delle 32 settimane) non ha portato a una sostanziale modifica dei risultati (tabella 1). La supplementazione di folati preconcezionali non era significativamente associata a parto pretermine spontaneo dopo le 32 settimane di gestazione. L'associazione tra durata della supplementazione < 1 anno e rischio di parto pretermine spontaneo non era significativa dopo aver aggiustato per le caratteristiche materne. Si è osservata una diminuzione del rischio di parto pretermine spontaneo con l'aumentare della durata della supplementazione (test per trend delle funzioni di sopravvivenza, $p=0.01$) che era più basso tra le donne con assunzione di folati preconcezionali per un periodo ≥ 1 anno. Non è emersa alcuna associazione significativa con altre complicanze della gravidanza dopo aggiustamento per caratteristiche materne.

Conclusioni

Il rischio di parto pretermine precoce è inversamente proporzionale alla durata della supplementazione preconcezionale di folati. La significatività statistica si raggiunge per supplementazione di durata superiore a 1 anno ed è associata a una riduzione del 50-70% nell'incidenza di parto pretermine precoce spontaneo. Tale supplementazione è specificatamente correlata al parto pretermine spontaneo precoce e non associato ad altre complicanze della gravidanza.

Tabella: esiti nei due gruppi: intervento (cibo/acqua) e controllo (solo acqua), in valore percentuale se non altrimenti specificato.

Parto Pretermine	NO Folati (Incidenza)	Folati <1 aa (Incidenza)	Folati ≥ 1 aa (Incidenza)	Folati ≥ 1 aa* HR Aggiustati (IC 95%)
20-28 settimane	0.34	0.17	0.06	0.31 (0.11-0.90)
28-32 settimane	0.96	0.59	0.45	0.53 (0.28-0.99)
32-37 settimane	9.21	8.33	8.80	0.99 (0.85-1.15)

*Sono stati omissi gli HR relativi al gruppo che aveva ricevuto la supplementazione di folati di durata < 1 anno, poiché non significativi.

I testi della scheda di presentazione dello studio sono a cura di Anna Erenbourg, Luca Ronfani

Publicato on line il 22/07/2009
<http://www.burlo.trieste.it> - <http://www.saperidoc.it>

Altri studi sull'argomento

I risultati del presente lavoro sono coerenti con precedenti studi osservazionali che dimostravano che donne che hanno basse concentrazioni di folati nel plasma (e nei globuli rossi) tendono a partorire a età gestazionale più precoce rispetto a donne con valori di folati più elevati (età gestazionale al parto ≤ 39 settimane: folati sierici medi = 3.5 ± 1.5 $\mu\text{g/L}$; età gestazionale al parto > 39 settimane: folati sierici medi = 4.6 ± 2.1 $\mu\text{g/L}$; $p < 0.01$) (1). Una revisione sistematica sulla supplementazione post-concezionale non ha dimostrato effetti significativi sul rischio di parto pretermine (OR aggiustato nel gruppo ricevente 5 mg di acido folico giornalieri rispetto al placebo = 0.88; IC 95%:0.49,1.50; OR aggiustato nel gruppo ricevente 200 μg di acido folico giornalieri rispetto al placebo = 1.35; IC 95%:0.82,2.21; p per trend = 0.36) (2). Uno studio ha mostrato un'associazione tra assunzione di folati e lieve riduzione di parto pretermine a seguito dell'attuazione di fortificazione obbligatoria dei cibi in California (RR aggiustato = 0.96; IC 95%:0.94,0.97) (3). Uno studio realizzato in Olanda ha evidenziato l'effetto benefico della supplementazione preconcezionale con acido folico su altri esiti neonatali, quali basso peso alla nascita e SGA (4).

Referenze

1. Tchernia G et al. Maternal folate status, birthweight and gestational age. *Dev Pharmacol Ther* 1982;4(Suppl):58-65.
2. Charles DH et al. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomized controlled trial and update of Cochrane review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19:112-24.
3. Shaw GM et al. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. *Public Health Rep* 2004;119:170-3.
4. Timmermans S et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr* 2009;30:1-9.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio per primo rileva un'associazione statisticamente significativa tra durata di assunzione preconcezionale superiore a un anno e riduzione del rischio di parto pretermine.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: coorte prospettica ben disegnata per lo studio originario, ma per questo studio le informazioni relative all'esposizione (assunzione di acido folico preconcezionale) sono state raccolte retrospettivamente e questo potrebbe aver introdotto un bias di ricordo. I risultati sono stati aggiustati per i principali fattori di confondimento noti. La conferma definitiva dell'associazione potrebbe essere fornita esclusivamente da un trial randomizzato controllato che appare di difficile realizzazione per ragioni etiche.

Esiti: l'esito è rilevante. Uno dei limiti dello studio è di non aver quantificato la dose di folati preconcezionali assunti dalle donne, ma di essersi limitato alla valutazione dell'associazione tra durata di assunzione della supplementazione ed esiti.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione di donne reclutate nello studio è sostanzialmente assimilabile alla nostra per quanto riguarda l'età materna e il BMI. Per quanto riguarda la distribuzione per etnie, non abbiamo la stessa prevalenza di donne ispaniche e nere. Nonostante l'incidenza di parto pretermine sia aumentata in questi gruppi etnici rispetto alla popolazione bianca, i risultati dello studio sono confermati anche dopo aggiustamento per etnia.

Tipo di intervento: in Italia viene promossa già da alcuni anni la supplementazione di folati preconcezionale in relazione agli effetti protettivi sui difetti del tubo neurale e su altre malformazioni congenite. La raccomandazione sviluppata a livello nazionale dal "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti", prevede che "le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di acido folico per ridurre il rischio di difetti congeniti. È fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza".

All'effetto sulle malformazioni congenite si aggiungono ora quelli ipotizzati su prematurità e altri esiti neonatali, che dovranno essere confermati da ulteriori studi e che sembrano essere condizionati da una durata della supplementazione preconcezionale superiore a 1 anno. L'effetto dimostrato in termini di riduzione delle malformazioni congenite è comunque di per sé sufficiente a promuovere l'assunzione di acido folico preconcezionale nelle donne in età fertile.