

## 12. *I fattori di rischio*

DANTE BARONCIANI

L'analisi del rapporto tra fattori di rischio e natimortalità assume quali testi di riferimento una revisione della letteratura<sup>1</sup> e due revisioni successive<sup>2,3</sup> integrate con gli studi primari selezionati con i criteri descritti nel capitolo 10.

Negli ultimi anni si sono evidenziate novità nel campo epidemiologico per quanto riguarda alcuni dei principali fattori di rischio associati alla natimortalità:

- Un *aumento dell'età media delle madri*. Negli ultimi dieci anni l'età media delle madri alla nascita dei figli è aumentata di un anno, toccando nel 2004 il valore medio di 30,8 anni.<sup>4</sup> Si potrebbe ipotizzare, nei prossimi anni, una riduzione dell'età media determinata dall'aumento di gravidanze in donne straniere (che hanno un'età media inferiore) se non acquisiranno la stessa modalità riproduttiva.
- Una *stabilità dell'abitudine al fumo* tra le donne. La percentuale di donne fumatrici, attorno al 17%, è rimasta complessivamente stabile negli ultimi venticinque anni (a differenza del decremento osservato tra gli uomini).<sup>5</sup> Il 25% delle donne ha l'abitudine di fumare prima della gravidanza; il 63,4% delle fumatrici sospende il fumo nel corso della gravidanza, il 29,7% riduce la quantità quotidiana, il 6,8% continua a fumare.<sup>6</sup>
- Un *aumento delle donne con sovrappeso o obesità*. La tabella 12.1 riporta i dati del confronto, negli anni 1994 e 2000, tra le diverse aree del Paese per le donne in età fertile, per i gruppi di età 15-24 anni e 25-44 anni. Si osserva un incremento quasi generalizzato nelle diverse aree (si differenzia il Centro Italia) tra i due periodi di osservazione e si conferma una maggiore prevalenza delle due condizioni nelle regioni del Sud.

Mentre alcuni fattori di rischio (quali la condizione di sovrappeso e obesità, il fumo, l'alcol, il caffè) possono essere oggetto di interventi di prevenzione o trattamento, altri quali l'età materna, le condizioni di svantaggio socioeconomico, la parità, possono forse essere influenzate da politiche generali (redistribuzione del reddito, sostegno alle famiglie, facilitazioni per il lavoro femminile) che sono al di fuori degli interventi di prevenzione e assistenza in ambito sanitario.

Tabella 12.1

**Confronto per gli anni 1994-2000 delle condizioni di sovrappeso e obesità, nelle donne di 15-24 anni e 25-44 anni, secondo l'area di residenza**

Aree	Obese		Sovrappeso	
	1994	2000	1994	2000
<b>Età 15-24 anni</b>				
Nord-ovest	1,0	1,5	8,3	11,0
Nord-est	0,9	1,4	8,1	10,2
Centro	0,7	0,4	8,9	10,2
Sud	0,9	1,5	13,7	14,8
Isole	2,2	1,0	11,3	12,1
Italia	1,1	1,2	10,3	12,0
<b>Età 25-44 anni</b>				
Nord-ovest	2,5	3,3	13,3	11,7
Nord-est	3,3	4,4	15,3	14,6
Centro	3,3	3,2	14,8	14,8
Sud	4,8	6,0	23,6	21,9
Isole	3,5	3,6	18,7	19,0
Italia	3,5	4,2	17,1	16,2

Dati ricavati mediante utilizzo del software Health for All - Italia fornito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, adattato alle esigenze nazionali; disponibile all'indirizzo <http://www.istat.it/sanita/Health/>.

### *Elevato indice di massa corporea e/o aumento ponderale in gravidanza*

Le principali caratteristiche dell'associazione tra elevato indice di massa corporea (BMI) materno e natimortalità sono riportate nella tabella 12.2. Dai dati degli studi analizzati si evidenzia:

- L'esistenza di un *effetto dose-risposta* tra elevato indice di massa corporea (rilevato in epoca pre-gestazionale) e rischio di natimortalità (definita come decesso registrato dopo le 28 settimane di età gestazionale). Per quanto riguarda il sovrappeso (definito come BMI compreso tra 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>) si evidenzia, in popolazioni del Nord Europa con tassi di prevalenza attorno al 20%, un'associazione statisticamente significativa con odds ratio (OR) attorno a valori dell'1,7-1,9.<sup>78</sup> L'associazione non raggiunge la significatività statistica in uno studio prospettico relativo a una popolazione caratterizzata da una prevalenza di sovrappeso attorno al 10%.<sup>9</sup> L'associazione presenta valori maggiori con OR, variabili da 2,1<sup>8</sup> a 3,1,<sup>9</sup> per la condizione di obesità (definita come BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). L'esistenza del gradiente è confermata in uno studio di coorte prospettico, condotto in Svezia, che evidenzia come in donne obese la gravità dell'obesità sia direttamente proporzionale al rischio di natimortalità; da un valore di OR uguale a 1,8 per le donne con BMI compreso tra 29,1-35,0 kg/m<sup>2</sup> a OR pari a 2,8 per madri con BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>10</sup>
- Una maggiore forza dell'associazione tra obesità e rischio di natimortalità all'aumentare dell'età gestazionale. Uno studio di coorte retrospettivo, condotto in Danimarca su una popo-

Tabella 12.2

Associazione fra elevato BMI e natimortalità

Autore	Tipo studio	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Cnattingius et al. 1998 <sup>7</sup>	Studio retrospettivo di coorte (167.750 gravidanze). Svezia (Danimarca, Norvegia, Finlandia, Islanda). L'incidenza di sovrappeso nella popolazione generale è del 19,9%, quella dell'obesità del 6,2 %. Tasso natimortalità popolazione generale: 2,5‰. Gli OR sono aggiustati per età, parità, scolarità, fumo e altezza materna.	sovrappeso nullipare OR 3,2 (IC 95% 1,6-6,2) obesità nullipare OR 4,3 (IC 95% 2,0-9,3) obesità pluripare OR 2,0 (IC 95% 1,2-3,3)	>28 sett. e.g.
Stephansson et al. 2001 <sup>8</sup>	Studio retrospettivo caso-controllo: analisi solo dei decessi ante-partum: 649 donne con nato morto e 690 controlli scelti random nella popolazione di gravidanze esitate in nato vivo (220.712). Svezia. L'incidenza di sovrappeso è del 21,9% nei casi e del 14,5% nei controlli; quella di obesità rispettivamente 8,2% e 4,2%. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,3‰, Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, occupazione, fumo, pre-eclampsia, ipertensione, diabete gestazionale.	sovrappeso OR 1,9 (IC 95% 1,2-2,9) obesità OR 2,1 (IC 95% 1,2-3,6)	>28 sett. e.g.
Cedergren 2004 <sup>10</sup>	Studio di coorte prospettico (805.275 gravide). Svezia. Confronto degli esiti in 3.480 donne con BMI >40; 12.698 con BMI 35,1-40 vs. donne con BMI normale (19,8-26). Il 2 % delle donne presenta un BMI >35. Gli OR sono aggiustati per età, parità, fumo.	BMI 29,1-35 OR 1,79 (IC 95% 1,59-2,01) BMI 35,1-40 OR 1,99 (IC 95% 1,57-2,51) BMI >40 OR 2,79 (IC 95% 1,94-4,02)	>28 sett. e.g.
Nohr et al. 2005 <sup>11</sup>	Studio di coorte retrospettivo relativo a 54.505 gravide che sono state intervistate nel II trimestre e i cui esiti sono stati analizzati da registri. Danimarca. L'incidenza di sovrappeso è del 19%, quella di obesità dell'8%. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,0‰. L'analisi del rischio è riferita alle donne con BMI >30 secondo l'epoca gestazionale cui si è verificato il decesso fetale. Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, parità, stato socioeconomico, esercizio fisico, fumo, consumo alcol e caffè.	20-27 sett. e.g. OR 1,9 (IC 95% 1,1-3,3) 28-36 sett. e.g. OR 2,1 (IC 95% 1,0-4,4) 37-39 sett. e.g. OR 3,5 (IC 95% 1,9-6,4) ≥ 40 sett. e.g. OR 4,6 (IC 95% 1,6-13,4)	
Kristensen et al. 2005 <sup>9</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 24.505 gravide intervistate tramite questionari postali. Danimarca. L'incidenza di sovrappeso è del 10,5 %, quella di obesità del 3,9%. Tasso natimortalità popolazione generale: 4,6‰. Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, parità, scolarità, stato lavorativo, fumo, consumo alcol e caffè, coabitazione partner e sesso feto.	sovrappeso OR 1,2 (IC 95% 0,6-2,2) obesità OR 3,1 (IC 95% 1,6-5,9)	

Dove non altrimenti specificato, la classificazione relativa all'indice di massa corporea (BMI) utilizzata è la seguente (kg/m<sup>2</sup>): sottopeso: ≤19,9; normale 20,0-24,9; sovrappeso 25,0-29,9; obesa ≥30. La popolazione di riferimento per il calcolo degli odds ratio (OR) è quella sottopeso (OR = 1). Tale classificazione è diversa rispetto ad altre utilizzate solo per quanto riguarda il sottopeso che viene identificato per BMI <18,5 (ne discende che il normopeso è compreso tra 18,5 e 24,9)

lazione con tasso di prevalenza dell'obesità dell'8%, evidenzia che a 20-27 settimane l'OR è pari a 1,9 e aumenta gradualmente fino al valore di 4,6 a più di 40 settimane.<sup>11</sup> Secondo uno studio di coorte, sempre condotto in Danimarca, analizzando le gravidanze a termine o post-termine, il peso dei nati morti sarebbe inferiore a quello dei nati vivi, suggerendo un'aumentata incidenza di nati di basso peso per età gestazionale tra i primi.<sup>9</sup> Quest'ultimo dato, come suggeriscono gli stessi autori, deve essere analizzato con estrema prudenza in quanto, non conoscendo l'epoca esatta del decesso, il peso fetale rilevato al momento dell'espulsione potrebbe essere inferiore a quello raggiunto dal feto allorché era ancora vitale.

