

10. *Le malattie materne*

DANTE BARONCIANI, GAETANO BULFAMANTE, FABIO FACCHINETTI

L'analisi del rapporto tra malattie materne e natimortalità assume quale testo di riferimento una revisione della letteratura¹ e due revisioni successive,^{2,3} integrate con gli studi primari selezionati con i criteri già enunciati nella sezione metodologia.

Il ruolo delle malattie materne nel determinare la natimortalità è cambiato nel tempo. Nel secolo scorso (attorno agli anni Cinquanta), in Paesi con un tasso di natimortalità attorno al 10‰, il 21% dei decessi era attribuito alla toxiemia, il 12% al diabete, il 4% all'eritroblastosi fetale.

I progressi registrati nell'ambito delle cure ostetriche hanno permesso di ridimensionare il ruolo assunto dalle patologie materne nel campo della natimortalità; si può stimare che il loro contributo si assesti attorno a valori del 10% e sia prevalentemente ascrivibile a patologie quali l'ipertensione, il diabete mellito, il lupus eritematoso sistemico, l'insufficienza renale cronica, le patologie della tiroide e la colestasi o condizioni quali la trombofilia e l'obesità.

Per dare un'idea dei cambiamenti avvenuti nei Paesi industrializzati, si possono citare i dati di un database canadese che, analizzando le cause di 709 nati morti, evidenzia come dagli anni Sessanta (inizio del reclutamento) si sia osservata, dopo l'introduzione dell'immunoprofilassi anti-Rh, una riduzione del 95% della natimortalità associata all'isoimmunizzazione Rh.

Per le diverse malattie prese in esame si sono sintetizzati gli *elementi che potrebbero essere utili all'audit clinico* del singolo caso, con due specifiche finalità:

- *Raccogliere tutte le informazioni utili a meglio comprendere la forza del nesso causale e morte del feto.* La presenza di una patologia materna nel caso di un nato morto non è sinonimo di individuazione del fattore causale. È necessario prendere in considerazione i diversi elementi anamnestici che possono contribuire a comprendere meglio: la gravità della malattia (manifestazioni cliniche), la presenza di altri fattori di rischio (ad esempio obesità, fumo), di patologie concomitanti ed eventuali altri dati fetali (ad esempio ritardo di crescita intrauterino) oltre al decesso. È necessario indagare la gravità della condizione attraverso accertamenti di laboratorio in grado di meglio definire la gravità della condizione (ad esempio emoglobina glicosilata, presenza di anticorpi), e accertamenti di altra natura in grado di evidenziare il tipo di danno prodotto (ad esempio esame della placenta).
- *Raccogliere tutte le informazioni necessarie a definire il rischio di ricorrenza.* A tal proposito deve essere preso in considerazione il dato che alcune patologie (vedi diabete tipo 2, trombofilia, lupus eritematoso sistemico) potrebbero non essere state diagnosticate in gravidanza e il decesso fetale costituire l'unica manifestazione della patologia.

Iipertensione

Il miglioramento delle cure registrato nel campo dell'ipertensione materna costituisce uno dei maggiori contributi alla riduzione della natimortalità osservata nei Paesi industrializzati; decenni orsono, l'ipertensione era indicata quale causa del 20-40% della natimortalità; oggi tale contributo si attesta su valori del 4-9%.⁴

L'analisi del ruolo assunto dall'ipertensione materna nel determinare il decesso del feto è resa complessa dal fatto che le definizioni di ipertensione, in particolare della pre-eclampsia,⁵ utilizzate negli studi sono eterogenee* e necessiterebbero di criteri caratterizzati da una migliore riproducibilità.⁶⁻⁸

L'associazione tra ipertensione e natimortalità può essere determinata da un'aumentata frequenza di patologia relativa alla placenta (distacco, infarti e insufficienza utero-placentare) o da emorragia feto-materna.⁹

Il distacco di placenta è stato registrato per tutti i gradi di ipertensione, anche se risulta più frequente per le forme più gravi, quali l'ipertensione pre-gestazionale e l'eclampsia.⁴ L'ipertensione pre-gestazionale è indipendentemente associata a un'aumentata incidenza di pre-eclampsia, diabete gestazionale e distacco di placenta;¹⁰ se ad essa si sovrappone una pre-eclampsia il rischio di natimortalità aumenta.⁹ La forza dell'associazione tra presenza di ipertensione cronica e distacco di placenta (RR 2,4; IC 95% 2,3-2,5) aumenta allorché si rilevi la contemporanea presenza di una restrizione della crescita fetale (RR 3,8; IC 95% 3,6-4,1) e un ulteriore aumento si osserva qualora si associ un quadro di pre-eclampsia (RR 9,0; IC 95% 7,2-11,3).¹¹ Secondo gli autori questi segni sono suggestivi di una relazione eziologica tra patologia placentare cronica e distacco di placenta.

L'insufficienza utero-placentare e gli infarti della placenta sono solitamente sospettati allorché si registra un ritardo di crescita fetale in un quadro di ipertensione. Quest'ultima può essere associata alla presenza di un'emorragia feto-materna; i fattori di rischio clinici non sono in grado di predire il verificarsi dell'emorragia.⁹

L'associazione tra stato ipertensivo e natimortalità può essere analizzata da due diversi punti di osservazione.

Un primo approccio consiste nel valutare se la frequenza di ipertensione sia maggiore tra le madri dei nati morti rispetto a quelle dei nati vivi. Uno studio di popolazione relativo a 250.173

* In Clinical Evidence⁶ sono, ad esempio, utilizzate le seguenti definizioni:

Iipertensione indotta dalla gravidanza: aumento pressorio, senza proteinuria, durante la seconda metà della gravidanza.

Iipertensione pre-gestazionale: ipertensione comparsa prima della gravidanza, aumento pressorio prima delle 20 settimane di gestazione (può trattarsi di ipertensione essenziale o, più raramente, secondaria a malattia sottostante).

Pre-eclampsia: disordine multisistemico, associato a aumento pressorio e proteinuria. Rara prima delle 20 settimane.

Eclampsia: sindrome da pre-eclampsia associata a convulsioni.

Una diversa classificazione è quella proposta in una linea-guida nell'ambito della medicina di comunità⁷ che utilizza le seguenti definizioni:

Nuova ipertensione: ipertensione insorta dalle 20 settimane di gestazione in donne con PA diastolica < 90 mmHg prima delle 20 settimane e.g.

Iipertensione pre-gestazionale alla gravidanza: PA diastolica > 90 mmHg prima della gravidanza o delle 20 settimane di e.g.

Pre-eclampsia: nuova ipertensione o ipertensione insorta dopo le 20 settimane e presenza di proteinuria (≥ 300 mg/24 hl) con risoluzione dopo il parto.

Pre-eclampsia sovrainposta: sviluppo dei segni di pre-eclampsia in un contesto di ipertensione pre-gestazionale o proteinuria preesistente o entrambe.

donne, condotto in Australia, rileva una prevalenza di patologia ipertensiva nel 9,8% delle gravide; nel 4,3% si osserva un'ipertensione gestazionale, nel 4,2% un quadro di pre-eclampsia, mentre assai più raro risulta quello di ipertensione preesistente cui si sovrappone una pre-eclampsia (0,3%).¹²

Se l'attenzione si pone solo sulle forme gravi, la frequenza è assai inferiore (si passa dal per cento al per mille). Secondo uno studio di popolazione¹³ condotto in una regione del Regno Unito, la frequenza della pre-eclampsia severa è del 3,9‰ (IC 95% 3,3-4,5), quella della HELLP dello 0,5‰ (IC 95% 0,3-0,8), e quella dell'eclampsia dello 0,2‰.

Allorché non si differenzi la gravità dell'ipertensione, i valori sono compresi tra il 12 e il 22%¹⁰ o, secondo una stima più conservativa, tra il 6 e il 12%.⁶ Ne deriverebbe che la frequenza di ipertensione associata alla natimortalità è simile a quella osservata nella popolazione generale e quindi non rappresenterebbe un fattore di rischio significativo. Tuttavia, in studi effettuati in epoca successiva alla revisione citata, si evidenzia che per le donne con ipertensione vi è un aumentato rischio di natimortalità quale esito della gravidanza: da OR pari a 1,4 (IC 95% 1,1-1,8) in uno studio di popolazione¹⁴ a OR pari a 2,24 (IC 95% 1,52-3,32) in uno studio di coorte.¹⁵

Un secondo approccio al tema consiste nel cercare di comprendere se la diversa gravità dei quadri ipertensivi si rifletta sul rischio di natimortalità. Nella tabella 10.1 è riportata una sintesi di studi già analizzati nella revisione della letteratura⁹ e comparsi successivamente alla stessa. Si evidenzia come un aumentato rischio di natimortalità si osservi per l'ipertensione indotta dalla gravidanza con un rischio relativo (RR) attorno a valori di 1,5;^{13 16} il rischio aumenta (RR attorno a valori di 3) se si prende in esame l'ipertensione cronica^{13 15} e la HELLP syndrome nei suoi quadri più gravi (numero di piastrine inferiore alle 100.000).¹⁷

Il fumo agisce come modificatore d'effetto: una donna con modesta ipertensione (senza proteinuria) insorta in gravidanza che sia fumatrice ha un rischio più grande di quello atteso (calcolando separatamente i rischi per ipertensione e fumo) di natimortalità (2,8 vs. 1,1).¹³

Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con ipertensione

Sia pre-eclampsia che natimortalità sono associate a elevati valori di α -fetoproteina serica materna rilevati nel secondo trimestre di gravidanza; secondo alcuni studi il 6-7% delle gravidanze in cui si evidenzia tale aumento esita in un nato morto.⁹ In uno studio relativo allo screening dell' α -fetoproteina (77.149 donne) si rileva un'associazione complessa tra i valori della stessa e la natimortalità (definita come decesso registrato dopo le 28 settimane): dopo aggiustamento per il basso peso del feto, resta significativa l'associazione per valori relativamente bassi (0,25-0,49 MoM) con RR 2,1 (IC 95% 1,2-3,6) mentre scompare la significatività per gli estremi (<0,25 MoM o >2,5 MoM) che risultavano significativi prima dell'aggiustamento.¹⁸ I dati di questo studio non sono di facile interpretazione sia alla luce di quanto osservato, ad esempio, per la SIDS, la cui frequenza aumenta quanto più elevati sono i valori di α -fetoproteina,¹⁹ sia in relazione alle ipotesi etiopatologiche che identificano in anomalie funzionali o strutturali della placenta, condizioni che alterano la barriera endoteliale o determinano un'aumentata area di trasporto transplacentare, le possibili cause dei valori elevati. Sul piano clinico vi è l'indicazione, in donne con elevati livelli di α -fetoproteina serica, a un adeguato monitoraggio per valutare lo sviluppo di pre-eclampsia e di ritardo di crescita fetale.⁹

Oltre all' α -fetoproteina, sono stati individuati altri fattori di rischio associati all'ipertensione. Una revisione sistematica²⁰ degli studi di coorte evidenzia che il rischio di pre-eclampsia è aumentato in donne con:

Tabella 10.1
Tasso di natimortalità e rischio di natimortalità in relazione al tipo di ipertensione e all'età gestazionale utilizzata quale cut-off per la definizione del nato morto

Autore	Tipo studio	Frequenza della patologia	Tasso di natimortalità	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Ipertensione preesistente	Ananth et al. 1995 ¹⁶	Studio di popolazione; coorte retrospettivo (413.482 gravidanze con nato vivo e 3611 esitate in nato morto). USA Studio del rischio di natimortalità in donne con ipertensione vs. non ipertese. Analisi multivariata (i valori di RR sono aggiustati per i confondenti). Il gruppo con ipertensione pre-gestazionale comprende 2.944 donne (dato non disaggregato secondo l'epoca del decesso del feto)	7,6‰	9,1‰ RR 2,16 (IC 95% 1,45-3,22)	20-28 sett. e.g.
	Ananth et al. 1995 ¹⁶		7,6‰	RR 3,29 (IC 95% 2,43-4,43)	>28 sett. e.g.
	Allen et al. 2004 ¹⁴	Studio di popolazione; coorte retrospettivo (135.466 gravidanze). Canada Studio sulla frequenza delle diverse forme di ipertensione in gravidanza e l'incidenza degli esiti avversi associati. Analisi multivariata (i valori di RR sono aggiustati per i confondenti),	6,0‰	RR 3,2 (IC 95% 1,9-5,4)	≥20 sett. e.g.
Ipertensione indotta dalla gravidanza	Ananth et al. 1995 ¹⁶	Il gruppo comprende, secondo l'aggregazione proposta dagli autori, anche i casi codificati contemporaneamente come «ipertensione pregestazionale» (282 casi)	36,6‰	RR 1,42 (IC 95% 1,15-1,79)	>28 sett. e.g.
	Allen et al. 2004 ¹⁴	La valutazione del RR è differenziata per forma senza proteinuria (RR 1,1) e con proteinuria (RR 1,6)	77,0‰ (13‰ forma severa)	RR 1,1 (IC 95% 0,8-2,5) RR 1,6 (IC 95% 0,9-2,9)	≥20 sett. e.g.
Pre-eclampsia	Ananth et al. 1995 ¹⁶	Il gruppo comprende, secondo l'aggregazione proposta dagli autori, anche i casi codificati contemporaneamente come «ipertensione indotta dalla gravidanza» (504 casi). Non si cita la HELLP	6,0‰	RR 2,23 (IC 95% 1,51-3,30)	>28 sett. e.g.
HELLP syndrome	Martin et al. 1999 ¹⁷	Studio di coorte retrospettivo, USA Si confronta il rischio di natimortalità in 501 donne con HELLP syndrome grave [numero piastrine (PLT) <100,000] vs. 276 donne con HELLP lieve e 193 donne con pre-eclampsia severa senza HELLP	non valutabile	RR 2,9 (IC 95% 1,5-5,9) se PLT <10 ⁵ 20,0‰ gruppo controllo	≥20 sett. e.g.
	Allen et al. 2004 ¹⁴	I valori di RR sono «crudi» (non aggiustati)	2‰	RR 2,5 (IC 95% 0,6-9,9)	≥20 sett. e.g.

- anamnesi positiva per pre-eclampsia (RR 7,19; IC 95% 5,85-8,83);
- presenza di anticorpi antifosfolipidi (RR 9,72; IC 95% 4,34-21,75);
- diabete pre-gestazionale (RR 3,56; IC 95% 2,54-4,99);
- gravidanza plurima (RR 2,93; IC 95% 2,04-4,21);
- nulliparità (RR 2,91; IC 95% 1,28-6,61);
- storia familiare (RR 2,90; IC 95% 1,70-4,93);
- aumentato indice di massa corporea prima della gravidanza (RR 2,47; IC 95% 1,66-3,67);
- età materna ≥ 40 anni (RR 1,96; IC 95% 1,34-2,87) per donne multipare.

È evidente come la maggior parte di questi fattori (se si esclude l'indice di massa corporea) non sia sensibile a una politica di prevenzione, ma possa, almeno dal punto di vista teorico, costituire elemento di sospetto per garantire un adeguato piano di sorveglianza e trattamento nel corso della gravidanza.

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con disordini ipertensivi, un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).²¹

La revisione della letteratura relativa all'efficacia degli interventi⁶ evidenzia che:

- in donne considerate a rischio di pre-eclampsia l'utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici (in particolare l'acido acetilsalilico) riduce il rischio di morte (non si differenzia natimortalità e mortalità infantile) RR = 0,84 (IC 95% 0,74-0,96) con NNT = 227 (IC 95% 128-909). Una successiva metanalisi (relativa a 31 studi clinici randomizzati), pur confermando che l'assunzione di antiaggreganti comporta la riduzione del rischio di pre-eclampsia e di parto pretermine, non evidenzia effetti sulla natimortalità e mortalità neonatale;²²
- la supplementazione con calcio ha effetti positivi su altri esiti, ma non su natimortalità o mortalità infantile;

Elementi per l'audit clinico dell'ipertensione

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra ipertensione e nato morto è opportuno:

- definire il tipo di ipertensione (cronica o insorta in gravidanza) e l'eventuale sovrapposizione di pre-eclampsia o crisi eclamptica
- prendere in considerazione:
 - l'adeguatezza del trattamento e i risultati nel controllo pressorio
 - i segni di insufficienza utero-placentare e in particolare un ritardo di crescita intrauterino
 - l'esistenza di distacco intempestivo della placenta e la sua entità
 - il grado di trombocitopenia in presenza di HELLP syndrome
 - la coesistenza di altri fattori di rischio (fumo, obesità...)
 - la coesistenza di altre patologie materne (diabete gestazionale, trombofilia)
- indagare:
 - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
 - la presenza di emorragia feto-materna
 - la presenza di trombofilia se pre-eclampsia o HELLP syndrome

Rischio di ricorrenza

In caso di futura gravidanza in donna con ipertensione (pre-gestazionale o gestazionale) nell'attuale gravidanza:

- adeguato monitoraggio della pressione e della crescita fetale
 - se rischio di pre-eclampsia valutare profilassi con antiaggreganti piastrinici
-

- per quanto riguarda il trattamento di quadri di pre-eclampsia severa, la profilassi con magnesio solfato si dimostra efficace rispetto ad altri esiti, ma non vi sono prove di efficacia relative a una riduzione del rischio di natimortalità;
- l'anticipazione della data del parto, nei quadri di pre-eclampsia grave a esordio precoce non influisce sulla natimortalità.

Nell'interpretazione di tali dati è necessario tener conto che, stante le modeste dimensioni degli studi analizzati, la potenza delle metanalisi potrebbe risultare insufficiente per valutare le modificazioni di un evento raro come la natimortalità. Ad esempio, se si volesse studiare l'efficacia di un trattamento nel gruppo di popolazione che presenta il maggior tasso di natimortalità (HELLP syndrome con tasso del 67%), per valutare una riduzione del 50% della natimortalità sarebbe necessario reclutare 890 donne (per braccio); per valutare una riduzione del 20% si renderebbe necessario il reclutamento di 4.855 donne.

Diabete

La possibilità di ricorrere al trattamento insulinico ha determinato una drammatica riduzione del tasso di natimortalità in donne diabetiche; da valori del 115‰ registrati alla metà del secolo scorso all'11‰ a distanza di 30 anni.^{23 24} Attualmente il diabete è ritenuto responsabile di circa il 3% dei nati morti.²³

I processi patologici implicati nella rete causale che associa il diabete materno alla compromissione della salute fetale sono le alterazioni del metabolismo materno (iper- e ipoglicemia) e/o fetale, l'ipossia e l'acidemia fetale.²⁵ Di particolare rilevanza appare il danno all'endotelio vascolare che comporta alterazioni della reattività vascolare, aumento delle resistenze e conseguente ipoperfusione placentare.²⁶

La maggior parte dei decessi si verifica nel III trimestre di gravidanza in pazienti con un cattivo controllo glicemico e presenza di condizioni associate quali il polidramnios, il ritardo di crescita intrauterino e la pre-eclampsia.²³

La classificazione dei diversi tipi di diabete contempla anche l'analisi del momento di insorgenza:

- il *diabete mellito tipo 1* è solitamente pre-gestazionale;
- il *diabete tipo 2* può essere pre-gestazionale o essere rilevato in gravidanza, inizialmente incluso nel gruppo di diabete gestazionale fino a dimostrarne l'esistenza allorché persista dopo il parto (a 6 settimane di distanza). Si osserva nei Paesi industrializzati un aumento delle diagnosi di diabete tipo 2 nella popolazione giovane²⁷ e una maggiore frequenza in alcune minoranze etniche.^{28 29} Le donne con diabete mellito tipo 2 presentano, rispetto alle non diabetiche, una maggiore frequenza di età avanzata e di obesità, due condizioni di per sé associate a un incremento della natimortalità;
- il *diabete gestazionale* compare nel corso della gravidanza e si risolve con il termine della stessa.

