

Caleidoscopio

Italiano



Fabio Parazzini

L'epidemiologia della patologia ostetrica

*Unità di Epidemiologia,
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",
Milano*

92

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

 **MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1995

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI



INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono e fax) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2) Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie e le diapositive in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con una lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cento copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

*Dott. Sergio Rassa
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari*

Editoriale

Veramente interessante la lettura di questa monografia e senza dubbio istruttivo vedere con poche cifre i notevoli progressi fatti in un campo così rilevante quale è quello della patologia ostetrica.

Passare da una mortalità perinatale di 46.2 per mille nati del 1955 al 10.1 nel 1990 è un dato che non può colpire anche perché non si tratta di un dato isolato. Contemporaneamente infatti si ha il passaggio della natimortalità dal 28.3 al 5.3 per mille nati, della mortalità infantile dal 51.0 al 7.8 per mille nati vivi e della mortalità materna da 111.3 a 5.5 per centomila nati dal 1955 al 1989.

Questo ha il significato di una importante e tangibile crescita delle condizioni generali e della assistenza sanitaria nel nostro paese ed il dottor Parazzini ci guida con una profonda competenza in questo e negli altri aspetti legati alla patologia ostetrica rendendo la lettura sempre affascinante ricca di informazioni che dovrebbero far riflettere non solo sui risultati raggiunti, sicuramente ottimi, ma anche sugli ampi margini di miglioramento che tuttora esistono sia rispetto ad altre nazioni ma anche all'interno del nostro Paese tra il Nord ed il Sud.

I risultati ottenuti non vanno visti comunque solo come una crescita delle conoscenze e delle tecnologie nel settore ma anche come il risultato di una politica sanitaria "orientata" anche economicamente alla riduzione delle barriere economiche. Si spiega così la discrepanza, in negativo, che hanno ad esempio gli Stati Uniti rispetto ai Paesi dell'Europa Occidentale sottolineata in studi recenti dove è possibile rilevare le differenze marcate su come la terapia perinatale venga finanziata, supportata da personale sanitario e non sanitario e garantita dalle strutture sia pubbliche che private.

Ci fa piacere ripercorrere, come consueto, alcune delle tappe più significative dell'Autore, della Scuola del Prof. La Vecchia che già abbiamo avuto modo di apprezzare.

Dopo aver conseguito il Diploma di "Specialista in ricerche farmacologiche" è stato borsista e poi ricercatore presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. È stato Travel Fellow presso la "Environmental Study Section" del National Cancer Institute, Bethesda. Attualmente è Capo dell'Unità di Epidemiologia Analitica del Laboratorio di Epidemiologia Generale presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri". È inoltre assistente universitario presso la I Cattedra di Clinica Ostetrica e Ginecologica, all'Università di Milano.

Sue principali aree di interesse sono l'Epidemiologia ostetrica e ginecologica; la carcinogenesi dei tumori della mammella, dell'apparato genitale femminile e del trofoblasto; il disegno, l'organizzazione e il monitoraggio di studi clinici controllati volti a valutare l'efficienza di singoli farmaci o di interventi nella patologia della gravidanza negli insuccessi riproduttivi, e nella patologia ginecologica benigna e maligna.

Numerosi i contributi originali, dallo studio Epidemiologico sul rischio attribuito all'impiego dei contraccettivi orali alla ricerca Epidemiologica sulla patologia trofoblastica gestazionale, a quello sulla sorveglianza caso-controllo sull'associazione tra uso di contraccettivi orali e rischio di tumori della mammella, del tratto genitale femminile e del fegato. Altro lavoro notevole quello dedicato alla sorveglianza caso-controllo sui fattori di rischio per la patologia ostetrica e analisi degli andamenti temporali e geografici della mortalità perinatale e della patologia in gravidanza in Italia. E' responsabile inoltre di numerosi progetti di ricerca sulla epidemiologia delle malattie a trasmissione sessuale.

Ancora una volta pensiamo di aver accolto per i nostri lettori un ricercatore di notevole spessore scientifico.

Sergio Rassu

1. La mortalità materno infantile in Italia dagli anni '50 ad oggi

Nel 1846 il dottor Ignac Fulop Semmelweis è un giovane assistente ostetrico all'Allgemeines Kraukenhaus, l'ospedale di Vienna. A quei tempi la febbre puerperale mieteva migliaia di vite: quasi una donna su venti moriva dopo il parto. Ma all'ospedale del dottor Semmelweis le cose vanno ancora peggio: la probabilità di morire di parto è due volte maggiore per le donne ricoverate nella Prima Clinica Ostetrica che nella Seconda. Eppure le due Cliniche sono divise solo da un muro e si usano gli stessi metodi di assistenza. Ma c'è una differenza: nella I Clinica studiano i nuovi medici, che spesso visitano le partorienti dopo essere stati in sala anatomica a contatto con i cadaveri od in sala operatoria. Nella seconda invece vengono formate le giovani ostetriche, che hanno solo il compito di assistere la madre ed il bambino.

Questa osservazione fatta dal dottor Semmelweis è alla base di una delle principali scoperte della medicina. Era il medico la "causa" della infezione puerperale, contagiando la donna con germi con cui era entrato in contatto nelle autopsie o nel visitare altri ammalati. La semplice diffusione dell'abitudine alla disinfezione delle mani da parte del medico ridusse di più di dieci volte la mortalità materna nella Prima Clinica Ostetrica di Vienna ed in tutte le altre cliniche della metà dell'Ottocento.

La scoperta del dottor Semmelweis è stata probabilmente il primo grande successo della medicina materno-infantile, un successo basato sulla applicazione di una semplice misura preventiva. Da allora c'è stata una continua "spettacolare" diminuzione della mortalità materno-infantile, che rappresenta senza dubbio uno dei principali successi della medicina preventiva e la principale "caratteristica" della epidemiologia ostetrica. Questo fenomeno, comune a tutte le nazioni, è stato molto marcato anche in Italia, in particolare dopo la seconda guerra mondiale (Parazzini et al., 1986c).

In Italia tutti i nati dopo la 28^a settimana di gestazione vengono registrati attraverso la scheda di nascita ISTAT. E' così possibile analizzare l'andamento delle mortalità perinatale ed infantile (e della mortalità materna attraverso la scheda di morte), dalla metà degli anni '50 ad oggi. Rivediamo all'inizio di questo testo sulla epidemiologia delle patologie ostetriche i principali andamenti della mortalità perinatale, infantile e materna. Una pubblicazione più tecnica ed estesa dei risultati è disponibile (Parazzini et al., 1986c; Parazzini et al., 1990a).

La mortalità perinatale ed infantile

Gli andamenti temporali

Natimortalità e mortalità perinatale

La mortalità perinatale (si veda la Tab. 1.a per la definizione) ha mostrato una diminuzione netta e costante nel tempo, passando da 46.2 per mille nati nel 1955 a 10.1

per mille nati nel 1990 (Fig. 1.a) e la natimortalità è a sua volta diminuita da 28.3 a 5.3 per mille nati nel 1955 e nel 1990 rispettivamente (Fig. 1.b). Il rapporto tra mortalità al nord e al sud è rimasto pressochè invariato per i tassi di mortalità perinatale (intorno a 0.7), mentre le regioni centrali che avevano valori intermedi fino ai tardi anni sessanta si sono successivamente allineate ai tassi del nord.

Riguardo alle specifiche situazioni regionali, le diminuzioni maggiori nella mortalità perinatale si sono osservate principalmente nell'insieme delle regioni di piccole dimensioni (Valle d'Aosta, Trentino Alto Adige, Umbria, Molise, Basilicata). Poichè questo fenomeno è comune a tutte le regioni prive di grandi concentrazioni urbane esso è con tutta probabilità reale e non semplicemente attribuibile a una maggior variabilità casuale relativa alle regioni più piccole. Le due cartine, che sono riferite agli anni 1955 e 1990 e mostrano i rapporti di mortalità perinatale regionale, ben esemplificano questo andamento (Fig. 1.c).