- Una più evidente forza dell'associazione tra obesità e rischio di natimortalità per le nullipare vs. le pluripare. Si conferma un gradiente gravità-effetto per le nullipare; se riferito alle donne magre, l'OR risulta pari a 2,2 (IC 95% 1,2-4,1) per le donne di peso normale, a 3,2 (IC 95% 1,6-6,2) per quelle sovrappeso e 4,3 (IC 95% 2,0-9,3) per quelle obese. Allorché si prendono in esame le pluripare, la significatività statistica è raggiunta solo per il gruppo delle donne obese (OR 2; IC95% 1,2-3,3).<sup>7</sup>

Nell'interpretazione dei dati è necessario tenere conto che tali studi sono stati condotti in Paesi del Nord Europa in cui il tasso di natimortalità nella popolazione generale è tra i più bassi tra quelli descritti in letteratura (compreso tra il 2,5‰ e il 3,9‰). La prevalenza della condizione di sovrappeso e obesità rilevata in questi studi non è particolarmente dissimile da quella rilevata in Italia.

Una metanalisi<sup>12</sup> di 9 studi stima che la condizione di sovrappeso è associata a un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,47; IC 95% 1,08-1,94); la forza di tale associazione aumenta per la condizione di obesità (OR 2,07; IC 95% 1,59-2,74). Se si analizzano i soli studi di coorte,<sup>11</sup> il rischio di natimortalità associato al sovrappeso non raggiunge la significatività statistica (OR 1,35; IC 95% 0,71-2,20), mentre risulta significativa l'associazione con l'obesità (OR 2,04; IC 95% 1,30-3,17).

Nelle donne sovrappeso o obese vi è un'aumentata incidenza di complicanze della gravidanza quali il diabete gestazionale, la pre-eclampsia e l'eclampsia, nonché l'aumentata probabilità di appartenere a gruppi di popolazione con svantaggio socioeconomico e di essere fumatrici.<sup>13</sup> Tutti questi fattori sono indipendentemente associati a un aumento del rischio di natimortalità; per questo motivo negli studi sopracitati il calcolo degli odds ratio ha previsto un «aggiustamento» per questi o altri fattori. Dopo tale aggiustamento si conferma che la condizione di sovrappeso o obesità è un fattore indipendentemente associato al rischio di una natimortalità più elevata. Un'ipotesi suggerita per spiegare tale associazione è relativa alla condizione di iperlipidemia che, riducendo la secrezione di prostacicline e aumentando quella di perossidasi, determina una vasocostrizione e aumentata aggregazione piastrinica (tale meccanismo può aumentare il rischio di pre-eclampsia, ma potrebbe determinarsi anche in assenza di quest'ultima).<sup>7</sup> Non possono essere d'altra parte ignorati i dati di un piccolo studio (11 donne obese e 11 controlli) che evidenzia come nel corso della gravidanza le donne obese presentino, durante il sonno, più frequenti episodi di apnea-ipossia e di desaturazione di ossigeno, e russino per più tempo.<sup>14</sup>

Il sovrappeso e l'obesità materna assumono un importante ruolo analizzando la morte fetale la cui causa non sia stata accertata. Uno studio caso-controllo confronta 76 casi di morte endouterina «non spiegata» con 582 nati vivi (randomizzati); la condizione di sovrappeso e obesità materna (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) risulta essere un fattore di rischio significativo per la morte «non spiegata» (OR 4,74; IC 95% 1,72-10,24).<sup>15</sup> È stato segnalato che le donne obese possono percepire con maggiore difficoltà i movimenti fetali.<sup>16</sup>

È scarsa la correlazione tra peso pre-gestazionale e incremento ponderale in gravidanza; quest'ultimo non risulta associato a un aumento del rischio di natimortalità secondo studi<sup>12</sup> che non confermano precedenti ipotesi.<sup>17</sup> I diversi risultati potrebbero essere in parte attribuibili alle diverse modalità con cui, nei vari studi, viene rilevato l'incremento ponderale in gravidanza. In alcuni ci si limita a registrare la differenza tra peso alla fine della gravidanza e peso pre-gestazionale, mentre in altri il dato viene registrato periodicamente (in termini di kg/settimana).\*

### **Interventi atti a ridurre la condizione di sovrappeso e obesità**

Gli studi relativi all'efficacia di interventi tesi a ottenere un calo ponderale presentano limiti metodologici, quali la durata del periodo di osservazione, le importanti perdite al follow-up, le carenze nella descrizione degli interventi rivolti alla popolazione controllo e la mancanza di notizie sugli esiti in sottogruppi ad alto rischio. Tali limiti determinano problemi nella validità esterna degli studi clinici randomizzati ovvero della loro riproducibilità nella pratica generale.<sup>18</sup>

Una revisione sistematica evidenzia che si osserva un calo ponderale: di < 5 kg (follow-up a 2-4 anni) con interventi basati sulla modifica dei comportamenti di vita o la dieta; di 5-10 kg (a 1-2 anni) con terapia farmacologica; tra i 25 e i 75 kg (a 2-4 anni) con la terapia chirurgica.<sup>17</sup> Una seconda revisione sistematica evidenzia che associare l'esercizio fisico alla dieta determina un maggior calo ponderale (dell'ordine del 20%) che si mantiene a un anno di distanza.<sup>19</sup> Un'ampia revisione sulle prove di efficacia relative ai singoli principi attivi nonché sui diversi tipi di interventi chirurgici è riportata in Clinical Evidence.<sup>20</sup>

Quanto il calo ponderale influenza gli esiti? Secondo una revisione sistematica, un calo ponderale  $\geq 5\%$  non è associato, in modo consistente, a un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare che si verifica solo in gruppi ad alto rischio (soggetti affetti da diabete tipo 2, al-

---

#### **Elementi per l'audit clinico di sovrappeso e obesità**

---

##### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio del sovrappeso o obesità materna e nato morto è opportuno:

- definire l'indice di massa corporea pre-gestazionale oppure entro la 12<sup>a</sup> settimana
- prendere in considerazione:
  - l'età gestazionale alla quale si è verificato il decesso
  - la parità
  - la coesistenza di altri fattori di rischio (fumo, ecc.)
  - la coesistenza di altre patologie materne (diabete gestazionale, diabete tipo 2, forme ipertensive, ecc.)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di diabete tipo 2 o intolleranza glucidica

##### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con sovrappeso o obesità nella attuale gravidanza:

- trattamento in epoca-preconcezionale atto a ridurre indice di massa corporea
  - attenta valutazione condizioni associate all'obesità (ridotta tolleranza carboidrati, diabete tipo 2, stati ipertensivi, ecc.)
  - assistenza in gravidanza secondo le raccomandazioni internazionali
- 

\* Per la valutazione dell'incremento ponderale, sia nella fase precoce che tardiva della gravidanza, si utilizzano le seguenti classi (kg/settimana): <0,24; 0,25-0,34; 0,35-0,44; 0,45-0,54; 0,55-0,64; 0,65-0,74;  $\geq 0,75$ .

terata tolleranza ai carboidrati, ipertensione).<sup>17</sup> Alle stesse conclusioni giunge un rapporto di *technology assessment*.<sup>21</sup>

Se non è stato possibile effettuare un intervento per correggere l'eccesso di peso in epoca pre-gestazionale, è opportuno ottimizzare l'assistenza nel corso della gravidanza.<sup>22,23</sup> Una particolare attenzione deve essere riservata all'identificazione precoce di condizioni associate quali il diabete gestazionale, il diabete tipo 2 e i diversi disordini ipertensivi, nonché alla corretta valutazione della crescita fetale.

## *Abitudine al fumo*

L'analisi del rapporto tra fumo ed esiti in gravidanza deve tenere conto di più fattori:

- La maggior parte degli studi utilizza la dichiarazione dell'interessata sull'abitudine al fumo. Diversi studi evidenziano che tale modalità, allorché confrontata con l'analisi di marcatori biochimici quale la cotinina, determina una sottostima del dato reale.<sup>24</sup> Una revisione della letteratura evidenzia che il tasso di soggetti che si dichiara «non fumatore» e il cui livello di cotinina depone per un'abitudine al fumo varia dallo 0,9 al 9,8%.<sup>25</sup> In gravidanza la misclassificazione è del 3% negli studi di sorveglianza della popolazione e raggiunge il 26,2% in quelli che analizzano specificamente la cessazione del fumo.<sup>25</sup> Il tasso di prevalenza delle donne fumatrici risulta più basso negli studi caso-controllo che in quelli di coorte; tale dato è probabilmente da ascrivere a un recall bias determinato dall'esito negativo della gravidanza nei casi.<sup>26</sup>
- La quantità di sigarette fumate rappresenta solo un indicatore indiretto dell'esposizione in quanto sarebbe necessario conoscere sia il tipo di sigarette (diversa composizione) che la modalità di assunzione (aspirazione, consumo parziale o totale della sigaretta...) nonché l'esposizione a fumo passivo.
- Lo studio delle reti causali è difficile visto l'elevato numero di composti che produce il fumo di tabacco (circa 4.000 di cui 42 cancerogeni).
- una parte degli effetti legati al fumo è determinata dall'esposizione in gravidanza (e cessa se viene interrotta la stessa), mentre altri sono associati alla pregressa esposizione.

