

Prekonceptionell hälsa – levnadsvanor före och under graviditet

Kunskapsunderlag
Bilaga

Innehåll

Förord	4
Kunskapsunderlag	5
Tobak	6
Rökning	6
Vilka studier ingår i granskningen?	6
Referenser	8
Andra nikotinprodukter	9
Vilka studier ingår i granskningen?	9
Referenser	11
Alkohol	12
Vilka studier ingår i granskningen?	12
Referenser	14
Folsyra	15
Vilka studier ingår i granskningen?	15
Referenser	18

Förord

Detta dokument innehåller en beskrivning av de studier som har använts för att ta fram *Prekonceptionell hälsa, Nationellt kunskapsstöd till personal i hälso- och sjukvården med fokus på tobak, alkohol och folsyra*, som ligger till grund för kunskapsstödet. Kunskapsstödet finns på www.socialstyrelsen.se. För att göra kunskapsstödet mer lättläst har Socialstyrelsen valt att separatpublicera den vetenskapliga bakgrunden till innehållet i kunskapsstödet.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Kunskapsunderlag

Med hjälp av externa experter avgränsades kunskapsstödet till tre frågeställningar: alkohol, tobak/ Nikotin och intag av folsyra. Tillsammans med informationsspecialister från Socialstyrelsen gjordes en systematisk litteratursökning på systematiska översikter. Se *Metodbeskrivning* på socialstyrelsen.se.

Tobak

Rökning

Kunskapsunderlaget som handlar om rökningens betydelse pre- och perikonceptionellt utgörs av en guideline och tio systematiska översikter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I en guideline av The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [1] som grundar sig på 75 artiklar, framkom att rökning under graviditet är associerat med en minskad tyreoidfunktion hos den gravida, utomkvedshavandeskap, föreliggande moderkaka, moderkaksavlossning och för tidig vattenavgång. Effekter på fostret är hämmad fostertillväxttillväxt, låg födelsevikt, intrauterin fosterdöd, låg födelsevikt och efter födelsen plötslig spädbarnsdöd. Det beskrivs vidare att barn till kvinnor som rökt under graviditeten har en ökad risk att drabbas av astma, spädbarnskolik samt övervikt [1].

I en översikt som baserades på 49 inkluderade artiklar analyserades påverkan av livsstilsfaktorer på perikonception [2]. Definitionen av perikonception skiljer sig åt mellan studier. En definition som ofta förekommer och används i denna översikt är 14 veckor före befruktning till upp till tio veckor efter [3] [enligt Steegers-Theunissen et al, 2013]. Tre studier visade på ett samband mellan rökning och lägre fertilitet och sex studier ett samband mellan rökning och längre tid till att bli gravid. Rökning var även associerat med högre risk för missfall och hämmad fostertillväxt [2].

Ytterligare en reviewartikel [4] inkluderade sju artiklar som undersökte risker med prekonceptionell rökning och perikonceptionell rökning. Resultatet visade på ett samband mellan rökning och risk för tidig förlossning och hjärtmissbildningar. Dock var det vetenskapliga underlaget svagt, vilket gör det svårt att dra några säkra slutsatser [4].

Effekter av rökning kan också studeras som ett dos-responssamband, det vill säga sambandet med hur många cigaretter man röker per dag [5]. En översikt fann att rökning i samband med graviditet innebar en ökad risk för hjärtmissbildningar upp till 15 cigaretter per dag, därefter var risken konstant. En orsak till att risken inte ökar med antalet cigaretter kan vara att många graviditeter avslutats i missfall. Detta är generellt en svaghet i många artiklar om hjärtmissbildningar, då missfall, abort eller dödföddhet pga hjärtmissbildningen inte ingår i beräkningarna [5].

I en svensk studie på över 1 000 000 gravida [6] och deras barn har man undersökt om det finns någon association mellan rökning och snusning tre månader före graviditeten och i tidig graviditet och risken för oral spalt dvs. läpp eller gomspalt. Studien visade att kvinnor som rökte och snusade tre månader före graviditeten och vid första besöket inom mödrahälsovården hade en ökad risk för fostret att utveckla oral spalt. De som slutat röka och snusa före första besöket inom mödrahälsovården hade ingen riskökning för oral spalt. En oral spalt uppstår 4-8 veckor efter befruktningen (graviditetsvecka

6-10). De gravida i studien hade vanligen sitt första besök inom mödrahälsovården i vecka 8-12 och bland de som slutade röka eller snusa var det är okänt när kvinnorna slutade med tobaksprodukterna [6].