Le differenze regionali nei tassi di natimortalità sono rimaste dagli anni '50 ad oggi pressochè invariate nei diversi strati sociali, anche se sono meno marcate nei figli di donne laureate (a questo proposito per una più dettagliata analisi si veda Parazzini et al., 1986c).

Mortalità infantile

Il tasso di mortalità tra il primo e il trecentosessantacinquesimo giorno di vita è passato da 51.0 nel 1955 a 7.8 per mille nati vivi nel 1991 (Fig. 1.d).

Indicatore	Definizione
Natimortalità	Morti fetali dopo il 180° giorno di gestazione (26ª settimana)*
Mortalità Perinatale	Morti tra il 180° giorno di gestazione* e la prima settimana di vita
Mortalità Infantile	Morti entro il 1° anno di vita.
Mortalità Neonatale:	
precoce	Morti tra il 1° ed il 7° giorno di vita
tardiva	Morti tra l'8° ed il 28° giorno di vita
Mortalità Post-neonatale	Morti tra il 29° ed il 365° giorno di vita.

* L'OMS e la legislazione della maggioranza delle nazioni considerano come natimortalità le morti dopo la 28ª settimana di gestazione.

Tabella 1.a. Definizione degli indicatori di mortalità usati nel settore materno-infantile.

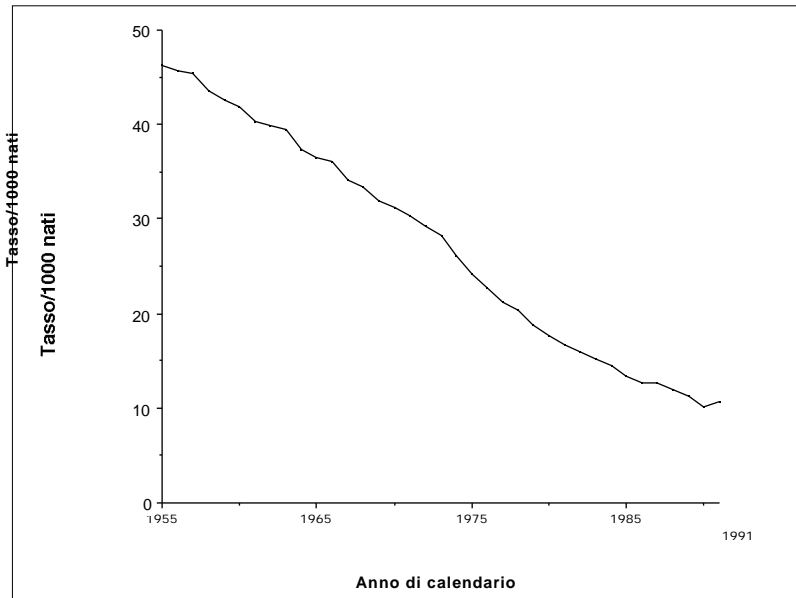


Figura 1a. Andamento della mortalità perinatale in Italia dal 1955 al 1991.

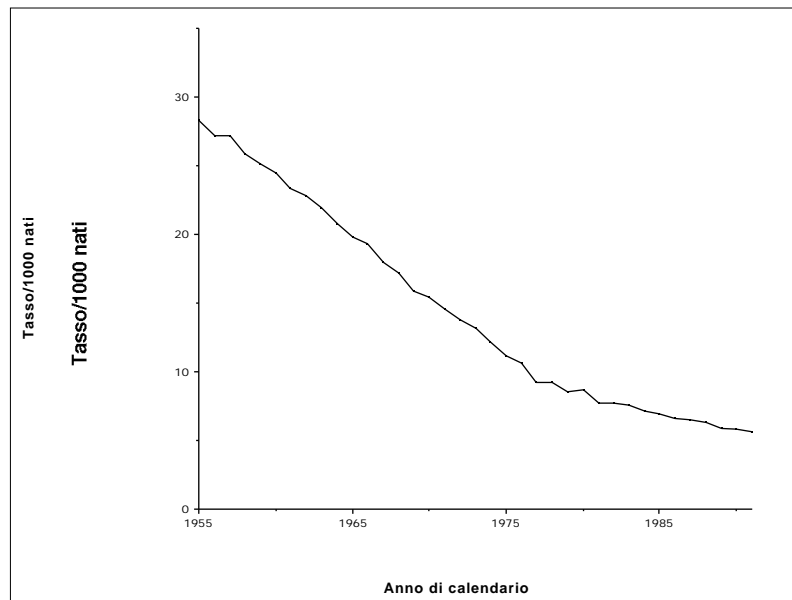


Figura 1b. Andamento della natimortalità in Italia dal 1955 al 1991.

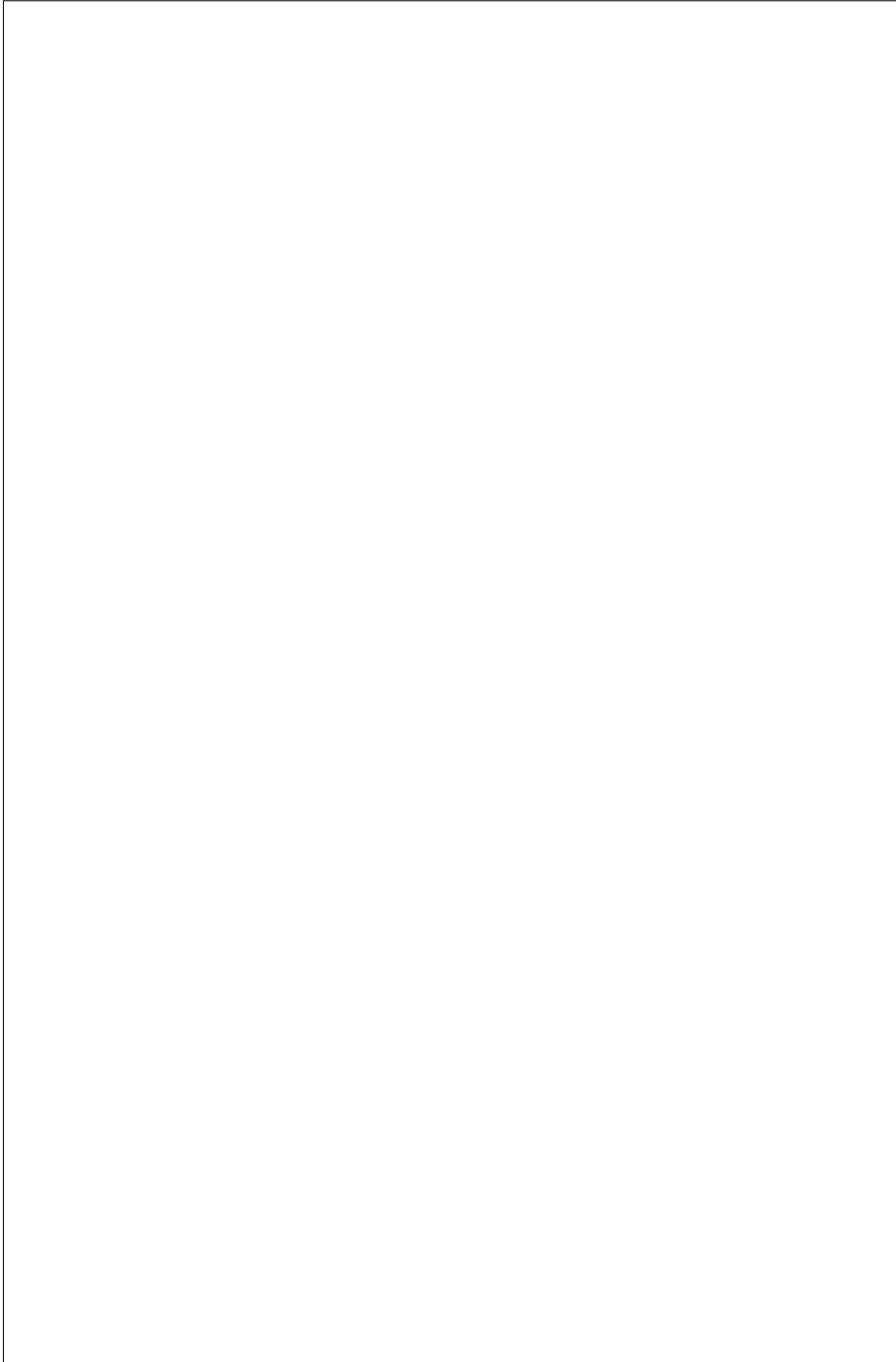


Figura 1.c. Quoziente di mortalità perinatale nelle varie regioni italiane 1955 e 1990 (Italia posta a base 100).