La prevalenza del diabete mellito pre-gestazionale va da valori del 3-4‰²⁸ al 10‰.³⁰ La variabilità potrebbe almeno in parte essere determinata dal fatto che una parte dei casi di diabete insorti in gravidanza sia classificata o meno come diabete tipo 2 una volta effettuati gli accertamenti dopo il parto.³¹

Sia la prevalenza complessiva che il rapporto tra frequenza di diabete tipo 1 e tipo 2 variano a seconda delle aree geografiche; il tipo 2 è più frequente in alcune minoranze etniche (ad esempio, asiatici) e nelle popolazioni svantaggiate; una diversa presenza di queste sottopopolazioni può, almeno in parte, determinare la variabilità osservata.²⁸ A supporto di tale variabilità si citano due studi: uno studio di coorte prospettico²⁷ (condotto nel Regno Unito) nel quale le donne con diabete tipo 2 costituiscono il 27,6% del totale delle donne diabetiche e uno studio di popolazione di coorte retrospettivo (Nuova Zelanda) ove viceversa le donne con diabete tipo 2 rappresentano il 72,8% del totale (si stima una prevalenza diabete tipo 1 dell'1,9‰ e di diabete tipo 2 del 5,1‰).³²

La frequenza del diabete gestazionale è assai superiore, compresa tra valori del 2-9%; l'ampia variabilità è ascrivibile in parte all'utilizzo o meno di uno screening universale e alle metodiche diagnostiche.³³ Altro elemento, già citato, che può condizionare la diversa prevalenza del diabete gestazionale negli studi è la inclusione o meno dei casi di diabete di tipo 2 evidenziati nel corso della gravidanza; se tali casi non vengono successivamente diagnosticati essi sono definiti come diabete gestazionale.

L'analisi dei dati riportati nella tabella 10.2 evidenzia che i *tassi di natimortalità* risultano elevati (valori compresi tra il 25 e il 30‰ per i casi di diabete pre-gestazionale, tipo 1 e 2) e simili in quelli di diabete tipo 2 insorto in gravidanza. Valori analoghi sono riscontrati:

- in uno studio di coorte retrospettivo, condotto in Inghilterra, relativo alle donne con diabete tipo 1 che evidenzia un tasso di natimortalità (non definita l'epoca gestazionale) del 30,1‰;³⁴
- in uno studio di coorte prospettica, condotto in Francia, nel quale si rileva un tasso di natimortalità (≥ 22 settimane di gestazione) pari al 35‰;³⁵
- valori inferiori (12‰) sono riportati in uno studio retrospettivo, condotto nel Regno Unito, su donne con diabete tipo 2.³⁶

Il tasso di natimortalità associato all'esistenza di diabete tipo 2 presenta ampie variazioni in rapporto all'etnia: dal 29 al 65‰ sia per quanto riguarda le morti fetali precoci (20-27 settimane di età gestazionale) che per quelle tardive (dal 21 al 42‰); i valori della popolazione europea sono rispettivamente 47‰ e 31‰.³¹

Valori del tasso di natimortalità inferiori al 20‰ si registrano sia per quanto riguarda il diabete gestazionale che per i casi di diabete insorto successivamente alla gravidanza (vedi tabella 10.2).

Per quanto riguarda il *rischio di natimortalità* (vedi tabella 10.2) esso risulta:

- con valori di OR o RR superiore a 4 per quanto riguarda il *diabete pre-gestazionale*: OR 4,39 (IC 95% 2,22-8,64);³⁰ OR 4,7 (IC 95% 3,2-7,0);³⁷ OR 4,7 (IC 95% 3,7-6,0).²⁸ È interessante notare che il valore del rischio risulta abbastanza costante pur variando il tasso di natimortalità della popolazione controllo (dal 4,5 al 5,7‰) e dei nati da madri diabetiche (dal 21,0 al 33,7‰);
- con valori di OR o RR superiore a 4 per quanto riguarda il *diabete insorto in gravidanza o dopo la stessa*. Emerge da questi dati il ruolo assunto dal diabete tipo 2 rispetto al rischio di natimortalità;
- uno studio caso-controllo (nested) evidenzia come il rischio di natimortalità risulti più elevato (non raggiungendo la significatività statistica) sia allorché il diabete insorga in gravidanza e sia confermato dopo la stessa, (OR 4,85; IC 95% 0,66-35,85), sia che il suo esordio sia successivo alla stessa (OR 4,68; IC 95% 1,67-13,08).³⁰ Si conferma l'osservazione di uno studio australiano che, confrontando i dati di 316 donne la cui precedente gravidanza era esitata

Tabella 10.2
Tasso di natimortalità e rischio di natimortalità in relazione al tipo di diabete e all'età gestazionale utilizzata quale cut-off per la definizione del nato morto

Autore	Tipo studio	Frequenza della patologia	Tasso di natimortalità	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Diabete pre-gestazionale					
Wood et al. 2003 ³¹	Studio nested caso controllo. Regno Unito I casi di diabete (senza distinzione rispetto alla insulino-dipendenza) sono estratti da un Registro di popolazione relativo a 3 milioni di residenti i cui dati sono rilevati dai medici di medicina generale. Sono confrontati i dati di 913 casi di diabete materno (1.226 nati) e 4 controlli per ogni caso scelti tra 10.000 controlli non diabetici (12.657 nati). Il tasso di natimortalità nei controlli è del 5,5‰. I nati da donne con diabete pre-gestazionale sono 573.	non valutabile	33,7‰	OR 4,39 (IC 95% 2,22-8,64)	>20 sett. e.g.
Confidential Enquiry into Maternal and Child Health 2003 ²⁹	Studio di popolazione, coorte prospettica: 3.808 donne con diabete tipo 1 e tipo 2. Regno Unito L'analisi dei dati di prevalenza del diabete e della mortalità è relativa a 2.539 donne (1707 con diabete tipo 1 e 652 con tipo 2) che hanno partorito nel primo anno dello studio. Il tasso di natimortalità nella popolazione nazionale è del 5,7‰.	Diabete 1-2 3,8‰	Diabete 1 25,8‰ Diabete 2 29,2‰	OR 4,7 (IC 95% 3,7-6,0)	>24 sett. e.g.
Jensen et al. 2004 ³⁷	Studio di popolazione, coorte prospettica (990 donne con diabete tipo 1, 1218 gravidanze. Danimarca Analisi degli esiti della gravidanza nella coorte (anni 1993-1999) rispetto alla popolazione che ha partorito nel 1995 (70.089 parti). Analisi multivariata. Il tasso di natimortalità nella popolazione controllo è del 4,5‰.	non valutabile	21‰	OR 4,7 (IC 95% 3,2-7,0)	>24 sett. e.g.
Diabete gestazionale					
Wood et al. 2003 ³¹	I nati da donne con diabete gestazionale sono 186. L'OR è «crudo», non è stato aggiustato per i confondenti	non valutabile	15,9‰	OR 2,89 (IC 95% 0,90-9,28)	>20 sett. e.g.
Diabete insorto in gravidanza					
Wood et al. 2003 ³¹	Questo gruppo comprende i casi di diabete insorto nel corso della gravidanza e che ha necessitato di terapia insulinica nei 3 mesi successivi al parto. I nati in questa condizione sono 37	non valutabile	26,3‰	OR 4,85 (IC 95% 0,66-35,86)	>20 sett. e.g.
Diabete insorto dopo la gravidanza					
Wood et al. 2003 ³¹	I nati da donne con diabete insorto dopo la gravidanza sono 398	non valutabile	19,7‰	OR 4,68 (IC 95% 1,67-13,08)	>20 sett. e.g.

in un nato morto con un gruppo di controllo di 3160 donne, evidenzia dopo un aggiustamento per età, parità e tipo di ospedale, che una storia positiva per natimortalità è associata a un aumento (quattro volte) di diabete gestazionale o intolleranza ai carboidrati nella gravidanza successiva.³⁸ Il dato è indirettamente confermato da uno studio relativo alla precedente storia riproduttiva di 343 donne con insorgenza del diabete in età adulta (età media al momento della diagnosi: 54 anni) che risulta caratterizzata nel 7% dei casi da un'anamnesi positiva per diabete gestazionale. Si osserva un aumentato rischio di natimortalità (OR 3,35; IC 95% 1,25-9,05) se il parto è avvenuto nei vent'anni precedenti la diagnosi di diabete.³⁹

Uno studio di popolazione, coorte retrospettiva, analizzando il rischio di mortalità perinatale secondo il tipo di diabete materno: tipo 1 (160 nati), tipo 2 pre-gestazionale (256 donne) e tipo 2 inizialmente compreso nel gruppo del diabete gestazionale (178 casi dei 1.110 inizialmente definiti GDM), evidenzia che, rispetto ai nati da donne non diabetiche il rischio di decesso per i nati da donne affette da diabete tipo 2 aumenta di 2,5 volte tra le 20 e le 27 settimane e di 7 volte dalle 28 settimane a termine;³¹

- in OR superiori a 2 per quanto riguarda il *diabete gestazionale*.³⁷ Tale dato non è confermato da altri studi^{40,41} che sostengono un'assenza del rischio di mortalità perinatale in caso di diabete gestazionale. La diversità dei risultati potrebbe, almeno in parte, essere attribuibile alla variabilità nel definire l'esistenza del diabete gestazionale (utilizzo o meno di una politica di screening, diversi criteri diagnostici e ricorso al controllo dei casi di diabete gestazionale dopo il parto).

Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con diabete

La dichiarazione di Saint Vincent (1989) indicava come obiettivo in donne diabetiche esiti della gravidanza sovrapponibili a quelli della popolazione generale.⁴² Dai dati sopra riportati emerge come tale obiettivo non sia stato raggiunto.

Strategie preventive aventi l'obiettivo di rimuovere i fattori di rischio devono misurarsi con il dato che la maggior parte degli stessi risulta non facilmente modificabile. Uno studio canadese⁴³ ha indagato i fattori di rischio associati allo sviluppo di diabete gestazionale in 824 donne; dopo un aggiustamento per i confondenti, si osserva un aumento del rischio per:

- età materna maggiore di 35 anni (associazione non lineare);
- peso inferiore ai 49 kg o superiore ai 65 kg (associazione non lineare);
- precedente storia ostetrica caratterizzata da: aborti spontanei o indotti (RR 1,41; IC 95% 1,18-1,68), nato morto (RR 1,80; IC 95% 1,08-3,01), nato di basso peso (RR 1,48; IC 95% 1,03-2,14) o di peso elevato (RR 1,51; IC 95% 1,18-1,93);
- ipertensione cronica (RR 2,03; IC 95% 1,19-3,44).

Strategie preventive atte a evidenziare precocemente la patologia attraverso politiche di screening devono essere analizzate separatamente per il diabete tipo 2 e per quello gestazionale.

Per il diabete tipo 2, allo stato attuale, vi sono insufficienti prove di efficacia per raccomandare lo screening universale,⁴⁴ mentre può essere utile valutare una politica di case-finding in sottopopolazioni a rischio (valutando età, sovrappeso, patologie associate, ecc.).⁴⁵

Per quanto riguarda lo screening del diabete gestazionale, i risultati di uno studio clinico randomizzato condotto in Australia, che dimostrano l'efficacia del trattamento nel ridurre gli esiti sfavorevoli neonatali,⁴⁶ modificano probabilmente⁴⁷ precedenti valutazioni contrarie allo screening universale.^{48,49}

Stante la difficoltà, non solo per il diabete gestazionale, ad assicurare interventi di prevenzione, è necessario valutare quanto una corretta assistenza possa determinare una riduzione della natimortalità.

Una revisione²⁸ della qualità dell'assistenza effettuata nel Regno Unito relativamente a 3.808 donne con diabete (tipo 1 e 2) evidenzia che vi sono importanti carenze sia per quanto riguarda l'epoca preconcezionale (dall'accesso alla consulenza, ai controlli glicemici e all'assunzione di acido folico), sia nel corso della gravidanza (prima visita dopo le 13 settimane, mancato controllo oculistico, non effettuazione della profilassi steroidea) e durante il travaglio e parto (elevato ricorso all'induzione del travaglio e al parto cesareo). Particolare enfasi viene posta nel sottolineare le carenze nei controlli glicemici: solo il 37% delle donne ha effettuato un controllo glicemico nei sei mesi precedenti la gravidanza; tale frequenza sale al 71% alla fine del primo trimestre (ma la frequenza è inferiore nelle donne con diabete tipo 2 e in quelle appartenenti alle minoranze etniche).

Risultati analoghi sono registrati in uno studio di coorte prospettico, condotto in Danimarca, ove si rileva che solo il 58% delle donne diabetiche (tipo 1) ha avuto una consulenza preconcezionale e solo il 34% effettua un controllo giornaliero a domicilio della glicemia al momento del concepimento.³⁶ Un audit, anch'esso svolto in Danimarca, relativo a 25 nati morti da madri con diabete tipo 1 evidenzia che un cattivo controllo glicemico (definito, in accordo alle indicazioni dell'American Diabetes Association, come un livello di emoglobina glicosilata HbA_{1c} superiore al 7,5%) caratterizza all'inizio della gravidanza il 64% dei casi (versus il 33% dei controlli: 236 madri con diabete tipo 1 che hanno partorito un nato vivo) e alla fine della gravidanza nel 67% dei casi (4% nei controlli).⁵⁰

Risultati più confortanti sono forniti da uno studio di popolazione, coorte prospettica, condotto in Olanda, su 323 donne con diabete tipo 1, con un buon controllo glicemico ($HbA_{1c} \leq 7\%$) nel 75% delle donne e supplementazione con acido folico nel 70%; nonostante tali dati gli esiti neonatali (in particolare l'ipoglicemia) risultano insoddisfacenti.⁵¹ Analoghi risultati in uno studio osservazionale, condotto nel Regno Unito, nel quale le donne con un cattivo controllo glicemico ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) presentano un rischio relativo di mortalità perinatale pari a $RR\ 2,8$ ($IC\ 95\% 0,41-19,4$) rispetto al gruppo con buon controllo glicemico (il mancato raggiungimento della significatività statistica può essere in relazione alle piccole dimensioni dello studio).⁵²

Per quanto riguarda il diabete gestazionale, solo il 37% delle donne è sottoposto al controllo post-partum per verificare l'esistenza di un diabete tipo 2 attraverso la curva da carico (in accordo con quanto proposto dall'American Diabetes Association) e solo il 67% a un controllo random della glicemia.⁵³

A fronte di tali dati risulta utile valutare quali prove di efficacia sostengano l'utilità di un piano di monitoraggio più intensivo rispetto a una possibile riduzione della natimortalità (per altri esiti materni e neonatali la forza delle prove può risultare diversa).

Uno studio condotto negli USA valuta che il monitoraggio intensivo delle donne con diabete gestazionale, che prevede l'esecuzione di un non-stress test settimanalmente tra le 28 e le 34 settimane e bisettimanale dopo tale età gestazionale, può incidere sugli esiti neonatali, ma non sulla natimortalità. Nonostante il raggiungimento di un buon controllo glicemico e una soddisfacente assistenza nel pre-partum, l'intervento non risulta efficace nel ridurre significativamente il tasso di natimortalità (7,7‰ vs. 4,8‰ del gruppo controllo costituito da donne non diabetiche a basso rischio); si segnala che in 3 casi (su 26) il decesso avviene entro 72 ore dall'esecuzione del test.⁵⁴

Tali dati non sono confermati da uno studio, sempre condotto negli USA, che valuta l'utilizzo di un protocollo assistenziale che prevede l'esecuzione, due volte la settimana, del non-

stress test e la valutazione del liquido amniotico in gravidanze con diabete (sia pre-gestazionale che gestazionale). L'intervento permette di ridurre l'incidenza di natimortalità. Nel gruppo di 2.134 donne si sono verificati 5 nati morti (tutti a distanza di più di 4 giorni dall'esecuzione dei test); escludendo (come fanno gli autori) i feti con anomalie, il tasso di natimortalità è dell'1,4%, non operando tale esclusione il tasso è comunque basso e pari al 2,3%.⁵⁵

Due revisioni sull'efficacia dei diversi test utilizzati per il monitoraggio fetale in donne con diabete tipo 1 evidenziano che, a fronte del limitato potere predittivo del monitoraggio e dell'assenza di studi clinici randomizzati, le indicazioni risultano empiriche piuttosto che evidence-based e necessiterebbero di essere valutate con studi clinici randomizzati.^{24 56} Pur condividendo tali asserzioni, l'adesione a raccomandazioni di agenzie internazionali è comunque consigliabile.^{29 45}

Per quanto riguarda specificamente il diabete gestazionale, è interessante rilevare come in due diversi studi si osservi una riduzione della natimortalità nel gruppo sottoposto a un'assistenza intensiva rispetto a gruppi controllo che presentano un tasso di mortalità sovrapponibile a quello delle donne non diabetiche:

- uno studio di popolazione di coorte prospettico, condotto negli USA, evidenzia che uno stretto controllo glicemico e l'aderenza a criteri definiti per il trattamento insulinico riducono il tasso di natimortalità dal 4‰ (identico a quello della popolazione non diabetica) all'1‰;⁴⁰

Elementi per l'audit clinico del diabete

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra diabete e nato morto è opportuno:

- definire il tipo di diabete distinguendo il pre-gestazionale (tipo 1 e 2) dal gestazionale. Per quanto riguarda il tipo 2, vedi paragrafo successivo relativo alle indagini
- prendere in considerazione:
 - se diabete pre-gestazionale, i valori di HbA_{1c} all'inizio e alla fine della gravidanza
 - le modalità del monitoraggio (glicemia in gravidanza e terapia instaurata)
 - l'indice di massa corporea pre-gestazionale e l'incremento di peso in gravidanza
 - i fattori di rischio associati (età, fumo, ecc.)
 - la coesistenza di altre patologie materne (ipertensione cronica, trombofilia)
 - l'eventuale LGA (grande per l'epoca gestazionale)
 - la presenza di polidramnios
- indagare:
 - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
 - nel caso di diabete gestazionale, la possibilità di diagnosi di diabete tipo 2 a distanza dal parto (almeno 6 settimane)
 - nel caso di nato morto senza altra causa apparente, la possibilità di diagnosi di diabete tipo 2 a distanza dal parto (almeno 6 settimane)