Att rökning har ett samband med barnets storlek, framgår av en systematisk översikt av 16 artiklar [7]. Rökning associerades med och en hämmad fostertillväxt vid andra trimestern. Vid den tredje trimestern var samtliga fetala mått statistiskt signifikant förminskade. Ingen påverkan på fostrets storlek syntes när kvinnan hade slutat röka före eller vid graviditetsbesked. Ett problem är dock att analyserna av rökning och fostrets storlek är mycket heterogena, vid fostermätning associerat till den gravidas rökning togs inte hänsyn till skillnaden i gestationsålder mellan mätningarna, men det finns ett tydligt mönster att kvinnor som röker föder mindre barn, en påverkan som kan ses redan i andra trimestern [7].

En annan systematisk översikt [8], undersökte samband mellan rökning och moderkakan funktion- och utveckling. Analys av blodserummarkörer visade att rökning hade en negativ påverkan på funktion och utveckling av moderkakan. Ultraljudsundersökningar med doppleralys visade på sämre vaskularisering och försämrat blodflöde i navelsträngsartärerna. Flera studier analyserade storleken på moderkakan. Fyra studier visade på att kvinnor som rökte perikonceptionellt hade mindre moderkakor, mätt i vikt. Detta sågs även hos kvinnor som rökte hela graviditeten. Fem studier kunde dock inte uppvisa detta samband [8].

En meta-analys av observationsstudier vars syfte var att undersöka orsaksamband graviditetsdiabetes [9] visar stöd för att tobaksrökning före graviditeten ökar risken att drabbas av graviditetsdiabetes, medan det saknas underlag för att fastställa sambandet mellan tobaksrökning under graviditet och risken för graviditetsdiabetes [9].

En så kallad paraplyöversikt på 12 meta-analyser [10] lyfter fram riskfaktorer i samband med konceptionen och placentaavlossning (moderkaksavlossning). Översikten pekar på att rökning vid tiden för befruktningen är en riskfaktor för placentaavlossning under graviditeten. En tänkbar förklaring är att rökning, genom nikotinets kärksammandragande effekter, påverkar livmoder- och navelartärerna och orsakar nedsatt cirkulationen i livmodern och på så sätt ökar risken för placentaavlossning [10]. En översiktsartikel visar att cigarettrökning har en epigenetisk effekt vilket påverkar genuttrycket hos barnet. Detta kan riskera barnets framtida hälsa under lång tid [11].

En meta-analys med 27 inkluderade artiklar undersökte sambandet mellan rökning och ADHD [12]. Meta-analysen visade en signifikant koppling mellan moderns maternell rökning under graviditeten och ADHD hos barnet, även efter justering för psykisk sjukdomshistoria hos föräldrarna, socioekonomiska parametrar eller båda aspekterna. Även tidpunkten för rökstopp har visat sig vara viktigt, med högre risk för ADHD om man har fortsatt att röka under hela graviditeten jämfört med rökstopp under första trimestern. Om kvinnan slutade röka före graviditeten sågs ingen koppling med ADHD [12].