La gravidanza di una madre fumatrice ha una maggiore probabilità di esitare in un nato morto; in particolare (vedi tabella 12.3):

- in tutti gli studi si evidenzia un effetto dose-risposta. La maggior parte degli studi utilizza quale cut-off un consumo tra 1 e 9 sigarette/die e  $\geq 10$ ,<sup>27-30</sup> mentre uno studio<sup>31</sup> utilizza le 20 sigarette/die. All'aumentare del consumo si osserva un incremento del rischio di natimortalità: per la fascia di donne con consumo minore si stima una variazione dell'odds ratio tra 1,2 e 1,5, mentre per la fascia con consumo più elevato il rischio è compreso tra valori di 1,6 e 1,8;
- secondo uno studio,<sup>28</sup> la cessazione del fumo nel corso del primo trimestre di gravidanza determinerebbe la scomparsa dell'associazione;
- la significatività statistica non è raggiunta, in due studi, allorché si analizzano specificamente i decessi registrati nelle gravidanze a termine<sup>30</sup> e nelle donne multipare;<sup>31</sup>
- donne che interrompono l'abitudine al fumo in una seconda gravidanza hanno un rischio di natimortalità simile a quello delle donne non fumatrici (OR 1,02; IC 95% 0,79-1,30) diversamente dalle donne che continuano a fumare (OR 1,35; IC 95% 1,15-1,58);<sup>32</sup>

Tabella 12.3  
Associazione tra abitudine al fumo e natimortalità

Autore	Tipo studio	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Kleinman et al. 1983 <sup>31</sup>	Studio di popolazione retrospettivo condotto su una popolazione di 360.000 nascite (2.500 morti fetali). USA. Frequenza donne fumatrici: 30%. Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato civile, scolarità e razza della madre. Gli OR riportati si riferiscono alle primipare; per le multipare non si evidenzia l'effetto dose-risposta (OR non significativo per consumo di ≥20 sigarette/die).	OR (<20 sig/die) 1,36 (IC 95% 1,16-1,59) OR (≥20 sig/die) 1,62 (IC 95% 1,34-1,97)	>20 sett. e.g.
Kallen 2001 <sup>27</sup>	Studio di popolazione utilizzando il Registro Nascite Svedese, relativo a 1.413.811 nati (per gli anni 1983-96). Svezia. Frequenza donne fumatrici: 24,6%. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,4‰. Gli OR sono aggiustati per età, parità e scolarità materna.	OR (1-9 sig/die) 1,16 (IC 95% 1,08-1,26) OR (≥10 sig/die) 1,61 (IC 95% 1,48-1,75)	>28 sett. e.g.
Wisborg et al. 2001 <sup>28</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 25.102 gravide, interviste tramite tre questionari (due prima delle 16 settimane di età gestazionale e il terzo prima delle 30). Importanti perdite al follow-up: compilazione II questionario (74%) e III (66%). Danimarca. Frequenza donne fumatrici: 30%: il 44% fuma 1-9 sigarette die, il 56% ≥10. Tra le non fumatrici il 15% fumava all'inizio della gravidanza ma ha smesso nel I trimestre. Tasso di natimortalità popolazione generale 4,6‰; tasso nelle non fumatrici 3,6‰. Gli OR sono aggiustati per età, stato civile, scolarità, lavoro in gravidanza, consumo alcol e caffè, indice massa corporea della madre e sesso del neonato.	OR (solo I trimestre) 0,9 (IC 95% 0,5-1,9) OR (1-9 sig/die) 1,5 (IC 95% 0,9-2,4) OR (≥10 sig/die) 1,8 (IC 95% 1,2-2,8)	>28 sett. e.g.
Stephansson et al. 2001 <sup>30</sup>	Studio retrospettivo caso-controllo: analisi solo dei decessi ante-partum: 649 donne con nato morto e 690 controlli scelti random nella popolazione di gravidanze esitate in nato vivo (220.712). Svezia. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,3‰. Se l'analisi è condotta solo per i nati morti a termine di gravidanza scompare la significatività statistica. Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, occupazione, fumo, pre-eclampsia, ipertensione, diabete gestazionale.	OR (1-9 sig/die) 1,4 (IC 95% 1,0-1,9) OR (≥10 sig/die) 1,6 (IC 95% 1,1-2,4)	>28 sett. e.g.
Cnattingius et al. 2002 <sup>29</sup>	Studio di popolazione, utilizzando il Registro Nascite Svedese, relativo a 453.801 nati (per gli anni 1992-1997). Svezia. Frequenza donne fumatrici: 18%: il 66,6% fuma 1-9 sigarette/die, il 33,3% ≥10. Tasso di natimortalità popolazione generale: 2,9‰. Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato civile, scolarità, Paese nascita madre, indice massa corporea della madre.	OR (1-9 sig/die) 1,2 (IC 95% 1,0-1,4) OR (≥10 sig/die) 1,8 (IC 95% 1,5-2,2)	>28 sett. e.g.

- in uno studio che utilizza un disegno crossover bidirezionale (donne che hanno avuto un caso di nato morto e controlli che comprendono tutti i nati vivi prima e dopo quella nascita) il rischio si riduce modestamente (OR 1,20; IC 95% 1,03-1,39) rispetto al tradizionale disegno di studio caso controllo (OR 1,34; IC 95% 1,26-1,43) condotto sulla stessa popolazione.<sup>33</sup>

Naturalmente lo studio del rapporto tra fumo di tabacco e natimortalità deve tenere conto di possibili fattori confondenti quali lo stato socioeconomico (le donne con svantaggio sociale e bassa scolarità fumano di più) o altri comportamenti a rischio (eccessiva introduzione di alcol); per questo motivo la maggior parte degli studi citati ha provveduto ad aggiustare gli odds ratio secondo i diversi fattori di confondimento.

L'associazione tra fumo e natimortalità può essere analizzata sia ipotizzando un ruolo diretto del fumo sul benessere fetale che prendendo in esame una serie di eventi negativi della gravidanza associati al fumo materno e determinanti un aumentato rischio di morte fetale (distacco intempestivo di placenta, placenta praevia, rottura prematura delle membrane, ritardo di crescita intrauterina). Il fumo di tabacco riduce l'ossigenazione fetale attraverso l'aumentato trasporto ematico di carbosiemoglobina mentre la nicotina determina una vasocostrizione che, riducendo la sintesi di prostaciline, aumenta le resistenze vascolari e riduce il flusso fetale.<sup>28</sup>

Il *distacco intempestivo di placenta* ha un'incidenza attorno allo 0,4-2%;<sup>24</sup> una metanalisi di 13 studi osservazionali evidenzia che il fumo in gravidanza aumenta significativamente il rischio di distacco (OR 1,9; IC 95% 1,8-2,0). Il rischio aumenta nelle fumatrici affette da ipertensione pre-gestazionale (OR 4,66; IC 95% 3,97-5,48), ipertensione gestazionale (OR 3,79; IC 95% 3,45-4,17) ed eclampsia (OR 6,28; IC 95% 5,10-7,72),<sup>34</sup> sebbene il fumo materno sia associato a una ridotta incidenza di pre-eclampsia (forse solo a quella che si sviluppa a termine di gravidanza).<sup>35</sup> Nel caso di distacco di placenta il rischio di decesso in epoca perinatale risulta più elevato nel caso di madre fumatrice con effetto dose-risposta: per un consumo di 1-9 sigarette l'OR è pari a 1,4 (IC 95% 1,1-1,8) mentre per  $\geq 10$  sigarette l'OR è pari a 1,7 (IC 95% 1,2-2,2); l'associazione risulta più forte nelle gravidanze a termine.<sup>36</sup> È documentato che il distacco di placenta comporta un aumentato rischio di natimortalità (OR 8,9; IC 95% 6,0-13,0).<sup>37</sup>

I meccanismi patogenetici che determinano il distacco di placenta sono complessi; si ipotizzano due principali reti causali: l'una, più frequentemente osservata nelle gravidanze pre-termine, vede il prevalere di fattori associati a un'infezione acuta; l'altra, più frequente nelle gravidanze a termine, è il risultato di processi cronici (disfunzione vascolare e infiammazione cronica).<sup>38</sup> Il fumo di tabacco avrebbe un ruolo nella seconda rete causale; lo stress ossidativo (il fumo di tabacco genera molti ossidanti e radicali liberi), gli effetti del fumo sulla reattività vascolare e la riduzione del livello plasmatico di acido ascorbico nonché l'aumentata incidenza di *rottura prematura delle membrane* nelle donne fumatrici possono essere i meccanismi che influenzano l'aumentato rischio di distacco di placenta nelle donne fumatrici.<sup>24,35</sup>

La cessazione dell'esposizione al fumo potrebbe determinare, secondo gli autori della metanalisi prima citata,<sup>26</sup> una riduzione del 23,1% del distacco intempestivo di placenta (range del rischio attribuibile tra i diversi studi: 15,3-24,8). I dati relativi alla relazione tra cessazione del fumo nel primo trimestre di gravidanza e riduzione del rischio di distacco di placenta sono contrastanti. Secondo gli autori della metanalisi<sup>7</sup> il rischio di distacco intempestivo aumenta in rapporto agli anni di esposizione al fumo, mentre secondo uno studio di coorte prospettico<sup>28</sup> la cessazione dell'esposizione annulla la significatività dell'associazione tra fumo e natimortalità.

La *placenta praevia* ha un'incidenza attorno al 5%; il fumo di tabacco è associato con un aumentato rischio di questa condizione con valori di rischio relativo compresi tra 1,5 e 3,0 (incerta risulta la dimostrazione di un effetto dose-risposta).<sup>24</sup> L'aumentato livello di monossido



do di carbonio determina un'ipossiemia cronica (vi è minore disponibilità di ossigeno per il trasporto da parte dell'emoglobina) che sarebbe responsabile di un incremento delle dimensioni placentari e, conseguentemente, di una maggiore probabilità di localizzazione anomala della placenta stessa.