Rischio di ricorrenza

In caso di futura gravidanza in donna che ha sviluppato diabete gestazionale nell'attuale o in caso di nato morto senza apparente causa:

- valutazione di eventuale intolleranza ai carboidrati o diabete tipo 2 in epoca pre-gestazionale o all'inizio della gravidanza

In caso di futura gravidanza in donna con diabete pre-gestazionale o diabete tipo 2 diagnosticato dopo il parto:

- valutazione della HbA_{1c} in epoca preconcezionale o all'inizio della gravidanza

In entrambi i casi:

- definizione di un piano di monitoraggio e terapia in gravidanza
 - definizione di un piano di monitoraggio in prossimità del parto
-

- uno studio clinico controllato randomizzato, condotto in Australia, evidenzia che una corretta adesione a un protocollo di trattamento (dalle norme alimentari alla terapia insulinica) riduce il numero di nati morti (3 decessi, pari al 6‰ nel gruppo controllo, e nessun caso nel gruppo che ha aderito al protocollo).⁴⁵

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con diabete tipo 1, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).⁵⁷ Vi è da notare che per quanto evidenziato in questa revisione le stesse raccomandazioni dovrebbero essere estese al diabete tipo 2.⁵⁸

Trombofilia

La trombofilia ereditaria ha una prevalenza attorno a valori del 10-15% nella popolazione generale dei Paesi occidentali; la gravidanza, con la fisiologica riduzione di tutti i sistemi naturali anticoagulanti, può rendere manifesta tale condizione.⁵⁹

Sia la trombofilia ereditaria che l'acquisita sono associate a eventi trombotici in gravidanza e a esiti negativi (pre-eclampsia severa, sindrome HELLP, distacco di placenta, ricorrenti perdite fetali, difetto di crescita intrauterino); un meccanismo comune del danno potrebbe essere la trombosi delle arterie intervilluose e spirali e la conseguente ridotta perfusione placentare.

Le più frequenti forme di trombofilia ereditaria includono i deficit di antitrombina, proteina C e proteina S e le anomalie dei fattori pro-coagulanti, in particolare il fattore V di Leiden e il polimorfismo del gene della protrombina G20210A. L'omozigotità per la metilentetraidrofolato redattasi (MTHFR) C677T può essere associata con un'iperomocisteinemia che è a sua volta associata a un aumentato rischio di eventi trombotici. Tra le forme acquisite la più comune è rappresentata dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi, che comprendono quelli anticardiolipina e gli inibitori del lupus.

L'analisi del rapporto tra trombofilia e natimortalità può avvalersi di tre revisioni sistematiche,⁶⁰⁻⁶² di un rapporto di *technology assessment*⁶³ relativo alla trombofilia in gravidanza nonché di una revisione che illustra le diverse forme di trombofilia e il loro ruolo rispetto alla natimortalità.⁶⁴

Una revisione sistematica,⁶² condotta nel 2005, comprende 79 studi. Il tromboembolismo venoso è significativamente associato con tutte le forme di trombofilia ereditaria, eccetto che per la forma omozigote per MTHFR C677T. Gli autori sottolineano come l'aumento dei rischi relativi per i diversi esiti analizzati debba essere letto tenendo conto del basso valore del rischio assoluto (l'incidenza di tromboembolismo venoso è stimata attorno a valori dell'1‰).

Nella tabella 10.3 sono riassunte le conoscenze relative alla associazione tra le diverse forme di trombofilia e la natimortalità derivanti dalla revisione di 15 studi (4.038 soggetti)⁶² e da due studi caso-controllo.⁶⁵⁻⁶⁶ È da sottolineare il fatto che i diversi studi definiscono la natimortalità con un range che va dalle 20 alle 27 settimane di età gestazionale. Tale variazione può incidere sui risultati in quanto le forme di trombofilia associate alle perdite fetali precoci sono in parte diverse da quelle relative alle perdite tardive.⁶² Il rischio di natimortalità risulta statisticamente significativo (senza evidenza di eterogeneità) per:

- deficit di proteina S (OR 20,09; IC 95% 3,70-109,15);
- anticorpi anticardiolipina (OR 3,30; IC 95% 1,62-6,70);

Tabella 10.3

Tasso di natimortalità e rischio di natimortalità in relazione al fattore trombofilico indagato e all'età gestazionale utilizzata quale cut-off per la definizione del nato morto

Fattore indagato	Popolazione e numero di studi	Numero eventi nei casi (trombofilia)	Numero eventi nei controlli (no trombofilia)	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto (numero studi ed e.g.)
Fattore V Leiden omozigosi	Uno studio retrospettivo caso controllo ¹⁴ relativo a 64 donne con omozigosi per FVL e 52 donne senza FVL (in entrambi i gruppi una o più gravidanze)	7/2.112	2/118	OR 1,98 (IC 95% 0,40-9,69)	≥24 sett. e.g.
Fattore V Leiden eterozigosi	La revisione sistematica ⁶² comprende 6 studi retrospettivi: 4 caso-controllo e 2 di coorte	27/382	124/1.121	OR 2,06 (IC 95% 1,10-3,86)	2 studi: e.g. >20 sett. 3 studi: e.g. >24 sett. 1 studio: e.g. >27 sett.
Protrombina eterozigosi	La revisione sistematica ⁶² comprende 5 studi retrospettivi caso-controllo	15/36	348/1.134	OR 2,66 (IC 95% 1,28-5,53)	2 studi: e.g. >23 sett. 1 studio a diverse e.g.: >20, >22, >27 sett.
MTHFR omozigosi	La revisione sistematica ⁶² comprende 6 studi retrospettivi caso-controllo	69/323	198/1.059	OR 1,31 (IC 95% 0,89-1,91)	3 studi: e.g. >23 sett. 1 studio a diverse e.g.: >20, >22, >27 sett.
Deficit antitrombina	Uno studio retrospettivo caso controllo ⁷³ relativo a 129 donne con nato morto, pre-eclampsia distacco di placenta o IUGR e 44 donne con gravidanza senza complicanze	1/1	17/61	OR 7,63 (IC 95% 0,30-156,36)	>23 sett. e.g.
Deficit proteina C	La revisione sistematica ⁶² comprende 2 studi retrospettivi caso-controllo	3/234	18/524	OR 3,05 (IC 95% 0,24-38,51)	1 studio: e.g. >22 sett. 1 studio: e.g. >23 sett.
Deficit proteina S	La revisione sistematica ⁶² comprende 2 studi retrospettivi caso-controllo	14/15	258/801	OR 20,09 (IC 95% 3,70-109,15)	1 studio: e.g. >22 sett. 1 studio: e.g. >27 sett.
Anticorpi anticardiolipina	La revisione sistematica ⁶² comprende 5 studi retrospettivi caso-controllo e 1 studio di coorte prospettico	52/130	410/1.829	OR 3,30 (IC 95% 1,62-6,70)	2 studi: e.g. >20 sett. 1 studio a diverse e.g.: >21 sett., >22 sett., >23 sett., >24 sett.
Anticoagulanti lupus	La revisione sistematica ⁶² comprende 3 studi retrospettivi caso-controllo	15/242	124/730	OR 2,38 (IC 95% 0,81-6,98)	1 studio a diverse e.g.: >20, >21, >22 sett.

- eterozigosi protrombina (OR 2,66; IC 95% 1,28-5,53);
- eterozigosi per fattore V di Leiden (OR 2,06; IC 95% 1,10-3,86).

Per il deficit di antitrombina la non significatività statistica può essere determinata dalle piccole dimensioni dell'unico studio che ha analizzato il rischio di natimortalità.

I dati riportati in tale revisione sistematica confermano sostanzialmente quanto già segnalato nelle altre due revisioni citate:

- secondo Rey⁶¹ il rischio di perdita fetale tardiva non ricorrente (definita nei diversi studi analizzati con un range tra 20 e 25 settimane di età gestazionale) risulta significativamente associato a deficit di proteina S (OR 7,39; IC 95% 1,28-42,63), fattore V di Leiden (OR 3,26; IC 95% 1,82-5,83), mutazione G20210A della protrombina (OR 2,30; IC 95% 1,09-4,87);
- secondo Alfirevic⁶⁰ il rischio di natimortalità (non definita l'epoca gestazionale) risulta significativamente associato al deficit di proteina S (OR 16,2; IC 95% 5,0-52,3), eterozigosi per fattore V di Leiden (OR 6,1; IC 95% 2,8-13,2), resistenza proteina C attivata (OR 5,0; IC 95% 2,0-12,4), anticorpi IgG anticardiolipina (OR 5,8; IC 95% 2,9-11,9) e anticoagulanti lupus (OR 4,3; IC 95% 1,7-10,6).