Referenser

1. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(1):e78-e89.
2. Oostingh EC, Hall J, Koster MP, Grace B, Jauniaux E, Steegers-Theunissen RP. The impact of maternal lifestyle factors on periconception outcomes: a systematic review of observational studies. *Reproductive biomedicine online.* 2019; 38(1):77-94.
3. Steegers-Theunissen RP, Twigt J, Pestinger V, Sinclair KD. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Human reproduction update.* 2013; 19(6):640-55.
4. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reproductive health.* 2014; 11(3):1-12.
5. Nicoll R. Environmental contaminants and congenital heart defects: a re-evaluation of the evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2018; 15(10):2096.
6. Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikström AK, Granath F, Wickström R, Cnattingius S. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PLoS One.* 2014; 9(1):e84715.
7. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, Duijts L, Jaddoe VW, Den Dekker HT, et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PloS one.* 2017; 12(2):e0170946.
8. Reijnders IF, Mulders AG, van der Windt M, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. The impact of periconceptional maternal lifestyle on clinical features and biomarkers of placental development and function: a systematic review. *Human reproduction update.* 2019; 25(1):72-94.
9. Zhang Y, Xiao C-M, Zhang Y, Chen Q, Zhang X-Q, Li X-F, et al. Factors Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of diabetes research.* 2021; 2021.
10. Jenabi E, Salimi Z, Salehi AM, Khazaei S. The environmental risk factors prior to conception associated with placenta accreta spectrum: An umbrella review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* 2022:102406.
11. Akhabir L, Stringer R, Desai D, Mandhane PJ, Azad MB, Moraes TJ, et al. DNA methylation changes in cord blood and the developmental origins of health and disease - a systematic review and replication study. *BMC Genomics.* 2022; 23(1):221.
12. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, et al. Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Reproductive Toxicology.* 2018; 76:63-70.

Andra nikotinprodukter

Litteratursökningen på nikotinprodukter som vattenpipa, snus och e-cigarett resulterade inte i några systematiska översikter, varför sökningen vidgades till att inkludera kohortstudier. Kunskapsunderlaget som handlar om andra nikotinprodukters betydelse vattenpipa, e-cigarett och snus pre- och perikonceptionellt utgörs av en guideline och tio observationsstudier.

Vilka studier ingår i granskningen?

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) beskriver i sina rekommendationer om tobak och nikotin under graviditet att forskning på andra nikotinprodukter än cigaretter är begränsad, men att studier ändå visat att nikotin är ett ämne som passerar över till moderkakan, och ger liknande effekt som rökning, men att fler studier behövs [1].

Snus

Riskerna med snus på hälsan finns dokumenterade, men inte i lika stor utsträckning som för rökning. De flesta studier har också gjorts på män och vi vet därför inte tillräckligt om på vilket sätt snus påverkar hälsan för kvinnor.

I en stor svensk studie på över 1 000 000 gravida [2] och deras barn har man undersökt om det finns någon association mellan rökning och snusning tre månader före graviditeten och i tidig graviditet och risken för oral spalt dvs läpp, -käk eller gomspalt. Studien visade att kvinnor som rökte och snusade tre månader före graviditeten och vid första besöket inom mödrahälsovården hade en ökad risk för oral spalt. De som slutat röka och snusa före första besöket inom mödrahälsovården hade ingen riskökning för oral spalt. En oral spalt uppstår 4-8 veckor efter befruktningen (graviditetsvecka 6-10). De gravida i studien hade vanligen sitt första besök inom mödrahälsovården i vecka 8-12 och bland de som slutade röka eller snusa var det okänt när kvinnorna slutade med tobaksprodukterna [2].

Det finns tre stora studier [3-5] där två är på över 850 000 gravida och en är på över 775 000 gravida där man undersökte snusning tre månader före graviditeten, och om de slutat med snus före första inskrivningsbesöket på mödrahälsovården. I de olika studierna tittade man på risken för intrauterin fosterdöd och neonatal död (inom första veckan), liten för tiden respektive för tidig förlossning. Studierna visade att de som snusade tre månader före graviditeten, men inte vid första besöket inom mödrahälsovården hade samma risk för intrauterin fosterdöd, födas liten för tiden och förtidig förlossning som icke tobaksanvändare, medan de som snusade vid tiden för första besöket inom mödrahälsovården hade en ökad risk för intrauterin fosterdöd efter att man justerat för störfaktorer. Snusning före och i tidig graviditet var inte förknippad med tidig neonatal död [3-5]. Inskrivningsbesöken i studierna har till 95 procent varit före vecka 15. Inga uppgifter finns om när de gravida slutat att använda snus. Det kan ha varit allt från innan graviditeten till flera månader in i graviditeten, och den perikonceptionella risken är därför svår att bedöma.