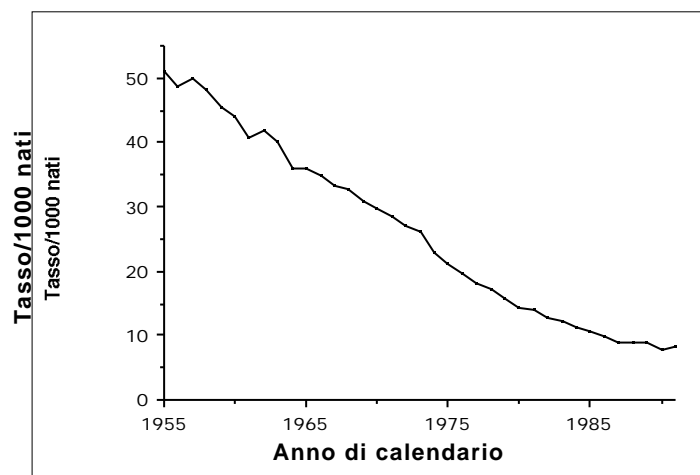


Figura 1d. Andamento della mortalità 1-365 giorni di vita in Italia dal 1955 al 1991.

Analizzando più dettagliatamente i diversi periodi (cioè la mortalità nella prima settimana, nel secondo-quarto e nel secondo-dodicesimo mese), la diminuzione più netta si è osservata nei tassi di mortalità tra il secondo e il dodicesimo mese (che sono passati da 25.1 a 1.9 per mille nati vivi), con un miglioramento in questo periodo maggiore di quello osservato nella mortalità nel primo mese di vita (25.8 per mille nati vivi nel 1955 e 6.0 nel 1991).

Di conseguenza, se nei tardi anni cinquanta dei bambini morti nel primo anno uno su due moriva nel secondo-dodicesimo mese, nei tardi anni ottanta il rapporto è sceso a uno su quattro.

Considerando globalmente la mortalità infantile (cioè tutta la mortalità entro il primo anno di vita), il rapporto nord/sud è rimasto pressoché invariato nel periodo 1955-1990. Le regioni centrali, che tra gli anni cinquanta e sessanta avevano i tassi più favorevoli, si sono livellate, intorno agli anni settanta, ai valori del nord fino ad allora intermedi. Anche rispetto a questo indicatore le regioni più piccole sono quelle con i tassi più favorevoli indipendentemente dalle circoscrizioni geografiche.

La mortalità nel primo anno di vita è maggiormente diminuita nei nati da donne analfabete o con scolarità elementare, ma in modo molto limitato nei figli di madri diplomate o laureate. Un esame dei tassi standardizzati, che tenga cioè conto della diversa scolarità delle madri nelle varie regioni e nel tempo, suggerisce che il miglioramento socioculturale degli ultimi anni può in parte spiegare la diminuzione osservata nella mortalità infantile (Parazzini et al., 1986c).

I determinanti della mortalità perinatale ed infantile

Sulla base sempre dei dati ISTAT è possibile valutare i principali determinanti della prognosi ostetrica. I dati qui presentati fanno riferimento ai primi anni '80 perché per

questo periodo sono disponibili i dati su nastro magnetico ed è perciò possibile analizzarli con maggior completezza (Parazzini et al. 1990a). Tuttavia i dati pubblicati dell'ISTAT per i tardi anni '80, confermano le evidenze di questa analisi.

Età, peso alla nascita, settimana al parto e presentazione al parto

Il rischio di natimortalità e mortalità perinatale aumenta con l'età materna. Tuttavia la prognosi ostetrica è complessivamente favorevole, con limitati incrementi nei tassi, fino ai nati da madri di età inferiore a 35 anni, aumentando successivamente, specie nei nati da madri di 40 anni o più. La curva ad U della mortalità infantile in rapporto all'età materna è diversa rispetto all'andamento linearmente crescente della mortalità perinatale e, soprattutto, della natimortalità, suggerendo che i fattori socio-culturali costituiscano determinanti più importanti della mortalità infantile rispetto ai fattori eminentemente biologici maggiormente in relazione con la natimortalità.

Il peso alla nascita è il maggiore determinante della prognosi ostetrica. I tassi più bassi si registrano nei nati di peso compreso tra 3500 e 3999 grammi. Circa il 95 per cento dei nati di peso inferiore a 1000 grammi nei primi anni '80 nasceva morto o moriva entro il primo anno di vita. La proporzione tra nati morti e morti entro il primo anno di vita sul totale dei nati diminuisce a circa il 60 per cento se si considera la classe di peso 1000-1499 grammi.

La durata della gestazione rappresenta il secondo, in ordine di importanza, determinante ostetrico della prognosi fetale ed infantile. Il suo ruolo si riduce tuttavia marcatamente dopo aver tenuto conto del peso alla nascita. Il rischio di morte è, rispetto ai nati a termine, ancora sette e due volte aumentato nei nati alla 28^a-31^a e alla 32^a-36^a settimana.

La mortalità perinatale e infantile è circa quattro-cinque volte maggiore nei nati da parto multiplo rispetto a quelli da parto singolo. Questa differenza è largamente spiegata dal minor peso alla nascita dei nati da gravidanze gemellari, anche se i tassi persistono aumentati del 60-100 per cento dopo aggiustamento per peso.

Con riferimento alla presentazione al parto, si può rilevare come la presentazione di vertice (che rappresenta il 95.7 per cento delle presentazioni registrate) e quella di bregma (0.1 per cento delle presentazioni) mostrino tassi praticamente sovrapponibili, mentre le presentazioni di fronte (0.1 per cento delle presentazioni) e faccia (0.1 per cento) registrino tassi rispettivamente quattro e cinque-sei volte maggiori. Il tasso italiano grezzo di natimortalità nella presentazione di podice (che rappresenta il 2.5 per cento di tutti i parti) è pari a 49.7/1000 nati, ma scende a 17.9/1000 nati dopo l'aggiustamento per peso nei primi anni '80, età ed educazione materna.

Luogo del parto, fattori socio-economici e demografici

I nati in ospedali privati registrano tassi di mortalità entro la prima settimana di vita di circa il venti-trenta per cento inferiori dei nati in ospedali pubblici. Questa differenza è ampiamente spiegata dal maggior gradiente socio-economico delle donne che partoriscono in cliniche private. In Italia nei primi anni '80 solo il 2-3 per cento delle nascite avveniva in casa. I tassi di mortalità registrati nei nati in abitazione privata sono circa il 50 per cento maggiori di quelli nei nati in ospedali pubblici e privati; tale differenza

umenta dopo aggiustamento per peso, sottolineando come probabilmente i "parti in casa" rappresentino condizioni cliniche generalmente più favorevoli (Parazzini e La Vecchia 1988a).

La scolarità materna (considerata come indicatore di stato socio-economico) è, con il peso fetale, il principale determinante, in termini di frazione di mortalità attribuibile alla popolazione, della prognosi ostetrica ed infantile entro il primo anno di vita. I tassi di mortalità perinatale diminuiscono con l'aumentare del livello di scolarità materna. Le differenze tra livelli di scolarità sono molto più accentuate per la mortalità nel primo anno rispetto alla natimortalità e mortalità perinatale: le donne con scolarità elementare o il cui partner ha come titolo di studio la licenza elementare riportano tassi di circa l'80 per cento superiori rispetto alle laureate e ai figli di laureati.

Mortalità materna

La mortalità materna è diminuita dal 1955 al 1989 di circa il 90 per cento passando da 111.3 a 5.5 per centomila nati (valori basati rispettivamente su 1159 e 31 morti materne), con una diminuzione costante nel tempo.