Il rapporto tra fumo di tabacco e *ritardo di crescita intrauterina* è caratterizzato da un effetto dose-risposta (tanto maggiore è il consumo tanto più grave il ritardo) e dalla reversibilità dell'effetto una volta cessata l'esposizione in gravidanza.<sup>26</sup> L'effetto del fumo sulla crescita fetale potrebbe essere mediato dal genotipo materno.<sup>39</sup> A sua volta il ritardo di crescita fetale è associato a un aumentato rischio di natimortalità; la crescita fetale subottimale risulta il determinante fetale di maggior importanza nel caso di morte fetale «non spiegata» (OR 7,0; IC 95% 3,3-15,1).<sup>40</sup>

La prevalenza di madri fumatrici è minore nel gruppo di feti morti «senza causa apparente» rispetto a quello in cui è stata identificata la causa di morte; per il primo gruppo il fumo rappresenta comunque un fattore di rischio significativo in caso di decesso fetale «non spiegato» (OR 3,1; IC 95% 1,2-8,1).<sup>41</sup> Secondo uno studio degli stessi autori tale significatività si avrebbe solo in presenza di un ritardo di crescita intrauterina (OR 4,19; IC 95% 1,72-10,24).<sup>38</sup> Uno studio, relativo a 30 nati morti «senza causa apparente», evidenzia che l'esposizione al fumo in gravidanza determina un'alterazione dei parametri biologici cerebrali con anomalie a carico del nucleo arcuato e una riduzione dell'attività noradrenergica nel locus ceruleo.<sup>42</sup>

### **Interventi atti a ridurre l'esposizione al fumo materno**

La frequenza dell'interruzione dell'abitudine al fumo tra le donne in gravidanza è attorno a valori del 20-40%; maggiore di quanto osservato nella popolazione generale.<sup>24</sup> La cessazione è tanto più frequente nelle primipare<sup>24</sup> e nelle donne con elevato titolo di studio: tra le donne con laurea o diploma di scuola media superiore il 71,6% smette di fumare rispetto al 35,8% delle donne con scolarità inferiore.<sup>43</sup>

Una revisione sistematica<sup>44</sup> relativa a 51 studi clinici randomizzati (20.931 donne) e sei studi randomizzati cluster (7.500 donne) evidenzia, con una metanalisi relativa a 48 studi, una significativa, seppur debole, riduzione della frequenza delle donne fumatrici in gravidanza (RR 0,94; IC 95% 0,93-0,95). Un effetto maggiore (RR 0,77; IC 95% 0,72-0,82) si evidenzia in due studi che prevedono anche un supporto sociale (nel complesso reclutate 1.155 donne).<sup>45 46</sup> Nella stessa revisione sistematica i 5 studi che analizzano l'effetto degli interventi sulla natimortalità non sono di dimensione sufficiente (complessivamente reclutano 5.525 donne) per poter valutarne l'efficacia. Gli studi clinici randomizzati pubblicati successivamente alla revisione sistematica non evidenziano una efficacia statisticamente significativa degli interventi atti a ridurre l'abitudine al fumo<sup>47-50</sup> salvo che in uno studio randomizzato (cluster), condotto in Nuova Zelanda, che prevede un intervento delle ostetriche con programmi di supporto tesi a ridurre il fumo e favorire l'allattamento al seno.<sup>51</sup>

Stante questi dati relativi all'efficacia degli interventi in gravidanza si deve tenere conto che una serie di interventi risultano efficaci, secondo le revisioni sistematiche della Cochrane Library, allorché rivolti alla popolazione generale (vedi tabella 12.4). Accanto a tali interventi risultano parzialmente efficaci, secondo la stessa fonte, misure rivolte alla comunità: programmi volti alla prevenzione in ambito scolastico,<sup>52</sup> strategie atte a ridurre la possibilità di fumare nei luoghi pubblici<sup>53</sup> e nelle sedi di lavoro,<sup>54</sup> e interventi che precedono un ruolo attivo dei farmacisti.<sup>55</sup> Questi interventi, sia quelli che comportano un approccio individuale che quelli di comunità, possono essere adottati in epoca pre-concezionale e, se non prevedono l'utilizzo

di farmaci, anche nel corso della gravidanza. Da segnalare la difficoltà a condurre uno studio randomizzato sull'efficacia in gravidanza di terapie sostitutive con nicotina per la scarsa adesione delle donne (24-49 donne ogni 1.000 contattate).<sup>56</sup>

Tabella 12.4  
**Efficacia degli interventi per la riduzione dell'abitudine al fumo**

Intervento	
Antidepressivi <sup>57</sup>	Bupropione (19 RCT; OR 2,06; IC95% 1,77-2,40) Nortriptalina (4 RCT; OR 2,79; IC95% 1,70-4,59) Porre attenzione agli effetti collaterali
Terapia sostitutiva con nicotina <sup>58</sup>	103 RCT; OR 1,77 (IC95% 1,66-1,88) La modalità più efficace risulta lo spray nasale (OR 2,35; IC 95% 1,63-3,38); relativamente meno efficace la gomma da masticare (OR 1,66; IC 95% 1,52-1,81). L'associazione con interventi di counseling non modifica la dimensione di effetto
Clonidina <sup>59</sup>	6 RCT; OR 1,89 (IC95% 1,30-1,74) Alta incidenza effetti collaterali dose-dipendente. Scarsa qualità degli RCT
Counseling comportamentale individuale <sup>60</sup>	21 RCT; OR 1,56 (IC95% 1,32-1,84) Non si evidenzia un effetto maggiore se l'intervento è intensivo rispetto a uno che preveda un breve trattamento
Terapia comportamentale di gruppo <sup>61</sup>	16 RCT; OR 2,17 (IC95% 1,37-3,45) Non vi è evidenza che la terapia di gruppo sia più efficace di un intervento di counseling individuale o altre forme di supporto
Consiglio medico di smettere <sup>62</sup>	17 RCT; OR 1,74 (IC95% 1,48-2,05) Sembra esservi un piccolo beneficio (marginale) se l'intervento è intensivo e prevede un follow-up

**Elementi per l'audit clinico dell'abitudine al fumo**

*Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio del fumo materno e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (numero sigarette e modalità assunzione, valutare anche l'esposizione passiva) e l'eventuale periodo in cui è avvenuta l'interruzione dell'esposizione
- prendere in considerazione:
  - la coesistenza di patologie correlate al fumo (distacco intempestivo di placenta, placenta praevia)
  - la coesistenza di altre patologie materne (forme ipertensive, ecc.)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina o nato di basso peso per età gestazionale

*Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine al fumo garantire interventi atti a facilitare l'interruzione dell'esposizione, anche passiva

## Assunzione di caffeina

I dati relativi all'associazione tra assunzione, nel corso della gravidanza, di bevande contenenti caffeina (caffè e, in minor misura, tè, cioccolato e cola)\* depongono per un aumentato rischio di aborti spontanei,<sup>63-64</sup> mentre i dati relativi all'associazione con ritardo di crescita intrauterina e basso peso per l'età gestazionale risultano contrastanti.<sup>65-68</sup>

La caffeina ingerita dalla madre è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, attraversa la placenta, e si distribuisce nei tessuti fetali (compreso il sistema nervoso centrale).<sup>69</sup> Si ipotizza che la caffeina possa agire sul benessere fetale attraverso due principali modalità:

- l'associato incremento delle catecolamine, che può determinare una vasocostrizione a livello della circolazione utero-placentare con conseguente ipossia neonatale;
- un effetto diretto della caffeina sul sistema cardiovascolare con conseguente tachicardia o altre aritmie fetali.

I principali risultati degli studi che hanno analizzato la relazione tra assunzione di caffè e natimortalità sono riportati nella tabella 12.5. Le donne che assumono caffè, se confrontate alle non consumatrici, tendono ad avere una maggiore età, minore scolarità, a essere più frequentemente consumatrici di alcol e sigarette;<sup>70-71</sup> tutti fattori che risultano indipendentemente associati a una maggiore natimortalità. Per questo motivo il calcolo degli odds ratio è stato aggiustato, nei diversi studi analizzati, per questi cofattori.

Confrontando i risultati degli studi si evidenzia che l'associazione tra elevato consumo di caffè e aumentato rischio di natimortalità (definita come decesso a partire dalle 28 settimane di età gestazionale), rilevata in due studi,<sup>70-72</sup> non viene confermata dal terzo.<sup>71</sup> Nello studio di coorte prospettico di Wisborg<sup>70</sup> si osserva un'associazione ai limiti della significatività statistica solo per un consumo di 8 o più tazze di caffè giornalieri (un'assunzione di caffeina stimata attorno agli 800 mg/die). Nello studio di Bech,<sup>71</sup> anch'esso prospettico e condotto sempre in Danimarca, si osserva una significatività statistica per elevati consumi (8 tazze) solo per le morti fetali registrate a meno di 28 settimane di età gestazionale (e per un consumo intermedio di 4-7 tazze per i decessi tra 20-27 settimane), mentre l'associazione non risulta significativa per un rischio di natimortalità a partire dalle 28 settimane. Per un'analisi dei limiti metodologici caratterizzano due<sup>70-72</sup> dei tre studi interessante è la revisione della letteratura effettuata da Matijasevich et al.<sup>69</sup>

L'associazione osservata sotto le 20 settimane può essere in parte spiegata con quella che gli autori definiscono «causalità rovesciata» (*reverse causation*); le donne a maggior rischio di aborto spontaneo soffrono con minore frequenza di nausea e quindi potrebbero ridurre in minor misura il consumo di caffè.<sup>71</sup> Tale ipotesi non può tuttavia spiegare l'associazione rilevata tra le 20 e le 27 settimane di gestazione, periodo nel quale la nausea non è sintomo comune.

Nell'interpretazione dei risultati si deve tenere conto di alcuni elementi che non sono stati presi in considerazione negli studi:

- la variabilità del contenuto di caffeina: dalle caratteristiche specifiche del prodotto (tipo di caffè, tostatura...) alla modalità di assunzione (preparazione del caffè, contenuto della tazza...);<sup>73</sup>

\* I dati medi di contenuto di caffeina sono: caffè espresso: 60-120 mg; caffè fatto con moka 35-50 ml: 60-120 mg; caffè americano 100 ml: 95-125 mg; tazza /lattina di tè: 20-30 mg; tazza di cioccolato: 10 mg; lattina di Cola normale, dietetica: 40 mg; bevanda con taurina e caffeina («energy drink»): 80 mg. La miscela «robusta» ha un contenuto di caffeina 2,5 volte più alto di una miscela arabica.