I en annan populationsbaserad studie [6] (n= 604 804) med en tillhörande syskonstudie (n=8 861) framkom att snus under graviditet kan bidra till en

minskad födelsevikt. Den perikonceptionella betydelsen i studien är dock svår att bedöma [6]. I ytterligare en populationsbaserad studie (n=2313) med deltagare från Norge och Sverige framkom att snus fram till graviditetsvecka 18 inte var associerat med skillnader i födelsevikt hos barnet i jämförelse med de som inte exponerats för snus. Dock hade huvudparten av de gravida redan slutat före vecka 6, varför det är svårt att dra slutsatser om pre/perikonceptionell påverkan av snusanvändningen [7].

Vattenpipa

Att röka vattenpipa med tobak tros ge samma typ av skador som rökning av konventionella cigaretter. I American College Of Gynecologists rekommendationer hänvisar man till studier där rökning med vattenpipa förmodas ge en ökad risk för låg födelsevikt, neonatal död och tillväxthämning. Dock finns det inget beskrivet om den pre/perikonceptionella tidens betydelse för rökning av vattenpipa [1].

E-cigarett

Användning av e-cigarett innebär att man drar in ånga som innehåller uppvärmd propylenglykol och/eller glycerin, smakämnen och nikotin.

Marknaden erbjuder också nikotinfria sorter. Vi saknar dock ännu tillräcklig kunskap om användningen av e-cigarett och dess risker på hälsan. Man känner dock redan till att ångan innehåller flera sjukdomsframkallande ämnen, men inte i samma utsträckning som för tobaksrök. Det finns säkert också risker med ångan som vi inte har kunskap om idag och inte heller på vilket sätt hälsan påverkas av e-cigarett vid kontinuerlig och längre användning.

I en prospektiv kohortstudie (n=4 586) utvärderades prekonceptionell användning av e-cigarett och tid till graviditet. Studien visade på ett svagt positivt samband mellan användning av e-cigarett och tid för att bli gravid [8].

I en stor kohortstudie (n=5 446 900) i USA fann man att användning av e-cigarett under graviditet gav en ökad risk för att födas liten för tiden. Dock var risken för att födas liten för tiden större hos de barn vars mödrar hade rökt traditionella cigaretter. Men störst risk för att födas liten för tiden hade de som använt både traditionella cigaretter och e-cigarett. Gravida som slutade med e-cigarett under graviditeten hade en risk för att födas liten för tiden som liknade de som inte hade använt e-cigarett alls. Dock framkom det inte när de slutat, så det gick inte att utläsa den perikonceptionella risken [9].

En annan kohortstudie (n=31 973) undersökte också risken för att födas liten för tiden och förtidig förlossning vid användning av e-cigarett och kom också fram till att det fanns en ökad risk att födas liten för tiden vid användning av e-cigarett under graviditet. Däremot kunde man inte finna något samband mellan e-cigarett och förtidig förlossning. Inte heller i denna studie gick det att bedöma den perikonceptionella påverkan [10].

Ytterligare en studie (n=79 176) har undersökt e-cigarett och associationen med att födas liten för tiden, för tidig förlossning samt låg födelsevikt. I den studien framkom att användning av e-cigarett före graviditet inte var associerat med att födas liten för tiden, för tidig förlossning eller låg födelsevikt. Däremot var e-cigarett under graviditet associerat med både för tidig förlossning, födas liten för tiden och låg födelsevikt. Även här framgick inte den perikonceptionella tidens eventuella riskökning [11]