I tassi di mortalità materna crescono con l'età e sono circa dieci volte maggiori nelle donne sopra i quarant'anni rispetto a quelle di venti anni o meno (Parazzini et al., 1988b; 1988c).

Differenziando le morti materne in accordo all'esito della gravidanza, va notato come la mortalità materna nella gravidanza ad esito abortivo rappresenti dagli anni '50 agli anni '80 circa il 7-10 per cento del totale, mentre quella in gravidanza extrauterina circa il 3-5 per cento (Parazzini et al., 1988b; 1988c).

Vi sono considerevoli variazioni geografiche nella mortalità materna, con tassi inferiori al nord, lievemente più elevati al centro e sostanzialmente maggiori al sud. L'andamento della mortalità materna nelle tre grandi circoscrizioni geografiche è generalmente comparabile a quello nazionale, con un permanere di tassi più elevati al sud, mentre i tassi del nord e del centro non hanno mostrato nei trent'anni considerati differenze rilevanti (mantenendosi lievemente inferiori al nord). Il rapporto nord/sud è rimasto complessivamente costante, passando da 0.7 nei tardi anni cinquanta a 0.8 alla fine degli anni settanta.

Commento

E' difficile interpretare la netta diminuzione della mortalità materno-infantile in Italia, come peraltro nella maggior parte delle nazioni sviluppate, se non in termini di un generale miglioramento delle condizioni di vita e di accessibilità all'assistenza sanitaria. Ad esempio l'introduzione routinaria nella pratica ostetrica di nuove tecnologie come l'uso dell'ultrasonografia, dell'amniocentesi, del monitoraggio strumentale del battito cardiaco fetale è degli ultimi anni '70 primi anni '80, cioè successiva all'osservazione di già marcati decrementi nella mortalità.

Queste diminuzioni stanno tuttora continuando, ma va sottolineato come i rapporti tra il nord ed il sud siano rimasti complessivamente invariati. D'altra parte, simili

evidenze emergono da confronti internazionali dove, malgrado miglioramenti generalizzati, i rapporti tra la mortalità materno-infantile registrata nelle varie nazioni sono rimasti largamente immutati.

Da un punto di vista di sanità pubblica, va tuttavia ricordato come tali miglioramenti siano avvenuti senza specifici interventi di organizzazione sanitaria. Il raggiungimento per le regioni del sud dei valori di mortalità propri di quelle del nord è compito prioritario per il settore materno-infantile in Italia. Infatti il semplice raggiungimento da parte delle regioni del centro/sud di valori di mortalità infantile pari a quelli del nord eviterebbe ogni anno più di mille morti entro il primo anno di vita. Con riferimento alla mortalità materna, l'assunzione che tutte le morti in gravidanza siano, in linea di principio, evitabili va sempre considerata. Il raggiungimento in tutta la nazione dei tassi delle regioni settentrionali eviterebbe 20-30 morti materne che, pur potendo apparire un numero in assoluto limitato, rivestono una peculiare rilevanza sociale.

2. L'aborto spontaneo

L'aborto spontaneo è la più comune patologia della gravidanza. Malgrado molte cause siano state suggerite per questa patologia (come ad esempio fattori genetici, mülleriani, infettivi, dismetabolici o, più recentemente, immunologici), in più della metà dei casi la sua eziologia è ancora ignota. La definizione dell'epidemiologia di tale patologia può quindi rappresentare un importante strumento di conoscenza. Per esempio, un'analisi degli andamenti temporali e geografici può permettere di identificare precocemente l'introduzione nell'ambiente di condizioni (siano esse esposizioni ambientali o abitudini di vita) dannose per i processi riproduttivi o di evidenziare e quantificare il ruolo di fattori di rischio come, ad esempio, il fumo di sigaretta nella patologia abortiva.

La frequenza

Studi condotti in diverse aree geografiche hanno generalmente riportato una frequenza di abortività spontanea pari a circa l'8-10 per cento delle gravidanze quando venivano presi in considerazione come fonte dei dati sistemi di registrazione delle dimissioni ospedaliere, cioè quando venivano considerati solo gli aborti che richiedono un ricovero. Uno studio condotto in Lombardia alla fine degli anni Ottanta ha mostrato un tasso di abortività spontanea pari all'8 per cento delle gravidanze (Figà-Talamanca e Repetto, 1988). Tali frequenze basate sulle dimissioni ospedaliere possono tuttavia essere in qualche modo sottostimate; alcune valutazioni di frequenza di abortività spontanea basate sull'anamnesi o su studi prospettici con esito della gravidanza raccolto attraverso interviste hanno infatti mostrato tassi leggermente superiori (10-13 per cento) (Tab. 2.a). Tale differenza può essere interpretata alla luce del fatto che tali stime considerano anche gli aborti spontanei che non giungono ad osservazione ospedaliera (anche se è possibile ipotizzare che le donne tendano a riferire come aborto spontaneo anche le interruzioni volontarie di gravidanza). E' pertanto ragionevole ritenere che la frequenza vera degli aborti clinicamente rilevabili si collochi tra i valori ottenuti da studi sulle dimissioni ospedaliere e quelli "riferiti" dalle pazienti.

La frequenza dell'abortività spontanea non sembra essere cambiata negli anni. In Ungheria (Czeizel et al, 1984), per esempio, durante il decennio 1971-1980 la frequenza di aborto spontaneo non ha fatto registrare variazioni significative (7.7 per cento nel 1971, 8.0 nel 1980), mentre in Finlandia (Lindbohm e Hemminki, 1988) l'incidenza di aborti è aumentata dall'8 per cento circa nel 1973 a circa il 10 per cento nel 1983. Dati riguardanti la Lombardia e relativi al quadriennio 1980-1983 indicano una frequenza costante di aborto spontaneo. L'osservazione che la frequenza di abortività spontanea è rimasta pressochè costante in questi ultimi decenni è nel suo complesso tranquillizzante. Come si accennava sopra, la patologia abortiva può infatti essere considerata una spia precoce della diffusione nell'ambiente di sostanze o condizioni negative per il processo riproduttivo.

Area geografica (autore, anno)	Numero di eventi	Tasso/100 gravidanze	Fonte dei dati
Canada (Warburton e Fraser, 1964)	1003	14.7	Donne riferite per consiglio genetico, parae 1 o più - da cartelle cliniche
USA (Naylor, 1974)	4190	12.6	Donne gravide - informazioni "self reported"
Martinica (Leridon, 1977)	686	12.1	Donne non gravide - dati anamnestici
Minnesota (Wilcox et al., 1981)	196	13.1	Studio coorte - informazioni "self reported"
Lombardia (La Vecchia et al., 1987)	295	12.3	Controlli di una vasta sorveglianza epidemiologica sulla patologia neoplastica - dati anamnestici
USA e Canada (Risch et al., 1988)	805	12.8	Controlli di una vasta sorveglianza epidemiologica sulla patologia neoplastica - dati anamnestici

Tabella 2.a. Frequenza di aborti spontanei in diverse aree geografiche (studi selezionati).

Aborti subclinici

Un aspetto che ha recentemente stimolato un vasto dibattito è la frequenza di abortività non clinicamente rilevabile, cioè di quelle gravidanze definite unicamente in seguito a diagnosi, entro il 14° giorno dall'ovulazione, con dosaggio delle HCG. I risultati di tali lavori (Tabella 2.b.) appaiono abbastanza differenti tra loro. Infatti, sebbene i tassi di abortività clinicamente evidente siano, pur con qualche eccezione, simili, i dati riguardanti l'aborto subclinico appaiono molto vari: le percentuali oscillano dallo zero al 57 per cento delle gravidanze. Questo può probabilmente essere spiegato in termini di differenze di sensibilità e di specificità dei test adoperati.

Se tali elevate frequenze di abortività spontanea precoce verranno confermate, la tradizionale osservazione di una maggior frequenza di abortività tra il secondo e terzo mese di gravidanza, seguita poi da una rapida diminuzione dell'incidenza della patologia abortiva fino a raggiungere valori estremamente bassi dopo la 18^a-20^a settimana di gestazione, potrebbe essere rivista con l'evidenziazione di un andamento bimodale caratterizzato anche da un picco di incidenza nelle epoche più precoci di gravidanza.