Tabella 12.5  
Associazione tra assunzione di caffeina e natimortalità

Autore	Tipo studio	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Little et al.1993 <sup>72</sup>	Studio caso-controllo attraverso questionario postale. Casi: 1.835 donne la cui gravidanza è esitata in nato morto; controlli: 2.832 donne con nato vivo. Importante la frequenza delle mancate risposte: 34,3% nei casi e 25,8% nei controlli. USA. Gli OR sono aggiustati per età, parità, razza, scolarità, indice di massa corporea, consumo di alcol e fumo materno.	OR (>5 tazze/die) 1,37 (IC 95% 1,03-1,83)	>28 sett. e.g.
Wisborg et al. 2003 <sup>70</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 18.478 gravide, utilizzando interviste tramite questionario entro le 16 settimane di gestazione. Importanti perdite nella fase di reclutamento (popolazione reclutabile 25.395 donne). Danimarca. Frequenza donne che assumono caffè: 57% (34% tra 1 e 3 tazze /die; 18% da 4 a 7; 5% ≥8). Tasso di natimortalità nelle donne consumatrici 4,8%; nelle non consumatrici 3,9%. Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato civile, scolarità, occupazione, indice di massa corporea, consumo di alcol e fumo materno.	OR (1-3 tazze/die) 0,6 (IC 95% 0,3-1,1) OR (4-7 tazze/die) 1,4 (IC 95% 0,8-2,5) OR (≥8 tazze/die) 2,2 (IC 95% 1,0-4,7)	>28 sett. e.g.
Bech et al. 2005 <sup>71</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 88.570 gravide, utilizzando intervista telefonica a 16 settimane di gestazione. Discrete perdite nella fase di reclutamento (popolazione reclutabile 101.032 donne). Danimarca. Frequenza donne che assumono caffè: 44,6% (31,4% tra 0,5 e 3 tazze /die; 9,7% da 4 a 7; 3,4% ≥8). Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato socio-occupazionale, indice di massa corporea, consumo di alcol e fumo materno. Nella colonna del rischio di natimortalità sono riportati solo gli OR significativi; l'associazione non risulta statisticamente significativa per i nati morti dopo le 28 settimane, indipendentemente dal tipo di esposizione.	<20 settimane OR (≥8 tazze/die) 1,48 (IC 95% 1,01-2,17) 20-27 settimane OR (4-7 tazze/die) 1,53 (IC 95% 1,00-2,32) OR (≥8 tazze/die) 2,29 (IC 95% 1,33-3,92)	

- l'esposizione alla caffeina non è associata solo al consumo di caffè, ma anche ad altre fonti che non vengono calcolate negli studi;
- vi sono altri composti chimici, oltre alla caffeina, contenuti nel caffè che potrebbero risultare fisiologicamente attivi.

In entrambi gli studi prospettici<sup>70,71</sup> la rilevazione riguardante il consumo di caffè è effettuata a 16 settimane di gestazione. La tesi degli autori<sup>71</sup> sugli scarsi cambiamenti che caratterizzano i consumi nelle diverse epoche della gravidanza non è confermata da altri studi.<sup>69</sup> Oltre ai cambiamenti che possono intervenire sul consumo di caffè o altre bevande contenenti caffeina, è necessario ricordare che il metabolismo della caffeina cambia alle diverse età gestazionali. L'emivita è stabile nel primo trimestre (2-4 ore), raddoppia a 17 settimane di età gestazionale (10 ore) per raggiungere valori fino a 18 ore a fine gravidanza.<sup>68</sup> Se si assume che non vi siano modifiche nella barriera emato-placentare, rispetto alla caffeina ci si potrebbe aspettare un maggior effetto sullo stato di salute fetale nel terzo trimestre rispetto ai precedenti, effetto non confermato dai dati a disposizione.

A fronte dell'ampia variazione interindividuale nel metabolismo della caffeina, in buona parte attribuibile alla diversa attività dell'enzima Citocromo P-4501A2, gli studi sono attualmente rivolti a indagare il polimorfismo genetico che caratterizza il metabolismo della caffeina per poter chiarire gli effetti della caffeina e dei suoi metaboliti sugli esiti perinatali.<sup>74,75</sup> Oltre a tale indirizzo si evidenzia la necessità di ampi studi di coorte in grado di meglio definire le esatte caratteristiche dell'esposizione.<sup>64,69</sup>

### **Interventi atti a ridurre l'esposizione alla caffeina**

Dai dati a disposizione non si evidenzia un effetto dose-risposta quanto piuttosto che un'elevata assunzione di caffeina potrebbe essere associata a un incremento del rischio di perdita fetale e, forse, di natimortalità. Le evidenze disponibili non sono tali da dimostrare un'associazione causale, tuttavia, secondo il principio di precauzione, si può operare per evitare che la donna in gravidanza assuma quantità elevate di caffeina.

---

#### **Elementi per l'audit clinico dell'assunzione di caffeina**

---

##### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio rappresentato dalla assunzione di caffeina e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (sulla base dei consumi cercare di stabilire una stima della quantità di caffeina assunta giornalmente) nonché i cambiamenti intervenuti nel corso della gravidanza
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina o nato di basso peso per età gestazionale

##### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine all'assunzione di caffeina facilitare una riduzione della quantità assunta nel caso la stessa sia elevata

---

## Assunzione di alcol

L'assunzione di alcol nel corso della gravidanza risulta significativamente associata a ritardo di crescita intrauterina<sup>76</sup> e l'elevato consumo a quello che viene definito lo spettro della sindrome feto-alcolica.<sup>77 78</sup>

Le possibili reti causali che associano il consumo di alcol a un aumentato rischio di perdita fetale comprendono l'aumentata produzione di prostaglandine (della serie E), la riduzione del flusso placentare, l'ipoglicemia.<sup>79</sup> Gli effetti dell'alcol sul feto non sono solo influenzati dalla quantità assunta, dall'epoca gestazionale e dalle modalità di esposizione (ad esempio, moderata cronica vs. grande bevuta), ma risentono di fattori quali l'età, lo stato di salute e nutrizionale della madre, la suscettibilità del feto e la contemporanea esposizione ad altre sostanze che possono influire sul benessere fetale.

L'associazione tra consumo di alcol e natimortalità è controversa: i diversi risultati sono sovente da ascrivere a limiti metodologici degli studi, in particolare per quanto riguarda la corretta valutazione dell'esposizione e il controllo dei possibili fattori confondenti. Per quanto riguarda quest'ultimo punto deve essere sottolineato che le donne che assumono una quantità più elevata di alcol hanno una maggiore età, una minore scolarità, sono più sovente multipare e presentano una maggior frequenza di fumatrici e di consumatrici di caffè; tutti fattori associati indipendentemente a un maggior rischio di natimortalità.<sup>79</sup>

Una revisione sistematica<sup>80</sup> sugli effetti dell'esposizione a bassi-moderati livelli di alcol in epoca prenatale sugli esiti della gravidanza ha individuato cinque studi, uno solo dei quali controllava i fattori confondenti e non era soggetto a un recall bias; tale studio non evidenzia un'associazione statisticamente significativa con il rischio di natimortalità.

Una revisione sistematica degli studi sugli effetti fetali da episodi di ubriacatura non evidenzia un'associazione significativa con il rischio di natimortalità.<sup>81</sup>

Un importante studio prospettico di coorte è stato condotto in Danimarca su una popolazione di 24.768 donne in gravidanza, nel periodo 1989-1996.<sup>4</sup> Il tasso di natimortalità complessiva (a partire dalle 28 settimane di gestazione) è pari al 4,7‰; la frequenza delle donne che assumono alcol in gravidanza è del 32,3% (il 22,9% consuma 1-2 drink/settimana, \* il 7,1% 3-4 drink/settimana e il 2,3% 5 o più drink/settimana). Nella tabella 12.6 sono riportati i dati relativi al rischio nelle 16.010 donne con 74 nati morti per le quali sono disponibili tutti i dati (per le variabili utilizzati nella regressione logistica). Il consumo di 5 o più drink/settimana determina un aumento di più di tre volte del tasso di natimortalità (se non vengono esclusi i dati mancanti l'OR è pari a 2,65; IC 95% 1,16-5,97). Nel gruppo di donne con questa modalità di consumo, se l'analisi è ristretta ai nati morti in cui si è evidenziata una disfunzione feto-placentare, si osserva un aumento del rischio (OR 7,92; IC 95% 2,80-22,40).

L'aumento del rischio non appare essere mediato dall'effetto dell'alcol sulla nascita pretermine o sul basso peso neonatale, né dalla presenza di malformazioni.

Non si evidenzia un effetto dose-risposta in quanto consumi inferiori ai 5 drink determinano un tasso di natimortalità sovrapponibile a quello delle donne non bevitrici. Va tuttavia sottolineato che gli autori hanno considerato in un'unica classe i consumi maggiori di 4 drink/settimana. Dai dati originali si può calcolare che l'odds ratio crudo passa da valori attorno a 2,5 per un consumo di 5-9 drink/settimana a un valore superiore a 5 per un consumo uguale o superiore ai 10 drink/settimana.

Nell'interpretazione dei dati è necessario tenere conto di alcuni elementi:

---

\* Per drink si intende: 1 bicchiere di vino o 1 bottiglia di birra o 1 superalcolico.