Referenser

1. Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. *Obstetrics & Gynecology*. 2020; 135(5):e221-e9.
2. Gunnerbeck A, Edstedt Bonamy AK, Wikström AK, Granath F, Wickström R, Cnattingius S. Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PLoS One*. 2014; 9(1):e84715.
3. Baba S, Wikström A-K, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of snuff and smoking habits in early pregnancy on risks for stillbirth and early neonatal mortality. *Nicotine & Tobacco Research*. 2014; 16(1):78-83.
4. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *Bjog*. 2013; 120(4):456-62.
5. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol*. 2012; 27(4):297-304.
6. Juárez SP, Merlo J. The effect of Swedish snuff (snus) on offspring birthweight: a sibling analysis. *PLoS One*. 2013; 8(6):e65611.
7. Kreyberg I, Hilde K, Bains KES, Carlsen KH, Granum B, Haugen G, et al. Snus in pregnancy and infant birth size: a mother-child birth cohort study. *ERJ Open Res*. 2019; 5(4).
8. Harlow AF, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Wise LA. Electronic Cigarettes and Fecundability: Results From a Prospective Preconception Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2021; 190(3):353-61.
9. Shittu AAT, Kumar BP, Okafor U, Berkelhamer SK, Goniewicz ML, Wen X. Changes in e-cigarette and cigarette use during pregnancy and their association with small-for-gestational-age birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(5):730.e1-.e10.
10. Wang X, Lee NL, Burstyn I. Smoking and use of electronic cigarettes (vaping) in relation to preterm birth and small-for-gestational-age in a 2016 U.S. national sample. *Prev Med*. 2020; 134:106041.
11. Regan AK, Bombard JM, O'Hegarty MM, Smith RA, Tong VT. Adverse Birth Outcomes Associated With Prepregnancy and Prenatal Electronic Cigarette Use. *Obstet Gynecol*. 2021; 138(1):85-94.

Alkohol

Kunskapsstödet som handlar om alkoholens betydelse prekonceptionellt utgörs av nio systematiska översikter och metaanalyser.

Vilka studier ingår i granskningen?

En översiktsartikel som baserades på 49 inkluderade artiklar analyserade påverkan av livsstilsfaktorer på perikonception [1]. Tre studier som ingick i översikten konstaterade ett samband mellan alkoholbruk och minskad fertilitet. Vidare undersökte sex studier samband mellan alkoholbruk och tid till graviditet, tre av dessa studier påvisade samband med alkoholbruk och förlängd tid till graviditet. Sju studier undersökte ökad risk för missfall och intag av alkohol, av dessa konstaterade tre ökad risk för missfall. Medan sju studier konstaterade ett samband mellan alkoholbruk och en hämrad foster-tillväxt [1].

En systematisk översikt, som innehöll 33 studier, undersökte alkohols effekt på moderkakor. Majoriteten av de inkluderade studierna tittade på alkoholkonsumtion under hela graviditeten, men vissa studier tittade enbart på alkoholdrickande under första trimestern. Totalt 19 studier tittade på stort alkoholintag, fem tittade på måttligt till stort intag och fem undersökte måttligt till litet intag. Tre studier rapporterade enbart ja eller nej på alkoholdrickande under graviditeten. Studierna visade på ett samband mellan alkoholintag och moderkaksavlossning samt moderkakor med lägre vikt. Även påverkan på blodkärlsbildningen i moderkakan kunde påvisas vid alkoholdrickande, liksom förändringar av gen- och proteinuttryck [2].

Ytterligare en systematisk översikt där fem studier ingick undersökte alkohols effekt på utveckling och funktion av moderkakan. Tre av dessa fann ett samband mellan alkohol och lägre vikt på moderkakor [3].

I en systematisk översikt och meta-analys där 55 artiklar inkluderades, fann man att det förelåg en risk för uppkomsten av medfödda hjärtmissbildningar om mamman och pappan drack alkohol perikonceptionellt, här definierat som tre månader före befruktning och första trimestern. Resultatet var statistiskt signifikant, dock var underlaget heterogent och ett problem som lyftes av författarna var att många studier inte hade justerat för störfaktorer [4].

En negativ kontrollstudie analyserade risken för hjärtmissbildningar baserat både på båda föräldrarnas alkoholintag. Studien är en del av Horizon2020 LifeCycle Project [<http://lifecycle-project.eu>] och baserades på sju europeiska kohorter. Efter justering av confounders/störfaktorer upptäcktes ingen ökad risk för medfödda barnhjärtmissbildningar när kvinnan hade druckit alkohol under första trimestern. Ett visst stöd fanns för ökad risk för hjärtmissbildningar vid måttligt och stort intag av alkohol [5].

En meta-analys där nio inkluderade studier undersökte ett eventuellt samband mellan alkoholintag och oral spalt dvs läpp-, käk- eller gomspalt. Analysen hittade ingen signifikant skillnad mellan kvinnor som druckit alkohol

eller avstått alkohol under graviditeten avseende risken för att få ett barn med isolerad oralspalt som inte är en del av ett missbildningssyndrom. Inte heller sågs en dos-responskorrelation mellan alkoholkonsumtion och oral spalt. Dock påvisades det i fyra av studierna en signifikant ökad risk för oral spalt, bland de kvinnor som hade allra störst alkoholintag [6].