Autore	N° aborti complessivi (clinici: subclinici)	Abortività* totale/100 concepimenti	Abortività** subclinica /100 concepimenti	Abortività*** clinicamente evidente/100 concepimenti	Metodo di diagnosi
Miller et al. 1980	64 (14:50)	42.1	32.8	13.7	βHCG urinarie RIA dosaggi ogni 2 giorni dal 21°
Edmonds et al. 1982	73 (6:67)	61.8	56.7	11.7	βHCG urinarie RIA dosaggi ogni 2 giorni dal 21°
Whittaker et al. 1983	18 (11:7)	19.5	7.6	12.9	βHCG seriche RIA un dosaggio tra il 21° e il 28°
Sweeney et al. 1988	6 (1:5)	18.0	14.7	2.9	βHCG urinarie RIA dosaggi quotidiani dal 21° giorno
Wilcox et al. 1988	61 (18:43)	30.8	21.7	11.6	βHCG urinarie RIA dosaggi quotidiani dal 18° giorno
Walker et al. 1988	4 (4:0)	16.0	0	16.0	βHCG urinarie RIA dosaggi quotidiani dal 5° giorno

*Abortività totale/100 concepimenti= n° totale aborti/n° totale concepimenti/100

**Abortività subclinica/100 concepimenti= n° aborti subclinici/n° totale concepimenti/100

***Abortività clinicamente evidente/100 concepimenti= n° aborti clinicamente evidenti/n° totale concepimenti - n° aborti subclinici/100

Tabella 2.b. Frequenza di aborti spontanei in gravidanze diagnosticate entro il 14° giorno dall'ovulazione.

I fattori di rischio

Età

L'età materna è il più noto e probabilmente il principale determinante del rischio per l'aborto spontaneo. Dati da differenti popolazioni concordano nell'evidenziare un incremento di abortività all'aumentare dell'età materna. Per esempio, in uno studio condotto in Lombardia la frequenza di abortività spontanea era pari al 6 per cento nei primi anni ottanta nelle donne di età uguale od inferiore a 19 anni ed al 17 per cento in quelle di età uguale o superiore a 40 (Figura 2.a.) (Bocciolone et al., 1989). Tale associazione è strettamente relata all'aumento di alcune aberrazioni cromosomiche, in particolare di trisomie, che sono tanto più frequenti quanto più avanzata è l'età materna. Meno definito rimane ancor oggi il ruolo dell'età paterna, anche se alcuni studi hanno suggerito una possibile associazione, analogamente all'età materna, con aberrazioni cromosomiche (monosomie e trisomie) (Bocciolone et al., 1989).

Storia ostetrica

A lungo si è ritenuto che la frequenza di aborto spontaneo aumentasse al crescere dell'ordine di gravidanza (Naylor e Warburton, 1979) o che descrivesse una curva a forma di U (Bakketeig e Hoffman, 1979), dove le frequenze più basse si verificano alla seconda e terza gravidanza, aumentando progressivamente in quelle successive.

Tuttavia altri studi non hanno confermato tale osservazione (Rumeau-Rouquette, 1984). In termini metodologici è evidentemente importante che ogni inferenza sull'ordine di gravidanza sia attentamente standardizzata per età, perchè le due variabili sono strettamente correlate (Bocciolone et al., 1989).

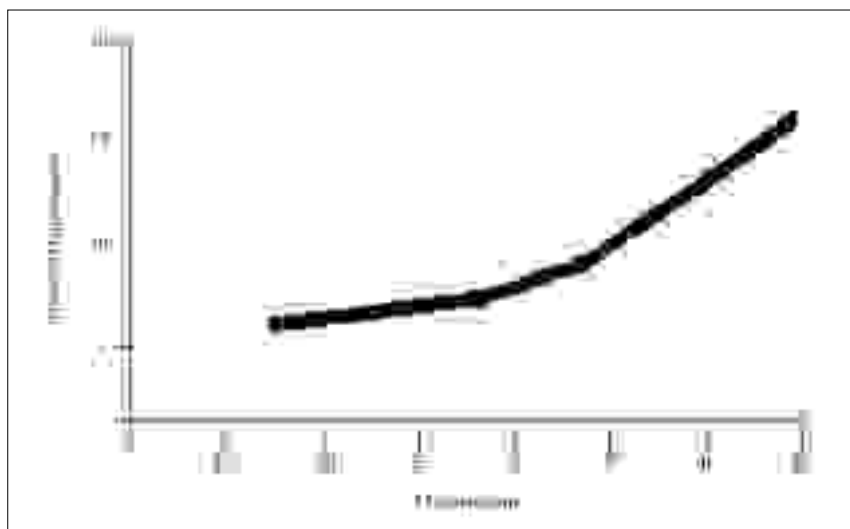


Figura 2.a. Frequenza di aborto spontaneo in accordo all'età materna, Lombardia 1983.

Stato socio-economico

Uno studio finlandese basato su un sistema delle dimissioni ospedaliere di pazienti ricoverate per aborto spontaneo nel periodo 1973-1975, ha evidenziato un rischio circa doppio di abortività tra le pazienti appartenenti alla classe socio-economica più bassa, rispetto a quelle di più elevata estrazione sociale (Hemminki et al., 1980). Simili risultati sono emersi anche in uno studio prospettico svedese che ha mostrato un basso rischio di aborto spontaneo tra gravide appartenenti a classi socio-economiche elevate (impiegate e manager) (Pettersson, 1968). Tuttavia altri studi non hanno riscontrato alcuna associazione tra aborto spontaneo e stato socioeconomico (Bocciolone et al., 1989).

Fumo, caffè ed alcool

Si veda il capitolo 9 per una discussione dettagliata della relazione tra fumo di sigaretta e consumo di alcool e caffè in gravidanza e rischio di aborto spontaneo.

3. La gravidanza extrauterina

La frequenza di gravidanza extra-uterina è andata aumentando costantemente negli ultimi decenni in molte nazioni. Di contro a questa tendenza all'aumento, la mortalità materna per tale condizione è diminuita marcatamente. Ad esempio negli Stati Uniti di fronte ad un aumento dell'incidenza di gravidanza ectopica negli ultimi trenta anni di circa quattro volte, nello stesso periodo il numero di morti materne per tale condizione è aumentato di "solo" il 70-80% (Chow et al., 1987). In Italia la mortalità materna per gravidanza extra-uterina ha subito una diminuzione simile a quella della mortalità materna nel suo complesso: nel periodo 1960-64 si sono avute in Italia 180 morti per gravidanza ectopica su 4601 morti materne con un tasso pari a 3.7/100.000 nati mentre nel 1985-88 si sono avute 21 morti su 164 (0.7/100.000 nati) (Parazzini et al., 1988c). Malgrado queste favorevoli tendenze, la mortalità per gravidanza extra-uterina rappresenta in termini relativi un problema crescente: infatti sebbene la gravidanza extra-uterina rappresenti in Italia solo lo 0.5% delle gravidanze essa è ancora oggi causa di circa il 10 per cento delle morti materne (Parazzini et al., 1988b, 1988c).

La frequenza

La frequenza della gravidanza ectopica è andata aumentando negli ultimi trenta anni in numerose nazioni. Per esempio negli Stati Uniti il numero di gravidanze extrauterine è aumentato dalla fine degli anni '60 alla metà degli anni '80 da circa 18.000 a 70.000, un aumento pari a quasi quattro volte (Lawson et al., 1989). Aumenti, seppur più limitati, si sono avuti praticamente in tutte le nazioni sviluppate. In Italia, in assenza di un sistema di registrazione dei ricoveri ospedalieri diffuso su tutto il territorio nazionale, pochi dati sono disponibili sulla frequenza di gravidanza extra-uterina. Un'analisi limitata alla regione Lombardia ha mostrato per il periodo 1979-1983 un aumento di circa il 10% nella frequenza di gravidanza ectopica (da 1 gravidanza extra-uterina su 226 gravidanze ad 1 su 209) (Parazzini et al., 1988c). Seppur limitata ad un periodo molto breve, tale osservazione sembra confermare anche nel nostro Paese gli aumenti osservati nelle altre nazioni. È importante notare tuttavia come malgrado la tendenza all'aumento, il tasso di gravidanza ectopica in Italia sia tra i più bassi riportati, ad esempio circa il 60% inferiore rispetto a quello americano e il 40% a quello svedese (si veda la figura 3.a. per un confronto tra gli andamenti statunitensi ed italiani).