Nella revisione sistematica⁶² già citata non sono inclusi i seguenti studi:

- uno studio di coorte retrospettiva, condotto in Norvegia su 14.474 gravidanze (relative a 5.874 donne studiate all'età di 40-42 anni), che evidenzia come la mutazione del fattore V Leiden sia associata a un aumentato rischio di natimortalità (OR 2,20; IC 95% 1,45-3,36). La presenza di un allele variante 677C→T MTHFR polimorfismo aumenta la forza dell'associazione (OR 3,34; IC 95% 1,95-5,73);⁶⁷
- uno studio retrospettivo caso-controllo, condotto in Israele su 37 donne la cui gravidanza è esitata in nato morto dopo le 27 settimane (46 controlli con nato vivo), che non evidenzia un'associazione fra trombofilia ereditaria e natimortalità (OR 0,87; IC 95% 0,32-2,29). Si segnala tuttavia un'aumentata incidenza di anticorpi antifosfolipidi tra i casi (OR 9,4; IC 95% 2,5-42,3);⁶⁸
- uno studio retrospettivo caso-controllo, condotto in Israele su 53 donne la cui gravidanza è esitata in nato morto dopo le 24 settimane (59 controlli con nato vivo). Anche in questo caso non si evidenzia un'associazione statisticamente significativa fra trombofilia e natimortalità (34% di trombofilia nei casi e 20% nei controlli), tuttavia gli autori rilevano un'aumentata frequenza della trombofilia nei nati morti di basso peso per l'età gestazionale rispetto a quelli di peso adeguato (73% vs. 18.4%, $P < 0,0001$).⁶⁹

Analizzando il *rischio di ricorrenza* della natimortalità⁶¹ si evidenzia che la presenza del fattore V di Leiden risulta essere significativamente associata alla stessa (OR 7,83; IC 95% 2,38-21,67); è necessario tenere conto che tale stima deriva da un unico studio.

Nell'interpretazione dei dati relativi all'associazione fra trombofilia e natimortalità è necessario tenere conto sia di alcune limitazioni metodologiche che caratterizzano gli studi primari nonché degli ampi intervalli di confidenza del rischio; elementi che inducono alla cautela nella valutazione complessiva.^{62 63}

Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con trombofilia

L'efficacia di uno screening universale per la rilevazione precoce della trombofilia in situazioni ad alto rischio è stata oggetto di un rapporto di *technology assessment*.⁶³ Secondo gli autori del rapporto, se la valutazione dello screening è effettuata adottando i criteri proposti dall'UK National Screening Committee, si rileva che i punti critici sono due:

- sebbene i test di screening siano semplici, sicuri, precisi e validati, è necessario misurarsi con la scelta di indagare le mutazioni e con l'accettabilità del test da parte delle donne; è necessario in particolare analizzare le conseguenze psicologiche derivanti dai falsi positivi e dai falsi negativi;
- non vi sono sufficienti studi che dimostrino l'efficacia pratica della profilassi e dell'ottimizzazione del trattamento rispetto agli esiti (in particolare al nato morto che costituisce un evento relativamente raro).

Per quanto riguarda l'efficacia della profilassi con eparina per le donne gravide con trombofilia ereditaria o acquisita, una revisione sistematica della Cochrane Library non ha identificato alcuno studio clinico controllato randomizzato.⁷⁰ L'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (enoxaparina) si dimostrerebbe efficace (rispetto a basse dosi di aspirina) nel ridurre la ricorrenza di natimortalità in donne con trombofilia e precedente perdita fetale dopo le 20 settimane di gestazione (OR 10; IC 95% 1,56-64,20). Tali dati derivano da un solo studio⁷¹ e sono stati forniti in forma disaggregata agli autori di una revisione sistematica.⁷²

Criteri per l'utilizzo della tromboprofilassi in gravidanza per la prevenzione del tromboembolismo venoso sono indicati dal Royal College of Obstetrician and Gynaecologists.⁷³

Elementi per l'audit clinico della trombofilia

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale fra trombofilia e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
 - l'anamnesi ostetrica relativa a perdite embrio-fetali ricorrenti
 - l'anamnesi familiare per trombosi venosa profonda/embolia polmonare
 - l'esistenza di eventi trombotici in gravidanza
 - l'esistenza di distacco intempestivo di placenta
 - la coesistenza di patologie materne: pre-eclampsia severa, HELLP syndrome
 - l'esistenza di difetto di crescita intrauterino
- indagare:
 - alterazioni placentari (vedi capitolo 4)

Rischio di ricorrenza

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno:

- indagare, a distanza di tempo dal parto, i fattori più frequentemente associati a perdita fetale tardiva: proteina S, resistenza alla proteina C attivata e se positiva fattore V di Leiden, eterozigosi protrombina, anticorpi antifosfolipidi, anticorpi anticardiolipina e omocistineinemia a digiuno
 - valutare opportunità di trattamento con eparina a basso peso molecolare
-

Lupus eritematoso sistemico

La prevalenza del lupus eritematoso sistemico (LES) è stimata attorno al 5‰ nella popolazione generale; risulta superiore nelle donne in età fertile (comunque inferiore al 10‰). Nonostante i significativi miglioramenti assistenziali degli ultimi anni, il LES comporta un significativo rischio di mortalità e morbosità a lungo termine. Uno studio europeo relativo a 1.000 pazienti evidenzia una probabilità di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi del 92%, ridotta all'88% nei soggetti che presentano nefropatia.⁷⁴

Il LES è la malattia autoimmune più comune in gravidanza; è associato a una serie di esiti negativi quali perdite fetali, nascita pretermine e ritardo di crescita intrauterino; se la malattia è attiva con manifestazioni renali o a carico del sistema nervoso centrale la prognosi è peggiore. I miglioramenti assistenziali hanno, anche in questo caso, migliorato la prognosi per i diversi esiti.⁷⁵

Il tasso di natimortalità associato al LES si è ridotto negli ultimi decenni; una revisione alla fine degli anni Ottanta riportava un valore del 150‰ che si riduceva dieci anni dopo al 40‰; tuttavia se la malattia è attiva al momento del concepimento il tasso è pari al 67‰.⁷⁶

La morte fetale può essere messa in relazione alla presenza di ipertensione (la pre-eclampsia complica il 20-30% delle gravidanze) associata alla insufficienza placentare. In donne con nefrite da lupus la presenza di anticoagulanti lupus, rilevata in circa un terzo delle donne, costituisce un elemento predittivo di aumentata natimortalità (dopo le 20 settimane); se tali donne non presentano ipertensione la prognosi risulta più favorevole. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (presente nel 20-35% delle donne con LES) aumenta significativamente il rischio di natimortalità.⁷⁶

Il passaggio transplacentare di immunoglobuline materne anti-SSA (anti-Ro) e anti-SSB (anti-La) comportano il rischio di blocco cardiaco congenito e cardiomiopatia, con sviluppo di idrope e morte intrauterina.⁷⁶

L'interazione tra lupus e gravidanza è assai complessa; la gravidanza può peggiorare il decorso della malattia (anche se un adeguato trattamento riduce questo rischio)⁷⁵ e d'altra parte può presentare sintomi o segni, quali la pre-eclampsia e l'eclampsia, che possono essere simili a quelli del lupus. I test di laboratorio non sono di ausilio nel distinguere le manifestazioni del lupus dalle complicazioni della gravidanza.

Data la complessità dell'interazione tra gravidanza e LES risulta di particolare interesse l'andamento cronologico tra i due eventi, potendosi distinguere un LES pre-gestazionale (studio della gravidanza in donne in cui è già stata posta la diagnosi di LES) e un LES post-gestazionale (la gravidanza è precedente alla diagnosi della malattia).

Uno studio di coorte retrospettivo⁷⁷ ha analizzato gli esiti, alla prima gravidanza, in 98 donne con LES confrontandolo con un gruppo controllo di 53.057 donne primigravide senza LES. Il gruppo con LES è stato poi diviso in due sottogruppi a seconda che la malattia fosse già presente al momento della prima gravidanza o insorta successivamente alla stessa. Il tasso di natimortalità nel gruppo controllo è del 13,3‰. Il rischio di natimortalità (non definita l'epoca gestazionale) nei tre gruppi è pari a:

- OR 4,84 (IC 95% 1,72-11,08) analizzando la popolazione totale con LES (tasso di natimortalità pari al 61‰);
- OR 3,85 (IC 95% 1,02-10,31) nel gruppo di donne con LES pre-gestazionale;
- OR 9,89 (IC 95% 1,09-42,63) nel gruppo di donne con LES comparso successivamente alla gravidanza.

Inserendo solo la patologia renale e del sistema nervoso centrale in una regressione logistica si evidenzia che il rischio di natimortalità si riduce (fino alla non significatività statistica) se vengono escluse le donne con un interessamento del sistema nervoso centrale (OR 2,68; IC 95% 0,54-8,1).⁷⁷ I risultati di tale studio supportano l'ipotesi che esiti negativi possano verificarsi nello stadio preclinico della malattia.

Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con lupus eritematoso sistemico

Non vi sono interventi di prevenzione che possano modificare il rischio di natimortalità.

Difficile risulta predire l'esito della gravidanza anche se la presenza di anticorpi antifosfolipidi, di ipertensione, di nefrite e di interessamento del sistema nervoso centrale, associate a un maggior rischio di natimortalità, richiedono un monitoraggio particolarmente intensivo.⁷⁸ Rispetto all'utilità del monitoraggio nel ridurre il rischio deve essere segnalato uno studio prospettico, condotto in Francia, relativo a 116 gravidanze con LES, ove si evidenzia che l'indagine ultrasonografica con Doppler, effettuata nel secondo trimestre di gravidanza, può costituire un esame utile nel predire un esito negativo (7 di 12 nati morti presentano anomalie del flusso fine-diastole dell'arteria ombelicale).⁷⁹

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con lupus eritematoso sistemico, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).⁸⁰

Per quanto riguarda il trattamento, una revisione sistematica, relativa a due studi clinici randomizzati (140 soggetti), evidenzia che, in donne con presenza di Ab antifosfolipidi o anticoagulanti lupus, il trattamento con eparina non frazionata associata all'aspirina riduce significativamente le perdite fetali (RR 0,46; IC 95% 0,29-0,71).⁸¹ Tali evidenze possono essere probabilmente trasferite all'ambito della riduzione della natimortalità.⁷⁶

Elementi per l'audit clinico del LES

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra lupus eritematoso sistemico e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
 - storia ostetrica relativa ad aborti spontanei
 - eventuale interessamento renale e/o del sistema nervoso centrale
 - esistenza di pre-eclampsia o HELLP syndrome
 - andamento clinico della malattia nel corso della gravidanza
- indagare:
 - presenza di Ab antifosfolipidi; anticoagulanti lupus; Ab anti-cardiolipina
 - presenza di anomalie placentari (vedi capitolo 4)

Rischio di ricorrenza

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno indagare:

- presenza di Ab antifosfolipidi; anticoagulanti lupus; Ab anti-cardiolipina
-

Malattia renale cronica

L'insufficienza renale lieve (definita per un valore di creatininemia di 1,4 mg/dl), in assenza di altre patologie o complicanze, presenta un tasso di natimortalità, secondo una revisione della letteratura,⁸² stimato attorno al 15%. Secondo la stessa revisione, in caso di grado moderato o severo dell'insufficienza i tassi di natimortalità sono più elevati e vanno dal 32% al 200%.