En metaanalys undersökte alkoholkonsumtion under de första tre månaderna av graviditeten i relation till förekomst av oral spalt. Den sammanlagda analysen av sex fall-kontroll studier visade att upprepade tillfällen av ett intag av mer än fem glas per tillfälle under den första trimestern ökade risken för oralspalt hos barnet. Analysen inkluderade mer än 4 600 barn födda med oralspalt och mer än 10 000 födda utan oralspalt [7]. En oral spalt uppstår 4–8 veckor efter befruktningen (graviditetsvecka 6-10).

Ytterligare en metaanalys som baseras på 39 fall-kontrollstudier fann en ökad risk för akut lymfatisk leukemi hos barn [9]. Studien utvärderar förekomst av leukemi hos barn när den gravida druckit alkohol under fosterstadiet i jämförelse med när den gravida kvinnan inte druckit alkohol. Studien redovisar ett dosrelaterat samband mellan alkoholkonsumtion under graviditet och leukemi. Det orsakssamband som diskuteras är att alkoholens olika nedbrytningsprodukter leder till genetiska mutationer som är cancerframkallande senare i barnaåren [8]. Leukemi är visserligen mycket ovanlig hos barn men riskanalysen baseras på statistiska samband i observationsstudier.

En översikt undersökte alkohols påverkan på fosterutveckling. Att dricka alkohol under graviditeten kan leda till en mängd olika fosterskador, så kallat fetala alkoholspektrumstörning (FASDs). Vanliga skador vid detta syndrom är missbildningar, tillväxthämning samt kognitiva funktionsstörningar [9].

Referenser

1. Oostingh EC, Hall J, Koster MP, Grace B, Jauniaux E, Steegers-Theunissen RP. The impact of maternal lifestyle factors on periconception outcomes: a systematic review of observational studies. *Reproductive biomedicine online*. 2019; 38(1):77-94.
2. Steane SE, Young SL, Clifton VL, Gallo LA, Akison LK, Moritz KM. Prenatal alcohol consumption and placental outcomes: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(6):607.e1-.e22.
3. Reijnders IF, Mulders A, van der Windt M, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. The impact of periconceptional maternal lifestyle on clinical features and biomarkers of placental development and function: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(1):72-94.
4. Zhang S, Wang L, Yang T, Chen L, Zhao L, Wang T, et al. Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in offspring: An updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020; 27(4):410-21.
5. Taylor K, Elhakeem A, Thorbjørnsrud Nader JL, Yang TC, Isaevska E, Richiardi L, et al. Effect of Maternal Prepregnancy/Early-Pregnancy Body Mass Index and Pregnancy Smoking and Alcohol on Congenital Heart Diseases: A Parental Negative Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(11):e020051.
6. Yin X, Li J, Li Y, Zou S. Maternal alcohol consumption and oral clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 57(9):839-46.
7. DeRoo LA, Wilcox AJ, Lie RT, Romitti PA, Pedersen DA, Munger RG, et al. Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: a large population-based pooling study. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31(10):1021-34.
8. Karalexi MA, Dessypris N, Thomopoulos TP, Ntouvelis E, Kantzanou M, Diamantaras AA, et al. Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(5):433-41.
9. Gómez-Roig MD, Pascal R, Cahuana MJ, García-Algar O, Sebastiani G, Andreu-Fernández V, et al. Environmental Exposure during Pregnancy: Influence on Prenatal Development and Early Life: A Comprehensive Review. *Fetal Diagn Ther*. 2021; 48(4):245-57.

Folsyra

Kunskapsunderlaget som handlar om folsyrintag pre- och perikonceptionellt utgörs av fjorton systematiska översikter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Sambandet mellan pre- och perikonceptionellt folsyrintag och neuralrörsdefekter är väl beforskat och ingick i sammanlagt sju av de 14 inkluderade systematiska översikterna. Samtliga av dessa resultat visade samstämmigt att tillskott av folsyra före eller under tidig graviditet förebygger förekomst av neuralrörsdefekter hos foster [1-6].