Numerosi fattori devono essere presi in considerazione nell'interpretare gli andamenti temporali nelle frequenze di gravidanza ectopica. Prima di tutto l'attenzione del medico verso la gravidanza ectopica è aumentata in questi anni. Similmente, sono migliorate le possibilità diagnostiche, portando a diagnosticare casi che fino a pochi anni fa si spegnevano spontaneamente senza essere identificati (si stima ad esempio che circa il 20-50% delle gravidanze ectopiche abortiscono spontaneamente o vengono riassorbite). In secondo luogo è possibile che l'aumento sia dovuto ad una maggior frequenza di gravidanze nelle donne a rischio (in particolare donne verso il termine

dell'età fertile). Infine è possibile che tali andamenti siano reali e da attribuire ad una più alta prevalenza nella popolazione di esposizione ai fattori di rischio per tale patologia, tra i quali vanno sottolineati cambiamenti nei pattern riproduttivi, nelle abitudini contraccettive e nell'abitudine al fumo. Proprio le evidenze sul ruolo di tali fattori verranno ora considerate brevemente.

I fattori di rischio

Età

La frequenza di gravidanza ectopica cresce con l'età della madre. Ad esempio nello studio lombardo citato, i tassi di gravidanza ectopica passavano da 2.3/1000 gravidanze nelle teenager a 5.8 nelle donne di età uguale o superiore a 40 anni (Fig. 3.b) (Parazzini et al., 1988c). Un rapporto simile, ossia un rischio di circa due-tre volte maggiore nelle donne quarantenni rispetto alle teenager, si osserva anche negli Stati Uniti ed in numerose altre nazioni.

La storia ostetrica

Un altro ben definito fattore di rischio per la gravidanza ectopica è un'anamnesi positiva per tale patologia. Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato un rischio aumentato di circa sette-nove volte di gravidanza extra-uterina ricorrente (Chow et al., 1987). Tale osservazione può essere spiegata sia con la persistenza dei fattori di rischio che hanno portato alla prima gravidanza extrauterina, sia con un potenziale danno tubarico successivo alla prima gravidanza ectopica ed all'eventuale trattamento chirurgico.

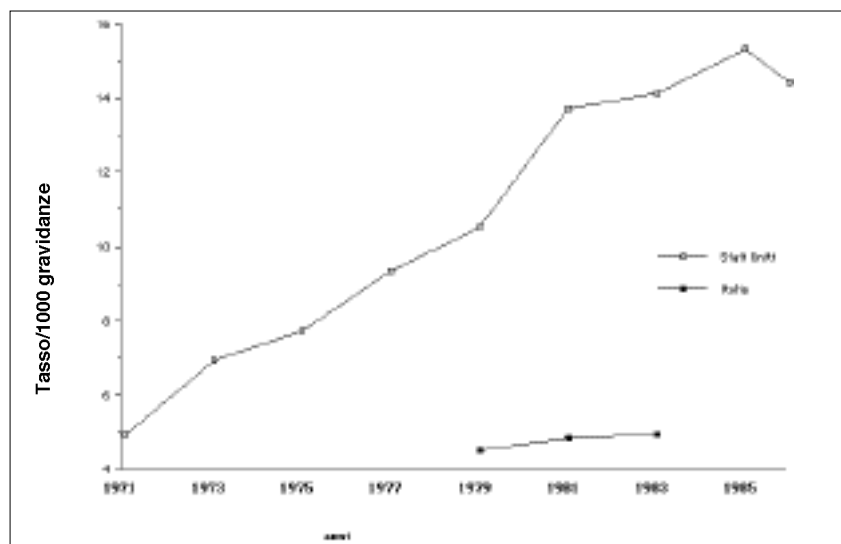


Figura 3a. Andamento della frequenza di gravidanza extrauterina negli Stati Uniti ed in Lombardia in anni selezionati.

Meno definito è il ruolo dell'aborto spontaneo od indotto. Alcuni studi hanno mostrato un'associazione tra aborto e gravidanza ectopica, suggerendo un possibile simile meccanismo patogenetico (o comuni fattori di rischio) per tali fallimenti riproduttivi (Chow et al., 1987; Levin et al., 1982; Coste et al., 1991; Parazzini et al., 1992b). Tuttavia gli studi su tale tema sono facilmente soggetti a "bias" di selezione e di memoria. E' infatti possibile che le donne con un insuccesso riproduttivo vadano più frequentemente incontro ad ulteriori gravidanze rispetto alle donne che hanno partorito a termine, e che solo per il fatto di avere una nuova gravidanza siano a rischio di altre gravidanze patologiche (sia essa un aborto, una gravidanza extrauterina, ecc.).

L'ipotesi che una interruzione volontaria di gravidanza (IVG) possa aumentare il rischio di gravidanza ectopica nelle successive gravidanze è stato suggerito da numerosi studi condotti in differenti popolazioni fin dai primi anni '70. Le stime del rischio sono andate però riducendosi negli studi più recenti. Ad esempio in Atene la stima del rischio relativo di gravidanza ectopica in donne con una storia di IVG è passata da 10.4 in uno studio caso-controllo condotto nei primi anni '70 a 1.7 in uno analogo condotto alla fine degli anni '80 (Panayotou et al., 1972; Kalandidi et al., 1991). Tale diminuzione può almeno in parte essere spiegata da cambiamenti nelle modalità dell'esecuzione dell'IVG (raschiamento nei primi anni '70, con isterosuttore alla fine degli anni '80) e dalla legalizzazione dell'aborto volontario. Tale legalizzazione ha senza dubbio migliorato le condizioni in cui tale intervento viene eseguito, con una conseguente riduzione del rischio di endometrite o più in generale di episodi infettivi post-abortivi che sono stati dimostrati essere associati ad un aumentato rischio di gravidanza extrauterina. Questo stesso argomento può in parte anche spiegare la sopra citata associazione tra aborti spontanei e rischio di gravidanza extrauterina.

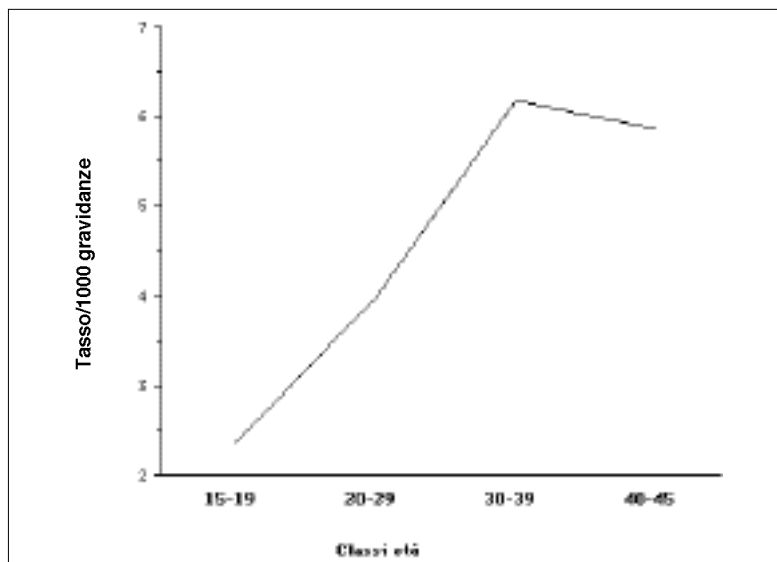


Figura 3.b. Frequenza di gravidanze extra uterine in accordo all'età materna. Lombardia 1979-1983.