Nell'interpretazione dei dati della revisione è necessario tenere conto che gli studi analizzati sono in alcuni casi riferiti ad anni lontani e di piccole dimensioni. Ad esempio, lo studio che riporta un tasso di natimortalità (dalle 26 settimane di gestazione) pari al 32% è riferito al periodo 1971-1988 e riguarda 37 donne (di cui 11 con ipertensione severa).⁸³

Un secondo elemento di cautela, nell'interpretazione dei dati, deriva dal fatto che l'insufficienza renale è sovente associata a quadri di ipertensione pre-gestazionale (se queste due condizioni sono presenti la probabilità di una sovrapposizione di pre-eclampsia è dell'ordine dell'80%). In questi casi la stima del rischio di natimortalità deve necessariamente tenere conto del ruolo svolto da entrambe le condizioni. Lo stesso può dirsi per l'interessamento renale per il lupus eritematoso sistemico.

L'associazione all'insufficienza renale di un'anemia severa comporta un peggioramento della prognosi fetale; l'utilizzo di eritropoietina ricombinante, indicata dalla revisione, come favorevole al miglioramento della prognosi, si riferisce a uno studio relativo a 3 donne (difficile stabilire il ruolo assunto nella riduzione della natimortalità).

Per le donne che necessitano della dialisi la prognosi perinatale è sfavorevole; la stessa migliora in quelle sottoposte a trapianto renale.⁸²

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con malattia renale cronica, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).⁸⁴

Elementi per l'audit clinico della malattia renale cronica

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra insufficienza renale e nato morto è opportuno prendere in considerazione:

- eventuale presenza di stato ipertensivo e sua gravità
 - eventuale presenza di anemia e sua gravità
 - andamento clinico e laboratoristico della malattia nel corso della gravidanza
-

Patologie della tiroide

La gravidanza ha un effetto sull'economia tiroidea con significativi mutamenti nel metabolismo dello iodio e delle proteine di trasporto e con possibile sviluppo di gozzo materno, soprattutto in aree con deficit di iodio. Gli anticorpi antiperoxidasi sono presenti in circa il 10% delle gravide a 14 settimane di gestazione; la loro presenza è associata ad aumentata incidenza di abortività spontanea, di disfunzione della tiroide in epoca gestazionale e di tiroidite in epoca post-gestazionale.⁸⁵ La complessa interazione tra gravidanza e funzione tiroidea rende necessaria una particolare attenzione diagnostica verso segni e sintomi riferibili alla patologia tiroidea.

La prevalenza dell'*ipertiroidismo materno* è attorno a valori dell'1-2%.

La tireotossicosi fetale, possibile causa della morte intrauterina, può manifestarsi con tachicardia fetale ed evidenziazione all'indagine ultrasonografica di insufficienza cardiaca congestizia, nonché con ritardata crescita fetale e craniosinostosi.⁸⁶ La funzione tiroidea dovrebbe essere valutata in tutte le gravide con quadro conclamato di iperemesi gravidica (non a fronte di semplici episodi di nausea e vomito).⁸⁵ Le immunoglobuline stimolanti la tiroide possono persistere anche in presenza di un adeguato trattamento materno costituendo un rischio per il benessere fetale; ne deriva l'importanza della loro valutazione in tutti i casi di madre affetta dal morbo di Graves.⁸⁶

L'analisi dell'associazione tra ipertiroidismo e natimortalità presentata nella revisione di riferimento⁸⁵ risente delle modeste dimensioni delle casistiche. A titolo di esempio due studi, il primo relativo a 60 pazienti⁸⁷ e il secondo a 32,⁸⁸ evidenziano un tasso di mortalità che va dal 100‰ nel primo e nessun caso rilevato nel secondo (sono peraltro studi effettuati circa 20-25 anni fa). Ne deriva che la revisione indica stime con ampio range: 0-36‰ per i casi in cui l'ipertiroidismo è stabile e adeguatamente trattato, al 100-156‰ per i casi in cui si osserva ritardo diagnostico e/o di trattamento.⁸⁶

La prevalenza dell'*ipotiroidismo materno* è minore di quella dell'ipertiroidismo, attorno a valori dello 0,5‰;⁸⁶ la frequenza aumenta fino al 2,5‰ se si comprendono anche la forma subclinica.⁸⁵

La morte fetale può risultare più frequente se l'ipotiroidismo è associato alla presenza di condizioni quali l'ipertensione pre-gestazionale, la pre-eclampsia e il distacco intempestivo di placenta.⁸⁶ L'ipotiroidismo risulta significativamente associato a una maggiore probabilità di nascita pretermine; un adeguato trattamento riduce la dimensione del rischio.⁸⁹

Analogamente a quanto osservato per l'ipertiroidismo la revisione stima tassi di natimortalità caratterizzati da ampi range: 0-15‰ per l'ipotiroidismo sub-clinico e 15-125‰ nei casi di ipotiroidismo manifesto. Un adeguato trattamento della forma subclinica potrebbe ridurre il rischio di morte fetale, ma si rendono necessari ulteriori studi di qualità migliore di quelli disponibili.⁹⁰

Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con patologie della tiroide

Programmi di iodinizzazione rivolti alla popolazione e che necessariamente coinvolgono anche le gravide possono forse ridurre il tasso di natimortalità (un solo studio risalente a più di 25 anni fa).⁹¹

Allo stato attuale l'effettuazione di uno screening per le patologie tiroidee non è raccomandato;⁹² è in corso uno studio clinico randomizzato per valutarne l'efficacia.⁹³ Allo stato attuale la valutazione del TSH dovrebbe essere riservata a donne con un'anamnesi personale positiva per patologia tiroidea o malattie autoimmunitarie, segni fisici o sintomi suggestivi di iper- o ipotiroidismo e diabete tipo 1.⁹⁴

Il monitoraggio ecografico della crescita e della frequenza cardiaca fetale nonché degli effetti sulla salute materna dei trattamenti instaurati (sia per ipo- che ipertiroidismo) potrebbero determinare, secondo l'estensore della revisione, una riduzione della natimortalità. Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con ipertiroidismo non adeguatamente controllato, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).⁹⁵

Le raccomandazioni relative al monitoraggio e trattamento delle patologie tiroidee in gravidanza sono affrontate in una linea-guida specifica.⁹⁶

Elementi per l'audit clinico delle patologie della tiroide

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra patologia tiroidea e nato morto è opportuno prendere in considerazione:

- eventuale diagnosi precedente la gravidanza di iper o ipotiroidismo; trattamento instaurato e livelli TSH/T4 in gravidanza
- eventuale storia di iperemesi gravidica
- anamnesi positiva per ipertensione cronica e pre-eclampsia; diabete tipo 1 o 2
- parto pretermine; tachicardia fetale o diagnosi ultrasonografica di insufficienza cardiaca congestizia
- indagare TSH e T4 materni

Rischio di ricorrenza

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno indagare:

- TSH e T4, anticorpi anti-TPO e anti-TBG materni
-

Colestasi in gravidanza

La colestasi (intraepatica) in gravidanza ha un tasso di incidenza, nelle popolazioni europee, compreso tra l'1 e il 2%. Si tratta della più frequente patologia epatica in gravidanza, si evidenzia nella seconda metà della gravidanza (nell'80% dei casi dopo le 30 settimane di gestazione), ed è caratterizzata da prurito (senza rash cutaneo) associato ad aumento serico degli acidi biliari (e possibili anomalie dei test di funzionalità epatica). Tutti i sintomi tendono a scomparire a distanza di quattro settimane dal parto. Vi è una familiarità nel 50% dei casi e un'elevata frequenza di ricorrenza nella successiva gravidanza (60-70%).⁹⁷

In uno studio relativo a tutti i casi di colestasi comparsi in letteratura fino al 1988 si osservano 31 nati morti (non meglio definiti) su 1091 casi, il che comporta un tasso di natimortalità pari al 2,84%.⁹⁸ Un ampio studio retrospettivo, condotto in Cina, relativo a 1210 casi di colestasi ha evidenziato 15 casi di morte fetale (tasso di natimortalità pari al 1,24%), 12 dei quali dopo le 35 settimane di età gestazionale.⁹⁹

Includendo anche questi ultimi dati in una revisione delle diverse casistiche di natimortalità¹⁰⁰ si ottiene un tasso complessivo del 13,8‰ (con un range che va dal 7,5 al 43,5‰).