I en systematisk översikt med sammanlagt fem studier och totalt 7391 graviditeter studerades effekten av dagligt folsyratillskott före eller under tidig graviditet (t.o.m. första trimestern), antingen ensamt eller i kombination med andra vitaminer, jämfört med placebo eller vitaminer utan folsyra. Resultaten visade att tillskott av folsyra (ensamt eller i kombination med andra vitaminer) hade en skyddande effekt på neuralrörsdefekter jämfört med inget tillskott av folsyra. Folsyrintag hade också en skyddande effekt på neuralrörsdefekter vid ny graviditet hos mödrar med tidigare historik av foster/barn med neuralrörsdefekter (visades i fyra studier inkluderande 1846 födda) [1].

I en annan systematisk översikt ingick 24 studier med knappt 60 000 kvinnor. Översiktens sammantagna resultat visar att samtliga inkluderade studier som gjorts före beslutet om folsyraberikning av livsmedel i USA år 1998, påvisade att tillskott av folsyra före eller under tidig graviditet förebygger neuralrörsdefekter. Nyare studier (efter att berikning av livsmedel införts) har inte kunnat påvisa förebyggande effekt i samma utsträckning [2].

Ytterligare en metaanalys där 45 studier ingick med totalt 254 746 kvinnor i låg- och medelinkomstländer visade också att dagligt intag av 400 mikrogram folsyra minskade incidensen av neuralrörsdefekter med upp till 47 procent. Efter en systematisk bedömning av styrkan på det vetenskapliga underlaget bedömdes dock evidensen för dessa resultat vara låg, vilket författarna konstaterar berodde på variationen i studiedesign mellan inkluderade studier [3].

I två systematiska översikter och metaanalyser i afrikansk kontext visade resultaten att kvinnor som tagit folsyratillskott före graviditet och inom första trimestern hade 60 procent respektive 68 procent lägre risk att föda barn med neuralrörsdefekter [4, 5].

I en parapyöversikt med 53 studier publicerade mellan åren 2005 och 2020 visades med hög grad av evidens att dagligt maternellt folsyrintag (<0.4–4 milligram) före graviditet och fram till och med 12 graviditetsveckan minskar risken för neuralrörsdefekter samt leder till färre graviditetsavbrytanden på grund av andra medfödda missbildningar [6].

Det finns också ett visst vetenskapligt stöd för andra risker, till exempel för olika varianter av oral spalt dvs. läpp-, käk- eller gomspalt och hjärtmissbildningar.

En översikt från 2015 kunde inte visa några entydiga resultat på att folsyrintag ensamt eller i kombination med andra vitaminer/mineraler förebygger ansiktsmissbildningar som oral spalt, dock var evidensen låg [1]. En oral spalt uppstår 4–8 veckor efter befruktningen (graviditetsvecka 6–10).

En metaanalys ifrån 2018 baserad på sammanlagt 37 studier visade på signifikant minskad förekomst av samtliga typer av oral spalt hos nyfödda vid dagligt maternellt folsyrintag i den perikonceptionella perioden [7]. Enbart folsyrintag minskade risken för oral spalt, med 25–28 procent. För kvinnor som tagit folsyra i kombination med multivitamin visade resultaten på 33 procent minskad risk för oral spalt hos barnen jämfört med barn till kvinnor som inte tagit tillskott. Mot bakgrund av studiens resultat rekommenderar författarna dagligt intag av multivitamin innehållande 400–800 mikrogram folsyra tillsammans med hälsosam kost i övrigt för att minska risken för ansiktsmissbildningar hos fostret [7].

En annan systematisk översikt baserad på fyra studier om perikonceptionellt folsyrintag i högdos påvisade ett visst samband med minskad förekomst av oral spalt hos foster till som kvinnor tidigare fött barn med oral spalt. Översikten hade svagheter bland annat i form av stora variationer av dosering av folsyra samt olikheter i utfallsmått mellan studierna [8].

I en systematisk översikt och metaanalys med 37 studier i höginkomstländer, visade resultaten att folsyratillskott i tidig graviditet minskade risken för hjärtmissbildning hos foster med 21 procent [9].