Malattia infiammatoria pelvica ed altre patologie infettive

Una storia di malattia infiammatoria pelvica (PID) è un altro fattore di rischio ben definito per la gravidanza ectopica. Numerosi studi caso-controllo hanno riportato rischi da due ad otto volte superiori di tale patologia in donne con storia di PID (Chow et al., 1987).

Tuttavia, tali rischi possono almeno in parte essere sovrastimati. Infatti, la maggior parte degli studi ha usato come controlli puerpere che possono riportare con minor probabilità della popolazione generale una storia di PID, in quanto tale patologia è causa di sterilità. Tra gli agenti eziologici di PID il più comunemente associato al rischio di gravidanza ectopica è la chlamydia.

Studi di correlazione tra il numero di ricoveri per gravidanza ectopica e per PID, condotti negli Stati Uniti, non sono riusciti tuttavia a spiegare l'aumento di gravidanze extrauterine con l'aumento di frequenza di PID che si è osservato negli ultimi anni. Malgrado queste inconsistenze e le possibili sovrastime del rischio le evidenze di epidemiologia analitica sono largamente convincenti, anche se resta da definire in termini quantitativi il ruolo dei diversi agenti eziologici e del numero di episodi ed intensità della PID sul rischio di gravidanza extrauterina.

Uso di IUD ed altri metodi contraccettivi

La relazione tra l'uso di IUD e rischio di gravidanza ectopica è stata negli ultimi anni oggetto di un vivace dibattito scientifico. Vi sono indubbi problemi metodologici nel valutare tale associazione. Innanzitutto è intuitivo che qualsiasi metodo contraccettivo, riducendo la probabilità di gravidanza, riduce anche il rischio di gravidanza extrauterina. Tuttavia vi sono alcune indicazioni che le gravidanze che si osservano nelle portatrici di IUD siano più frequentemente extrauterine rispetto a quelle che si hanno nelle donne che non usano alcun contraccettivo o che utilizzano altri tipi di contraccettivi (Chow et al., 1987; Sivin, 1991). Un vasto studio coordinato dall'OMS ha mostrato una più alta percentuale (5.5%) di gravidanze ovariche in 73 donne che avevano avuto una gravidanza extrauterina mentre erano portatrici di IUD rispetto a quelle (0.7%) osservate in 988 donne non usatrici di alcun metodo contraccettivo al momento dell'insorgenza della gravidanza extrauterina (World Health Organization, 1985). Questa osservazione ha una sua plausibilità biologica in quanto si è visto che la presenza di IUD in utero riduce la motilità della tuba, il numero di cellule ciliate e di conseguenza il trasporto dell'uovo. Questo effetto potrebbe essere maggiore con l'uso di IUD medicati al progesterone, poichè basse dosi di progestinico riducono la motilità tubarica.

Vi è invece una buona evidenza (seppur non del tutto consistente) di un aumentato rischio di circa due volte di gravidanza ectopica nelle donne che hanno fatto uso nel passato di IUD. Tale rischio sarebbe dovuto all'aumento di frequenza di PID nelle donne usatrici di IUD, che a sua volta, come abbiamo visto, è un fattore di rischio per la gravidanza ectopica.

Più in generale, in considerazione dell'effetto dell'uso corrente e del complessivamente limitato rischio dovuto ad un uso passato, è difficile interpretare il netto incremento nella frequenza di gravidanza ectopica alla luce della diffusione dell'uso di IUD osservatasi, anche se non costantemente, negli ultimi anni.

L'uso di contraccettivi orali (C.O.) può ridurre il rischio di gonorrea, ma aumentare quello di chlamydia (Cottingham e Hunter, 1992). Tuttavia gli studi epidemiologici non

hanno generalmente trovato alcuna relazione tra un uso passato di C.O. e rischio di gravidanza ectopica. Nelle usatrici correnti di minipillola alcuni studi hanno mostrato, in caso di fallimento contraccettivo, una frequenza relativamente più alta di gravidanze extrauterine rispetto a quella osservata nelle gravidanze insorte in assenza di metodi contraccettivi (Chow et al., 1987). Tale osservazione può essere spiegata alla luce del citato effetto del progesterone sulla mobilità tubarica.

Infine la sterilizzazione tubarica è stata associata ad un rischio di gravidanza extrauterina inferiore a quello osservato in donne che usavano IUD, ma maggiore di quello delle usatrici di C.O. o metodi di barriera. In altri termini, sebbene il rischio di gravidanza ectopica sia diminuito dopo sterilizzazione tubarica, le gravidanze che si osservano dopo tale procedura sono con più frequenza ectopiche di quelle che si osservano in seguito al fallimento di altri metodi contraccettivi o in donne che non usano alcun metodo contraccettivo.

Il fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è emerso come un importante fattore di rischio per la gravidanza extrauterina in numerosi studi epidemiologici, che hanno concordemente mostrato un aumentato rischio di circa una volta e mezzo nelle fumatrici correnti rispetto alle non fumatrici (Chow et al., 1987), mentre non si è in genere osservato nessun rischio nelle ex-fumatrici. Sebbene sia stato suggerito che la stima del rischio possa essere in qualche modo artificialmente elevata (la maggior parte degli studi ha comparato le abitudini al fumo in donne con gravidanze extrauterina rispetto a donne con gravidanze a termine fisiologiche, cioè con un gruppo di donne a bassa prevalenza di fumo), la consistenza dell'associazione suggerisce che tale relazione sia causale e limitata al breve periodo. Tale osservazione è inoltre compatibile con l'ipotesi che la gravidanza ectopica sia dovuta ad un ritardo dell'uovo a raggiungere la cavità uterina. Dati su animali e nell'uomo hanno infatti mostrato che la nicotina riduce la funzione ciliare e la motilità tubarica. È curioso osservare come in alcuni studi il rischio non fosse elevato nelle forti fumatrici, il che è stato interpretato alla luce dell'osservazione che le forti fumatrici sono meno fertili delle non fumatrici, e quindi a minor rischio di gravidanza extrauterina.

Altri fattori

Numerosi altri fattori sono stati associati ad un aumentato rischio di gravidanza extrauterina, primo fra tutti una storia di sterilità e l'uso di farmaci per l'induzione dell'ovulazione. In particolare è stato osservato che l'uso di clomifene citrato e gonadotropine umane menopausali aumentano il rischio di gravidanze ectopiche, causando elevati livelli estrogenici durante il periodo periovulatorio e favorendo così l'arresto dell'uovo nella tuba.

Altri fattori ipotizzati, una storia di interventi addominali (incluso il taglio cesareo) (Parazzini et al., 1992b), l'uso protratto di lavande vaginali (Daling et al., 1991), tuttavia nessuno dei fattori di rischio identificati fino ad oggi spiega completamente l'aumento di gravidanze ectopiche osservatosi in questo decennio. È possibile che molti di tali fattori possano agire nel determinare tale incremento, così come è ragionevole ipotizzare che parte dell'"aumento" sia spiegata dal citato bias diagnostico, ossia la tendenza a diagnosticare gravidanze extrauterine che fino a pochi anni fa sarebbero passate inosservate.

4. La gravidanza multipla

La frequenza

Negli ultimi decenni la frequenza di gravidanze multiple è stata caratterizzata da un franco declino nella maggior parte dei paesi industrializzati e non. Questo andamento ha interessato le sole gravidanze dizigotiche, essendosi mantenuti costanti i tassi delle gravidanze monozigotiche. Recentemente, però, studi condotti in Inghilterra, Danimarca e Canada hanno suggerito una stabilizzazione dei tassi di gravidanze gemellari dizigotiche, se non un loro lieve incremento, mentre la frequenza di gravidanze multiple di ordine superiore ha fatto registrare un marcato aumento dall'inizio degli anni '80 (James 1972; Elwood, 1973; Botting et al. 1987; James 1982).

Queste semplici osservazioni epidemiologiche hanno suggerito che cambiamenti nelle abitudini di vita o nei pattern riproduttivi verificatisi dal dopoguerra in poi possano aver marcatamente influenzato la frequenza di gravidanze multiple dizigotiche.