- La modalità di misura dell'esposizione utilizzata nella maggior parte degli studi (drink alla settimana o al mese) è alquanto approssimativa. Uno studio ha dimostrato l'inaccuratezza della misura drink/settimana rispetto a quanto rilevato attraverso un diario giornaliero, soprattutto allorché non si prendano in esame le «grandi bevitrice». <sup>82</sup> La modalità utilizzata non solo non definisce la reale dose assunta (vi è differenza tra un calice e un bicchiere da 200 ml), ma neppure le caratteristiche della bevanda (gradi alcolici).
- Modelli animali suggeriscono che sia il picco di concentrazione alcolica piuttosto che il valore medio dell'assunzione di alcol a determinare il danno fetale. <sup>83</sup> Se si vuole analizzare la relazione tra ingestione di alcol e natimortalità è necessario distinguere tra due possibili meccanismi patogenetici: l'uno mediato da fattori quale l'insufficienza utero-placentare, risultato di una possibile esposizione nel tempo agli effetti dell'alcol, l'altro da un insulto acuto al benessere fetale (massiva ingestione di alcol in un tempo assai breve). Mentre nel primo caso può risultare utile una rilevazione della quantità assunta in un determinato periodo, nel secondo sarebbe necessario rilevare la sequenza temporale tra evento (la grande bevuta) e possibile effetto. La rilevazione delle modalità con cui registrare gli episodi caratterizzati da elevato consumo di alcol pone nuovi problemi metodologici. <sup>84</sup>

I dati relativi alla dimensione dell'esposizione in Italia sono scarsi. In Italia secondo i dati dell'ISTAT<sup>85</sup> riportati nella tabella 12.7 il consumo di alcolici tra le donne in età fertile è elevato; la stessa fonte evidenzia che il consumo elevato (più di mezzo litro di vino al giorno) riguarda meno dell'1% dei soggetti. Uno studio trasversale condotto attraverso un'intervista semistrutturata su 122 gravide nella realtà romana evidenzia che il 62,1% delle donne consuma alcol nel periodo pre-concezionale e solo il 21,5% di queste riduce o cessa l'assunzione di alcol nel corso della gravidanza (l'11,7% di queste donne assume più di 7 drink/settimana). <sup>77</sup>

Lo studio dell'eventuale esposizione fetale all'alcol può avvalersi di metodi e strumenti messi a punto per la diagnosi dello spettro della sindrome feto alcolica, utilizzando sia questionari validati<sup>86</sup> che test effettuati sul meconio dosando gli etil-esteri degli acidi grassi (essi non passano la barriera placentare e costituiscono la misura dell'esposizione fetale all'alcol). <sup>87</sup>

Tabella 12.6

**Associazione tra quantità di alcol e natimortalità**

Drink/settimana	N. gravidanze	N. nati morti	OR crudo	OR aggiustato*
<1	10.725	43	1,0	1,0
1-2	3.757	16	OR 1,06 (IC 95% 0,60-1,89)	OR 1,12 (IC 95% 0,62-2,02)
3-4	1.161	9	OR 1,94 (IC 95% 0,94-4,00)	OR 1,83 (IC 95% 0,86-3,86)
≥5	367	6	OR 4,13 (IC 95% 1,75-9,76)	OR 3,65 (IC 95% 1,47-9,07)

\* L'odds ratio è aggiustato per età, stato civile, parità, scolarità, stato occupazionale, abitudine al fumo e assunzione di caffè da parte della madre.

Tabella 12.7  
Consumo di alcolici per classi di età (Italia, 2003)

Classe di età	Vino	Birra	Aperitivi	Liquori
18-19	19,9	34,6	31,5	22,2
20-24	30,5	40,4	35,7	22,1
25-34	37,4	42,2	30,8	19,7
35-44	43,9	44,4	22,8	16,3

### Interventi atti a ridurre l'esposizione all'alcol

L'analisi dell'efficacia degli interventi atti a ridurre, nella popolazione generale, l'esposizione all'alcol deve necessariamente differenziare i diversi obiettivi: dalla prevenzione di una non corretta assunzione al trattamento della dipendenza.

La valutazione dell'efficacia delle misure rivolte alla popolazione giovanile per garantire una corretta assunzione di bevande alcoliche risente della debolezza metodologica degli studi; stante questo limite alcuni approcci sembrano promettenti.<sup>88</sup>

Il trattamento di soggetti con problemi di dipendenza dall'alcol può avvalersi di trattamenti farmacologici di discreta efficacia (quali gli oppioidi antagonisti<sup>89</sup> o le benzodiazepine),<sup>90</sup> di terapie di gruppo quali quelle proposte da gruppi di alcolisti anonimi (efficacia non dimostrata)<sup>91</sup> e di interventi di counselling comportamentale nell'ambito delle cure primarie. Rispetto a quest'ultimo intervento una revisione sistematica<sup>92</sup> evidenzia un'efficacia di interventi che prevedono brevi sedute (dai 5 ai 15 minuti) in cui il professionista fornisce alcuni consigli atti a evitare un'assunzione non corretta di alcol. L'efficacia è dimostrata in particolare per gli interventi che prevedono più contatti tra professionista e paziente e persiste per 6-12 mesi. Sulla base di tali risultati la US Preventive Service Task Force raccomanda lo screening e il counselling comportamentale nell'ambito delle cure primarie e, sebbene non vi siano studi specifici, estende tale raccomandazione anche alle donne in gravidanza.<sup>93</sup> È stato definito un protocollo per condurre una revisione sistematica, nell'ambito della Cochrane Library, con l'obiettivo di valutare l'efficacia di interventi psicologici o educazionali per ridurre il consumo

### Elementi per l'audit clinico dell'esposizione all'alcol

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio rappresentato dalla assunzione di alcol e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (in particolare differenziando consumo giornaliero e assunzioni acute di grandi quantità) nonché i cambiamenti intervenuti nel corso della gravidanza. Per le assunzioni di grandi quantità indagare il rapporto temporale con l'evento
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina nonché la presenza di segni dismorfici suggestivi di sindrome feto-alcolica
  - eventuale analisi del meconio (etil-esteri acidi grassi)

#### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine all'assunzione di alcol facilitare una riduzione della quantità assunta nel caso la stessa sia elevata



di alcol nelle donne gravide o in quelle che programmano una gravidanza.<sup>94</sup> Una revisione sistematica relativa alle visite domiciliari nel corso della gravidanza relativa a 709 donne con problemi di dipendenza da alcol o droghe non evidenzia un'efficacia di tale tipo di supporto nel ridurre l'esposizione all'alcol (OR 1,08; IC 95% 0,83-1,41).<sup>95</sup>

## *Inquinanti ambientali*

Una revisione sistematica di tre studi (ecologici o di serie temporali) sostiene che non vi sono sufficienti prove di efficacia per sostenere un'associazione causale tra *inquinanti atmosferici* (air pollution) e aumentato rischio di natimortalità (dopo le 28 settimane di gestazione).<sup>96</sup>

Tra i prodotti della disinfezione delle acque (esempio la clorazione) l'esposizione a elevati livelli di *trialometani* e di acido alo-acetico è stata associata a ritardo di crescita intrauterina<sup>97,98</sup> e a un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,11; IC 95% 1,00-1,23).<sup>99</sup> Le difficoltà metodologiche relative all'evidenziazione di un nesso di causalità richiedono ulteriori studi.

È segnalato che l'assunzione di acque contenenti alte concentrazioni di arsenico determina un aumento del rischio di natimortalità: uno studio condotto in India (ove la concentrazione di arsenico raggiunge i 200 mg/l rispetto ai 10 mg/l raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) evidenzia un OR pari a 6,07 (IC 95% 1,54-24,0).<sup>100</sup>

L'esposizione paterna a radiazioni ionizzanti (lavoratori presso una centrale nucleare) determinerebbe un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,24; IC 95% 1,04-1,45);<sup>101</sup> le conclusioni sono sottoposte a una serrata critica metodologica da altri autori.<sup>102</sup>

La residenza in prossimità di inceneritori determinerebbe un aumentato rischio di natimortalità di modesta entità (OR 1,04; IC 95% 1,01-1,07).<sup>103</sup> La residenza in prossimità di siti contenenti pesticidi determinerebbe un aumento del rischio di morte fetale (OR 1,04; IC 95% 1,01-1,07).<sup>104</sup> Le difficoltà metodologiche che caratterizzano gli studi in questo ambito rendono necessario lo sviluppo della ricerca.

*I fattori di rischio presi in esame nei paragrafi che seguono non sono modificabili, per questo motivo l'analisi è limitata a fornire la forza dell'associazione.*

## *Età dei genitori*

Si osserva un'ampia concordanza tra gli studi di popolazione nel definire l'*età avanzata materna* un fattore di rischio per la natimortalità. Una revisione sistematica ha selezionato 31 studi di coorte e 6 studi caso-controllo: l'aumentata età materna è associata a un aumentato rischio di natimortalità (il rischio relativo è compreso in un range 1,20-4,53).<sup>105</sup>

Un'età materna compresa tra i 35 e i 39 anni determina un rischio di natimortalità con valori di odds ratio compresi tra 1,28 e 2,39, mentre un'età uguale o maggiore a 40 anni un odds ratio quasi sempre superiore a 2.<sup>106</sup> L'età avanzata sembra in particolare aumentare il rischio di natimortalità «non spiegata» nelle gravidanze a termine.<sup>107</sup> In uno studio australiano si evidenzia una riduzione del rischio relativo, per madri di età superiore ai 40 anni, se si confrontano i periodi 1984-1993 (RR uguale a 2,6) e gli anni 1994-2003 (RR di 1,9).<sup>108</sup>

Nell'analisi dei risultati dei diversi studi è necessario tenere conto che un'età avanzata è associata a una maggiore frequenza di alcune patologie materne quali: gravidanza plurima, diabete, ipertensione, distacco intempestivo di placenta, nonché al ritardo di crescita intraute-

rina e alla presenza di anomalie congenite.<sup>109</sup> L'associazione tra età materna avanzata e aumentato rischio di natimortalità è confermata anche dopo il controllo, attraverso la regressione logistica, per i fattori sopracitati.<sup>110</sup>

La diminuita incidenza delle anomalie congenite, osservata negli ultimi anni parallelamente allo sviluppo della diagnosi prenatale e della possibilità di interrompere la gravidanza, ha determinato un cambiamento nelle caratteristiche dell'associazione tra età materna e rischio di natimortalità. In uno studio di popolazione retrospettivo, condotto in Canada, la forza dell'associazione tra età avanzata ( $\geq 35$  aa.) e malformazioni congenite letali quale causa di perdita fetale (peso fetale  $\geq 500$  g) si riduce, passando da un OR 3,2 (IC 95% 1,5-6,5) osservato nel periodo 1961-1974 a un OR 2,2 (IC 95% 1,3-3,8) negli anni 1978-1995.<sup>111</sup> Tale dato determina, indirettamente, un maggiore ruolo dell'età materna avanzata quale fattore di rischio della «morte fetale non spiegata»; l'età  $\geq 40$  anni è indipendentemente associata a un aumentato rischio di morte fetale non spiegata (OR 3,69; IC 95% 1,28-10,58).<sup>112</sup>

Meno studiato è il ruolo svolto dall'età paterna; uno studio di coorte, condotto in Danimarca su una popolazione di 23.821 gravide, evidenzia che se l'età paterna è uguale o superiore ai 50 anni il rischio di natimortalità è aumentato, anche se l'incremento non raggiunge la significatività statistica (OR 1,88; IC 95% 0,93-3,82);<sup>113</sup> uno studio italiano, condotto su dati ISTAT, conferma aumenti del rischio assai modesti.<sup>114</sup>

Relativamente basso è il numero di studi che analizza il rischio di natimortalità nelle madri molto giovani. Uno studio retrospettivo di popolazione, condotto negli USA, evidenzia che donne di età uguale o inferiore ai 19 anni presentano (rispetto alla fascia 20-34 anni) un modesto aumento del rischio di natimortalità (OR 1,11; IC 95% 1,08-1,14), dato che conferma quello di uno studio di popolazione condotto in Svezia.<sup>115</sup> I possibili fattori che spiegano l'associazione sono ascrivibili al disagio socioeconomico che sovente caratterizza tale popolazione, a un'aumentata incidenza di infezioni intrauterine nonché alla teoria che ipotizza che l'apporto nutrizionale necessario alla crescita materna andrebbe a sfavorire quella fetale.<sup>105</sup> Allorché si analizzano i dati relativi alle madri molto giovani è necessario tenere conto che in Italia tale evento è meno frequente che in altri Paesi e presenta caratteristiche in cui minor peso hanno i fattori di rischio associati a tale condizione.