Tre systematiska översikter inkluderade samband mellan folsyrintag och missfallsrisk i sina utfallsmått. Ingen av dem kunde påvisa minskad risk för missfall vid folsyrintag i tidig graviditet jämfört med placebo/ej folsyrintag [1, 3, 10]. Stora variationer i definitioner av begreppet missfall samt varierande tidsfönster för intag av folsyra/vitamintillskott försvårar tolkningen av de olika översikternas resultat.

Ett flertal systematiska översikter sammanställde resultat avseende folsyrintag före och/eller under tidig graviditet och negativa graviditetsutfall, bland annat risk att födas lätt för tiden och för tidig födsel [6, 11–14]. Avseende tidsfönstret för intag av folsyra och dess betydelse för att födas lätt för tiden och för tidig födsel är litteraturen inte entydig.

En metaanalys från 2015 visade att folsyrintag före befruktning (400 mikrogram alternativt 5 mg) signifikant minskade risken att födas lätt för tiden, till skillnad från om folsyratillskott initierats efter befruktning [11]. En annan studie visade däremot att låg till måttlig dos folsyra (<1000 mikrogram/dag) minskade förekomsten av att födas lätt för tiden oberoende om intag initierats före eller under graviditet [12].

I en annan metaanalys utgick författarna från kostens betydelse (inklusive tillskott av folsyra) för den tidiga embryonala utvecklingen och för graviditetsutfall [14]. Resultaten visade att folsyratillskott före graviditet hade en förebyggande effekt på flera negativa graviditetsutfall som att födas lätt för tiden, för tidig födsel och intrauterin fosterdöd [14].

Beträffande för tidig födsel sågs i en metaanalys ingen effekt på minskad förekomst av för tidig födsel om folsyra initierats under den prekonceptionella perioden. Däremot minskade risken om folsyra tagits efter befruktning, dvs under graviditet [11].

Resultaten motsägs i sin tur i en senare metaanalys, som fann att folsyrain-
tag före befruktning minskade risken för förtidig födsel, medan intag efter
befruktning endast visade på marginellt minskad risk. Även en paraplystudie
från 2022 lägger fram viss evidens för sambandet mellan prekonceptionellt
tillskott av folsyra och minskad risk för förtidig födsel [6].

Referenser

1. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(12):Cd007950.
2. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama.* 2017; 317(2):190-203.
3. Lassi ZS, Kedzior SG, Tariq W, Jadoon Y, Das JK, Bhutta ZA. Effects of Preconception Care and Periconception Interventions on Maternal Nutritional Status and Birth Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020; 12(3).
4. Bitew ZW, Worku T, Alebel A, Alemu A. Magnitude and Associated Factors of Neural Tube Defects in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health.* 2020; 7:2333794x20939423.
5. Atlaw D, Tekalegn Y, Sahiledengle B, Seyoum K, Solomon D, Gezahegn H, et al. Magnitude and determinants of neural tube defect in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; 21(1):426.
6. Daly M, Kipping RR, Tinner LE, Sanders J, White JW. Preconception exposures and adverse pregnancy, birth and postpartum outcomes: Umbrella review of systematic reviews. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022; 36(2):288-99.
7. Jahanbin A, Shadkam E, Miri HH, Shirazi AS, Abtahi M. Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Oral Clefts in Offspring. *J Craniofac Surg.* 2018; 29(6):e534-e41.
8. Jayarajan R, Natarajan A, Nagamuttu R. Efficacy of Periconceptional High-Dose Folic Acid in Isolated Orofacial Cleft Prevention: A Systematic Review. *Indian J Plast Surg.* 2019; 52(2):153-9.
9. Wondemagegn AT, Afework M. The association between folic acid supplementation and congenital heart defects: Systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2022; 10:20503121221081069.
10. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(5):Cd004073.
11. 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(4):478-90.
12. Zhang Q, Wang Y, Xin X, Zhang Y, Liu D, Peng Z, et al. Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2017; 67:35-41.
13. Li B, Zhang X, Peng X, Zhang S, Wang X, Zhu C. Folic Acid and Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2019; 13:1284.
14. Cui Y, Liao M, Xu A, Chen G, Liu J, Yu X, et al. Association of maternal pre-pregnancy dietary intake with adverse maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021:1-22.