

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 specificamente 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 periconcezionale 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 Perinatal 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.