### **Interventi atti a ridurre il rischio di natimortalità in madri con età avanzata**

Uno studio ha confrontato diverse strategie atte a ridurre l'incidenza di morti fetali «non spiegate» in donne di età uguale o superiore ai 35 anni; l'effettuazione di test relativi al benessere fetale a partire dalle 37 settimane potrebbe determinare una riduzione del rischio di natimortalità, delle induzioni del parto e dei tagli cesarei rispetto a una strategia che preveda l'induzione a 41 settimane.<sup>116</sup> Gli stessi autori suggeriscono che per una corretta valutazione del rapporto costi-benefici sarebbe necessario uno studio clinico randomizzato il cui disegno è proposto in uno studio statunitense.<sup>117</sup>

### *Disuguaglianze sociali*

Lo studio della relazione tra disuguaglianza ed esiti di salute è complesso sia per quanto riguarda l'identificazione degli indicatori che per l'analisi della plausibilità delle reti causali.<sup>118 119</sup>

La relazione tra una condizione di svantaggio sociale ed esiti avversi della gravidanza, quali nascita pretermine e basso peso per l'età gestazionale, persiste e in alcuni casi aumenta, nei Paesi industrializzati, anche negli anni più recenti.<sup>120 121</sup>

L'associazione tra condizioni di svantaggio socioeconomico e natimortalità è stata analizzata in uno studio caso-controllo condotto sui dati del Registro Nascite in Svezia.<sup>122</sup> Le donne appartenenti alla categoria più svantaggiata (operaie non specializzate) hanno un maggior rischio che la propria gravidanza esiti in un nato morto rispetto alle donne dirigenti (OR 2,2; IC 95% 1,3-3,7); si osserva un effetto dose-risposta (la riduzione dello svantaggio sociale comporta progressivamente una minor incidenza della natimortalità). La dimensione del rischio resta pressoché invariata allorché si opera un aggiustamento relativamente alle cure prenatali, alla storia riproduttiva, alle malattie materne e alle patologie insorte in gravidanza. In uno studio osservazionale condotto nel Galles si osserva un'associazione significativa tra natimortalità e mortalità infantile (considerate congiuntamente) e svantaggio sociale (RR 1,53; IC 95% 1,35-1,74).<sup>123</sup> È interessante rilevare come la mortalità neonatale precoce e i decessi registrati in-trapartum non siano significativamente associati allo svantaggio sociale mentre lo siano la natimortalità (dopo le 24 settimane) e la morte improvvisa (SIDS).

### *Etnia e razza*

Il rischio di natimortalità risulta significativamente associato alla razza nera rispetto a quella bianca sia per i nati singoli (OR 2,9; IC 95% 2,8-3,0) che per i gemelli (OR 1,3; IC 95% 1,2-1,4); l'associazione non risulta statisticamente significativa nelle gravidanze trigemellari.<sup>124</sup> Questi risultati confermano quelli di precedenti studi, relativi ai nati singoli, che stimavano un aumento del rischio per valori compresi tra 1,6 e 2,4. Si osserva un rischio aumentato anche nelle coppie interrazziali, in particolare per quelle in cui la madre è di razza nera e il padre di razza bianca.<sup>125</sup> La razza aumenta il rischio di ricorrenza della natimortalità.<sup>126</sup> Uno studio retrospettivo condotto in Olanda evidenzia che le minoranze etniche, se si escludono quella asiatica e quella di donne provenienti dal Nord Europa, presentano un aumentato rischio di natimortalità (in particolare le donne di razza nera, che presentano un rischio pari a 2).<sup>127</sup>

### *Intervallo tra le gravidanze*

L'intervallo tra le gravidanze è associato ad alcune caratteristiche materne nonché a eventuali esiti avversi della storia ostetrica. Intervalli brevi sono comuni in caso di una precedente gravidanza esitata in nato morto o decesso in epoca neonatale (viene anche a mancare l'effetto dell'allattamento sull'ovulazione). Se si tiene conto, attraverso l'aggiustamento del rischio, dell'esito della precedente gravidanza un intervallo uguale o inferiore ai 3-6 mesi non risulta statisticamente associato a un aumentato rischio di natimortalità.<sup>128 129</sup>

Viceversa un intervallo tra le gravidanze superiore ai 72 mesi è associato, in termini statisticamente significativi, a un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,5; IC 95% 1,1-2,1).<sup>128</sup>

### *Precedente storia ostetrica*

La storia di una precedente gravidanza esitata in un nato pretermine e/o di basso peso per l'età gestazionale determina un aumentato rischio, statisticamente significativo, che la successiva gravidanza esiti in un nato morto. Uno studio condotto sui dati del Registro Nascite svedese evidenzia che se l'esito della precedente gravidanza è:<sup>130</sup>

- un nato a termine di basso peso per l'età gestazionale, il rischio di natimortalità è circa doppio (OR 2,1; IC 95% 1,6-2,8);
- un nato pretermine (32-36 settimane di età gestazionale) di basso peso per l'età gestazionale, il rischio di natimortalità è più che triplicato (OR 3,4; IC 95% 2,1-5,6);
- un nato grave pretermine (< 32 settimane di età gestazionale) di basso peso per l'età gestazionale, il rischio di natimortalità è quintuplicato (OR 5,0; IC 95% 2,5-9,8).

Risultati analoghi si osservano in uno studio retrospettivo condotto negli USA (Missouri).<sup>131</sup>

Nel caso la precedente gravidanza sia esitata in un nato morto, il rischio di ricorrenza presenta valori di odds ratio compresi tra 1,2<sup>132</sup> e 5.<sup>133</sup>

Dati controversi caratterizzano l'associazione tra pregresso parto cesareo e rischio di natimortalità nella gravidanza successiva. Uno studio condotto in Scozia, nell'ambito di un Registro, evidenzia che un pregresso cesareo determina un aumento rischio di natimortalità («non spiegata»), a partire dalle 34 settimane di gestazione (OR 2,23; IC 95% 1,48-3,36).<sup>134</sup> Analoghi risultati:

- in uno studio condotto nel Regno Unito, a fronte di un rischio (aggiustato) non statisticamente significativo se si analizzano tutti i cesarei (OR 1,58; IC 95% 0,95-2,63), si raggiunge la significatività statistica nel sottogruppo della natimortalità «non spiegata» (OR 2,08; IC 95% 1,0-4,31);<sup>135</sup>
- in uno studio condotto in Australia il rischio nella popolazione generale è statisticamente significativo (OR 1,56; IC 95% 1,04-2,32) e ancor più nel gruppo dei decessi «non spiegati» (OR 2,34; IC 95% 1,26-4,37).<sup>136</sup>

Uno studio di popolazione, condotto negli USA, non conferma tale associazione.<sup>137</sup> La diversità dei risultati può, almeno in parte, essere ascrivibile alla difficoltà di descrivere il motivo per cui è stato effettuato il cesareo e l'eventuale persistenza del fattore di rischio nella successiva gravidanza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cnattingius S, Stephansson O. The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26: 25-30.
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. ISTAT. Natalità e fecondità della popolazione residente: caratteristiche e tendenze recenti. Anno 2004. <http://www.istat.it>.
5. ISTAT. I fumatori in Italia dicembre 2004-marzo 2005. <http://www.istat.it>.
6. ISTAT. Indagine multiscopo sulle famiglie «Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari» – anni 1999-2000. Il percorso della maternità: gravidanza, parto e allattamento al seno. <http://www.istat.it>.
7. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147-52.
8. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 463-9.
9. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2005; 112: 403-8.
10. Cedergrén MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219-24.
11. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, et al. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 250-9.
12. Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 223-8.
13. Maasilta P, Bachour A, Teramo K et al. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001; 120: 1448-54.
14. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, et al. Restricted fetal growth in

- sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-7.
15. Taffel SM. Maternal weight gain and the outcome of pregnancy. *Vital Health Stat* 1986; 21 (44): 1-25.
  16. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005; 29: 1153-67.
  17. Curioni CC, Lourenco PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes* 2005; 29: 1168-74.
  18. Arterburn D, DeLaet D, Flum D. Obesity. *Clin Evid* 2005; 13: 707-25.
  19. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-182.
  20. ACOG Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 671-5.
  21. ACOG Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. Number 319, October 2005. The role of obstetrician-gynecologist in the assessment and management of obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 895-9.
  22. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: S125-40.
  23. Rebagliato M. Validation of self reported smoking. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 163-4.
  24. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 622-8.
  25. Kallen K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J Public Health* 2001; 11: 329-33.
  26. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, et al. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 322-7.
  27. Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *Semin Perinatol* 2002; 26: 286-95.
  28. Kleinman JC, Pierre MB Jr, Madans JH, et al. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 274-82.
  29. Hogberg L, Cnattingius S. The influence of maternal smoking habitus on the risk of subsequent stillbirth: is there a causal relation? *BJOG* 2007; 114: 699-704.
  30. Salihu HM, Sharma PP, Getahun D, et al. Prenatal tobacco use and risk of stillbirth: a case-control and bidirectional case-crossover study. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 159-66.
  31. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332-7.
  32. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107: 1410-6.
  33. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 290-7.
  34. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282: 1646-51.
  35. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 785-92.
  36. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002; 287: 195-202.
  37. Froen JF, Arnestad M, Frey K, et al. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.
  38. Lavezzi AM, Ottaviani G, Matturri L. Adverse effects of prenatal tobacco smoke exposure on biological parameters of the developing brainstem. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 601-7.
  39. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
  40. Donatelle RJ, Prows SL, Champeau D, Hudson D. Randomised controlled trial using social support and financial incentives for high risk pregnant smokers: significant other supporter (SOS) program. *Tob Control* 2000; 9: 67-9.
  41. Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA* 1984; 251: 911-5.
  42. Campbell E, Walsh RA, Sanson-Fisher R, et al. A group randomised trial of two methods for disseminating a smoking cessation programme to public antenatal clinics: effects on patient outcomes. *Tob Control* 2006; 15: 97-102.
  43. Tappin DM, Lumsden MA, Gilmour WH, et al. Randomised controlled trial of home based motivational interviewing by midwives to help pregnant smokers quit or cut down. *BMJ* 2005; 331: 373-7.
  44. Hotham ED, Gilbert AL, Atkinson ER. Case studies of three pregnant smokers and their use of nicotine replacement therapy. *Midwifery* 2005; 21: 224-32.
  45. Wiggins M, Oakley A, Roberts I, et al. The Social Support and Family Health Study: a randomised controlled trial and economic evaluation of two alternative forms of postnatal support for mothers living in disadvantaged inner-city areas. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-120.
  46. McLeod D, Pullon S, Benn C, et al. Can support and education for smoking cessation and reduction be provided effectively by midwives within primary

- maternity care? *Midwifery* 2004; 20: 37-50.
47. Thomas R, Perera R. School-based programmes for preventing smoking. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
  48. Serra C, Cabezas C, Bonfill X, Pladevall-Vila M. Interventions for preventing tobacco smoking in public places. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3.
  49. Moher M, Hey K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
  50. Sinclair HK, Bond CM, Stead LF. Community pharmacy personnel interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
  51. Coleman T, Antoniuk M, Britton J, et al. Recruiting pregnant smokers for a placebo-randomised controlled trial of nicotine replacement therapy. *BMC Health Serv Res* 2004; 4: 29.
  52. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
  53. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
  54. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
  55. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
  56. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
  57. Lancaster T, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
  58. Cnattingius, LB, Signorello G, Anneren B, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1839-45.
  59. Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004; 15: 229-39.
  60. Cook DG, Peacock JL, Feyerabend C, et al. Relation of caffeine intake and blood caffeine concentrations during pregnancy to fetal growth: prospective population based study. *BMJ* 1996; 313: 1358-62.
  61. Clausson F, Granath A, Ekblom A, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 429-36.
  62. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 456-66.
  63. Grosso LM, Triche EW, Belanger K, et al. Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1035-41.
  64. Matijasevich A, Santos IS, Barros FC. Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality? A literature review. *Cad Saude Publica* 2005; 21: 1676-84.
  65. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, et al. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *BMJ* 2003; 326: 420-3.
  66. Bech BH, Nohr EA, Vaeth M, et al. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 983-90.
  67. Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1177-89.
  68. Bracken MB, Triche E, Grosso L, et al. Heterogeneity in assessing self-reports of caffeine exposure: implications for studies of health effects. *Epidemiology* 2002; 13: 165-71.
  69. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 460-6.
  70. Bech BH, Autrup H, Nohr EA et al. Stillbirth and slow metabolizers of caffeine: comparison by genotypes. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 948-53.
  71. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol* 2005; 25: 631-7.
  72. Fiorentino D, Coriale G, Spagnolo PA, et al. Fetal alcohol syndrome disorders: experience on the field. The Lazio study preliminary report. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42: 53-7.
  73. Calhoun F, Attilia ML, Spagnolo PA, et al. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and the study of fetal alcohol spectrum disorders. The International Consortium. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42 (1): 4-7.
  74. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 305-12.
  75. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007; 114: 243-52.
  76. Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 1069-73.
  77. Kesmodel U, Olsen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 738-45.
  78. Zajac CS, Abel EL. Animal models of prenatal alcohol exposure. *Int J Epidemiol* 1992; 21: S24-32.
  79. Kesmodel U, Frydenberg M. Binge drinking during pregnancy – is it possible to obtain valid information on a weekly basis? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 803-8.
  80. ISTAT Indagine multiscopo sulle famiglie «Aspetti della vita quotidiana» Stili di vita e condizioni di salute Anno 2003. <http://www.istat.it>.
  81. Gareri J, Chan D, Klein J, Koren G. Motherisk Team. Screening for fetal alcohol spectrum disorder. *Can Fam Physician* 2005; 51: 33-4.
  82. Gareri J, Klein J, Koren G. Drugs of

- abuse testing in meconium. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 101-11.
83. Foxcroft DR, Ireland D, Lowe G, Breen R. Primary prevention for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3.
  84. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1.
  85. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
  86. Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
  87. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, et al. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S Preventive Service Task Force. <http://www.preventiveservices.ahrq.gov>.
  88. U.S. Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 554-6.
  89. Stade B, Bailey C, Dzendoletas D, Sgro M. Psychological and/or educational interventions for reducing prenatal alcohol consumption in pregnant women and women planning pregnancy. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
  90. Doggett C, Burrett S, Osborn DA. Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
  91. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, et al. Does particulate air pollution contribute to infant death? A systematic review. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1365-71.
  92. Lewis C, Suffet IH, Ritz B. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 38-47.
  93. Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. Effect of trihalomethane exposure on fetal development. *Occup Environ Med* 2003; 60: 173-80.
  94. Toledano MB, Nieuwenhuijsen MJ, Best N, et al. Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 225-32.
  95. von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 662-9.
  96. Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, Aitkin M, Craft AW. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 1999; 354: 1407-14.
  97. Abrahamson S, Tawn EJ. Risk of stillbirth in offspring of men exposed to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2001; 21: 133-44.
  98. Dummer TJ, Dickinson HO, Parker L. Adverse pregnancy outcomes around incinerators and crematoriums in Cumbria, north west England, 1956-93. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 456-6.
  99. Mueller BA, Kuehn CM, Shapiro Mendoza CK, Tomashek KM. Fetal deaths and proximity to hazardous waste sites in Washington State. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 776-80.
  100. Huang L, Sauve R, Birkett N, et al. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 2008; 178: 165-72.
  101. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 840-5.
  102. O'Leary CM, Bower C, Knuiman M, Stanley FJ. Changing risk of stillbirth and neonatal mortality associated with maternal age in Western Australia 1984-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 541-9.
  103. Heffner LJ. Advanced maternal age – how old is too old? *N Engl J Med* 2004; 351: 1927-9.
  104. Fretts RC, Schmittiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-7.
  105. Fretts RC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 40-5.
  106. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 215-21.
  107. Nybo Andersen AM, Hansen KD, Andersen PK, Davey Smith G. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1214-22.
  108. Astolfi P, De Pasquale A, Zonta LA. Late paternity and stillbirth risk. *Hum Reprod* 2004; 19: 2497-501.
  109. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-12.
  110. Fretts RC, Elkin EB, Myers ER, Heffner LJ. Should older women have antepartum testing to prevent unexplained stillbirth? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 56-64.
  111. Hankins GD, Longo M. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006; 30: 20-3.
  112. Costa G, Spadea T, Cardano M, eds. *Disuguaglianze di salute in Italia*. *Epidemiol Prev* 2004; suppl 3: 1-161.
  113. Mayer SE, Sarin A. Some mechanisms linking economic inequality and infant mortality. *Soc Sci Med* 2005; 60: 439-55.
  114. Fairley L, Leyland AH. Social class inequalities in perinatal outcomes: Scotland 1980-2000. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 31-6.
  115. Gnani R, Costa G. Pregnancy outcome, infant mortality and mother's education in Piedmont from 1980 to 1995. *Epidemiol Prev* 2002; 26: 225-33.
  116. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in

- Sweden. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1296-301.
117. Guildea ZE, Fone DL, Dunstan FD, Sibert JR, Cartlidge PH. Social deprivation and the causes of stillbirth and infant mortality. *Arch Dis Child* 2001; 84: 307-10.
  118. Salihi HM, Kinniburgh BA, Aliyu MH, et al. Racial disparity in stillbirth among singleton, twin, and triplet gestations in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 734-40.
  119. Getahun D, Ananth CV, Selvam N, Demissie K. Adverse perinatal outcomes among interracial couples in the United States. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 81-8.
  120. Sharma PP, Salihi HM, Oyelese Y, et al. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 391-7.
  121. van Enk A, Buitendijk SE, van der Pal KM et al. Perinatal death in ethnic minorities in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52: 735-9
  122. Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. The influence of interpregnancy interval on the subsequent risk of stillbirth and early neonatal death. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 101-8.
  123. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 313.
  124. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004; 350: 777-85.
  125. Salihi HM, Sharma PP, Aliyu MH et al. Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero? *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 851-6.
  126. Black M, Shetty A, Bhattacharya S. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy. *BJOG* 2008; 115: 269-74.
  127. Sharma PP, Salihi HM, Oyelese Y, et al. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 391-7.
  128. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Caesarean section and risk of unexplained stillbirth in subsequent pregnancy. *Lancet* 2003; 362: 1779-84.
  129. Gray R, Quigley MA, Hockley C, et al. Caesarean delivery and risk of stillbirth in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study in an English population. *BJOG* 2007; 114: 264-70.
  130. Kennare R, Tucker G, Heard A, Chan A. Risks of adverse outcomes in the next birth after a first caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 270-6.
  131. Bahtiyar MO, Julien S, Robinson JN, et al. Prior cesarean delivery is not associated with an increased risk of stillbirth in a subsequent pregnancy: Analysis of U.S. perinatal mortality data, 1995-1997. *Am J Obstet Gynecol* 2006.