Le cause dell'associazione tra colestasi gravidica e aumentato rischio di natimortalità non sono chiare. Il feto non presenta segni né di ipossia cronica, quale il ritardo di crescita fetale, né acuta quale potrebbero essere anomalie della frequenza cardiaca.

Un'ipotesi etiopatogenetica indica che l'aumento degli acidi biliari possa determinare una vasocostrizione delle vene corioniche placentari e, conseguentemente, un'ipossia fetale.¹⁰¹ Una seconda ipotesi è che la colestasi determinerebbe una riduzione della dimensione degli spazi intervillosi con conseguenze sulle riserve di ossigeno feto-placentari. L'insufficienza di queste ultime favorirebbe una insufficienza acuta della perfusione e ossigenazione fetale e ciò favorirebbe sia le contrazioni uterine che il passaggio di meconio nel liquido amniotico.¹⁰² Questa seconda ipotesi spiegherebbe le associazioni tra colestasi e aumentata frequenza di nascita pretermine nonché quella relativa al liquido tinto.

Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con colestasi

La riduzione del tasso di mortalità perinatale dal 110‰ al 35‰, osservata nell'arco di vent'anni in un centro di III livello australiano, è stata in parte attribuita a un intervento di sor-

veglanza del benessere fetale.¹⁰³ In realtà diversi studi hanno documentato che il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale non è in grado di predire il decesso che può verificarsi entro le 24 ore successive a una documentata buona reattività fetale al non-stress test.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Il riscontro di passaggio di meconio nel liquido amniotico costituisce, viceversa, un buon indicatore di sofferenza fetale nei casi di colestasi gravidica. Uno studio prospettico,⁴ condotto in Italia, ha studiato l'efficacia di un intervento che comprendeva: amnioscopia dalle 36 settimane per la valutazione del colore del liquido amniotico e induzione del parto a 37 settimane in presenza di condizioni di rischio (liquido tinto, test di benessere fetale non rassicurante o malattia severa). Sono stati studiati 206 casi di colestasi gravidica su 20.815 partorienti (incidenza della patologia pari all'1%). Il rischio di passaggio di meconio prima delle 37 settimane di gestazione è significativamente più elevato in presenza di colestasi (OR 7,3; IC 95% 3,3-16,0). Non si osservano morti fetali tra i 218 nati a fronte dei dati riportati dalla letteratura internazionale (14/888) facendo ipotizzare un'efficacia del protocollo nel ridurre il rischio di natimortalità.

Per quanto riguarda l'efficacia delle terapie, una revisione sistematica non evidenzia prove di efficacia di diversi trattamenti (5-adenosilmetionina, acido ursodeossicolico, carbone attivato, gomma di guar). La revisione evidenzia la scarsa disponibilità di studi adeguati a valutare l'efficacia; nel complesso sono stati analizzati nove studi clinici randomizzati che hanno reclutato 227 donne.¹⁰⁷

Elementi per l'audit clinico della colestasi

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra colestasi in gravidanza e nato morto è opportuno prendere in considerazione:

- epoca di insorgenza dei sintomi (prurito) e gravità della malattia, trattamento instaurato e andamento degli esami di laboratorio
- eventuale presenza di liquido amniotico tinto
- eventuale profilo di benessere fetale non rassicurante

Rischio di ricorrenza

In caso di nuova gravidanza è opportuno programmare:

- valutazione a partire dalle 36 settimane di acidi biliari e transaminasi
-

BIBLIOGRAFIA

1. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
2. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern.Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 79-94.
3. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35.
4. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 79-94.
5. Harlow FH, Brown MA. The diversity of diagnoses of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 57-67.
6. Duley L. Pre-eclampsia and hypertension. *Clin Evid* 2005; 1776-90.
7. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330: 576-80.
8. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33. 2002. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 159-67.
9. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
10. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2005; 84: 419-2.

11. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 273. e1-7.
12. Roberts CL, Alert CS, Morris JM, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: a population based study. *Med J Aust* 2005; 182: 332-5.
13. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2001; 322: 1089-93.
14. Allen VM, Joseph KS, Murphy KE, et al. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004; 4: 8.
15. Aagaard-Tillery KM, Holmgren C, Lacoursiere DY, et al. Factors associated with nonanomalous stillbirths: The Utah Stillbirth Database 1992-2002. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 849-54.
16. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA, Jr. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1995; 74: 788-93.
17. Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373-84.
18. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome (1). *Obstetrics and Gynecology* 2001; 97: 277-82.
19. Smith GC, Wood AM, Pell JP, et al. Second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 978-86.
20. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330: 565.
21. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-85.
22. Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791-8.
23. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
24. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clin Perinatol* 2007; 34: 611-26.
25. Siddiqui F, James D. Fetal monitoring in type 1 diabetic pregnancies. *Early Hum Dev* 2003; 72: 1-13.
26. Ang C, Lumsden MA. Diabetes and the maternal resistance vasculature. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 719-29.
27. Hotu S, Carter B, Watson PD, et al. Increasing prevalence of type 2 diabetes in adolescents. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 201-4.
28. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006.
29. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. *Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002-2003. England, Wales and Northern Ireland.* 2005
30. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. *Pregestational diabetes mellitus. Obstetrics and Gynecology* 2005; 105: 675-85.
31. Wood SL, Jick H, Sauve R. The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 703-7.
32. Cundy T, Gamble G, Townend K, et al. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 33-9.
33. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, et al. Gestational diabetes mellitus – management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *Med J Aust* 1998; 169: 93-7.
34. Platt RW, Joseph KS, Ananth CV, et al. A proportional hazards model with time-dependent covariates and time-varying effects for analysis of fetal and infant death. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 199-206.
35. Boulou P, Chabbert-Buffet N, D'Ercole C, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with Pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990-3.
36. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003; 20: 734-8.
37. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2819-23.
38. Robson S, Chan A, Keane RJ, Luke CG. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 29-35.
39. Wood SL, Sauve R, Ross S, Brant R, Love EJ. Prediabetes and perinatal mortality. *Diabetes Care* 2000; 23: 1752-4.
40. Blank A, Grave GD, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes Care* 1995; 18: 127-9.
41. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1036-46.
42. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990; 7: 360.
43. McMahon MJ, Ananth CV, Liston

- RM. Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes. *J Reprod Med* 1998; 43: 372-8.
44. Wareham NJ, Griffin SJ. Should we screen for type 2 diabetes? Evaluation against National Screening Committee criteria. *BMJ (Clinical research ed.)* 2001; 322: 986-8.
 45. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29: s4-42.
 46. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-86.
 47. Tuffnell D, West J, Walkinshaw S. Time to screen for, and treat, gestational diabetes. *BJOG* 2006; 113: 3-4.
 48. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1-161.
 49. Screening for gestational diabetes mellitus: recommendation and rationale. *Am Fam Physician* 2003; 68: 331-5.
 50. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1385-9.
 51. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ (Clinical research ed.)* 2004; 328: 915.
 52. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, et al. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2002; 325: 1275-6.
 53. Smrnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, et al. Postpartum diabetes screening in women with a history of gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106: 1297-303.
 54. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992; 12: 229-33.
 55. Kjos SL, Leung A, Henry OA, et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1532-9.
 56. London MB, Vickers S. Fetal surveillance in pregnancy complicated by diabetes mellitus: is it necessary? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 413-6.
 57. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
 58. Macfarlane A, Tuffnell D. Diabetes and pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006; 333: 157-8.
 59. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294: 2751-7.
 60. Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 6-14.
 61. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
 62. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-96.
 63. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess* 2006; 10: 1-110.
 64. Saade GR, McLintock C. Inherited thrombophilia and stillbirth. *Seminars in perinatology* 2002; 26: 51-69.
 65. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaiser A, et al. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 874-9.
 66. Alfrevic Z, Mousa HA, Martlew V. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 753-9.
 67. Nurk E, Tell GS, Refsum H, et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Group. *QJM* 2006; 99: 289-98.
 68. Gonen R, Lavi N, Attias D, et al. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third-trimester intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 742-6.
 69. Weiner Z, Beck-Fruchter R, Weiss A, et al. Thrombophilia and stillbirth: Possible connection by intrauterine growth restriction. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 111: 780-3.
 70. Walker MC, Fergusson S, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2003.
 71. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-9.
 72. Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2005.
 73. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. 37, 1-13. 2004.
 74. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the «Euro-Lupus Project». *Autoimmun Rev* 2006; 5: 180-6.
 75. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 354-9.
 76. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
 77. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager

- JW, Sockol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1144-55.
78. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Parades F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002; 41: 643-50.
 79. Le Thi HD, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2006; 45: 332-8.
 80. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
 81. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulants. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2005.
 82. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
 83. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 453-9.
 84. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
 85. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 31-41.
 86. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
 87. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63-70.
 88. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 54: 159-63.
 89. Matalon S, Sheiner E, Levy A, et al. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 2006; 51: 59-63.
 90. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 415-20.
 91. Potter JD, McMichael AJ, Hetzel BS. Iodization and thyroid status in relation to stillbirths and congenital anomalies. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 137-44.
 92. UK National Screening Committee policy. Thyroid disease screening. 2006
 93. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449-52.
 94. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
 95. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
 96. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 171-80.
 97. McDonald JA. Cholestasis of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 515-8.
 98. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-43.
 99. Wang XD, Peng B, Yao Q, et al. [Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: analysis of 1210 cases] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 446-9.
 100. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-70.
 101. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 211-5.
 102. Zhang Y, Liu S, Wang X. [Study on fetal hypoxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35: 600-2.
 103. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988; 28: 172-6.
 104. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 803-4.
 105. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-60.
 106. Londero F, San Marco L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are we really able to predict fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1274.
 107. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4).