Anche in Italia si è osservata in questi anni una rapida diminuzione nella frequenza di gravidanze multiple: la frequenza di parti multipli è passata per il periodo 1955-83 da 12.6/1000 parti (1 su 79 parti) a 9.6/1000 (1 su 104) (Parazzini et al., 1991c). La tendenza alla diminuzione è stata costante fino ai primi anni '70, quando il tasso di parti multipli ha fatto registrare un livellamento ed un leggero incremento a partire dall'inizio degli anni '80 (Fig. 4.a.). Tale quadro è dovuto all'andamento dei tassi di parti da gravidanze dizigotiche, essendosi mantenuti costanti quelli da gravidanze monozigotiche (Fig. 4.b.). Il rapporto tra parti trigemini o di ordine superiore ed il numero totale di parti multipli si è mantenuto costante dal 1955 ai primi anni '70 e quindi ha fatto registrare un marcato incremento, essendo 1:99 nel quinquennio 1955-59, 1:103 nel quinquennio 1975-79 e 1:70 nel periodo 1980-83 (Tab. 4.a.).

La diminuzione dei tassi di parti multipli è stata simile nelle tre grandi aree geografiche (Nord, Centro, Sud, Fig. 4.c.) e nelle varie regioni italiane. Costante per tutto il periodo considerato si è tuttavia mantenuto il rapporto Nord/Sud, con tassi più alti del 30% circa nelle regioni meridionali. Queste differenze geografiche sono ancora una volta limitate ai parti da gravidanze dizigotiche, essendo i tassi delle monozigotiche rimasti complessivamente costanti nelle varie regioni.

Fattori di rischio

Età

Ancora una volta, come già osservato per molte patologie ostetriche, l'età è il principale fattore di rischio. La Figura 4.d. presenta gli andamenti dei tassi di parti multipli nelle diverse classi di età materna in Italia nel 1955-1983. I tassi aumentano con l'età materna raggiungendo i valori più alti nella classe 35-39 anni, dove si registrano

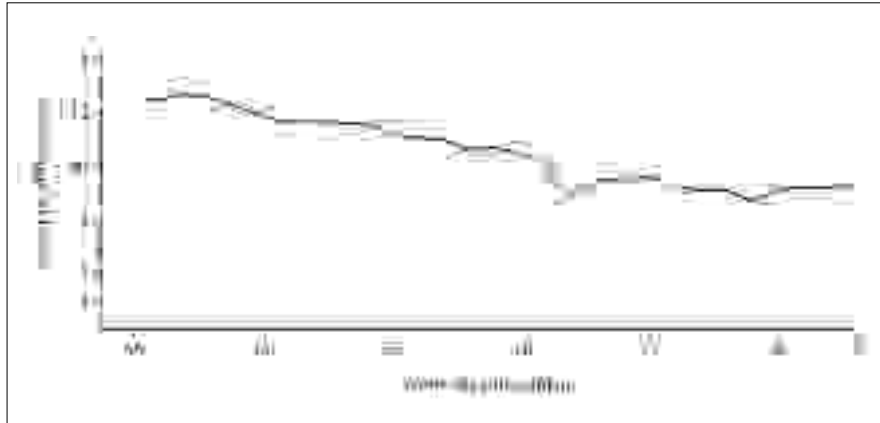


Figura 4a. Andamento dei tassi di parti da gravidanze multiple in Italia, 1955-1983.

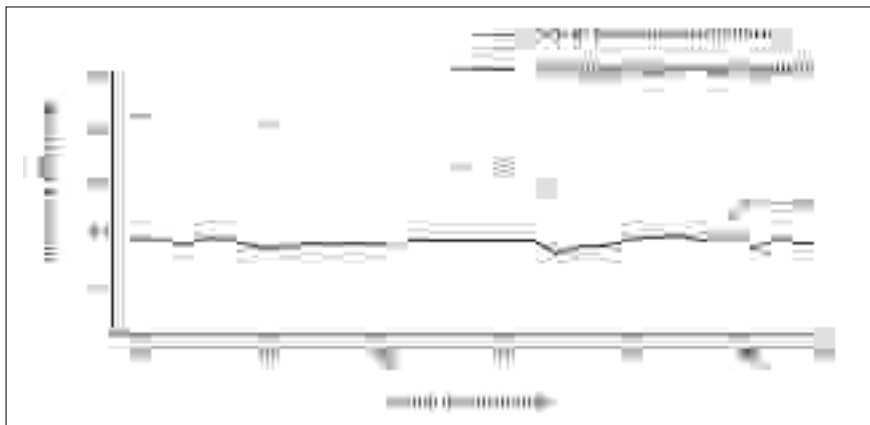


Figura 4b. Tasso di parti da gravidanze multiple dizigotiche e monozigotiche. Italia, 1955-1983.

valori più del doppio superiori a quelli osservati nelle donne di età inferiore ai 20 anni, per poi diminuire bruscamente nelle successive classi di età. In tutti i gruppi di età si è osservata una diminuzione dei tassi per tutto il periodo preso in esame, tale diminuzione è più marcata nelle donne di 25-29 anni e meno evidente nelle più giovani e nelle donne di età superiore a 40 anni. Un'analisi basata sui tassi età-specifici per il periodo 1980-83 (l'unico periodo per cui sono disponibili dati sul numero di parti con nati di sesso uguale e diverso per le diverse classi di età materna), mostra che le differenze nelle diverse classi

	Periodo di calendario					
	1955-59	1960-64	1965-69	1970-74	1975-79	1980-83
Tasso parti multipli/1000 parti	12.6	11.8	11.0	9.8	9.3	9.4
Tasso parti di gravidanze dizigotiche/1000 parti	8.8	8.1	7.2	6.1	5.4	5.4
Tasso parti da gravidanze trigemine o di ordine superiore/1000 parti	0.13	0.12	0.11	0.09	0.09	0.13

Tabella 4 a. Tasso di parti da gravidanze multiple. Italia, 1955-1983.

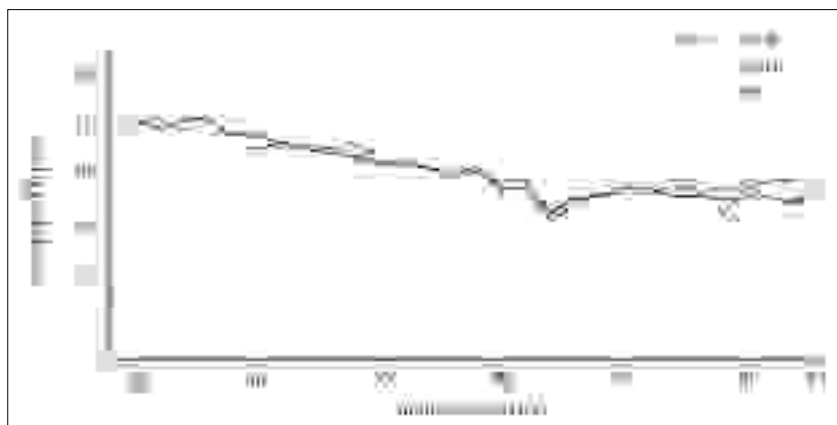


Figura 4 c. Andamento dei tassi da gravidanze doppie nelle tre grandi aree geografiche italiane. 1955-1983.

di età sono più marcate per i parti di gravidanze dizigotiche: i tassi in donne di 35-39 anni appaiono più di tre volte maggiori di quelli in donne di età inferiore od uguale a 20 anni. I tassi di parti da gravidanze monozigotiche sembrano presentare un leggero aumento a partire dalla classe d'età 35-39 anni, ma le differenze sono limitate (Tab. 4.b.).

Non ben chiaro è il motivo della riduzione nella frequenza di gravidanze dizigotiche nelle donne dopo i quaranta anni. Sono stati chiamati in causa al riguardo meccanismi di selezione, maggior frequenza di aborti nelle gravidanze multiple nell'età estrema, fattori genetici ed ambientali. A tutt'oggi queste argomentazioni hanno però un puro valore speculativo.

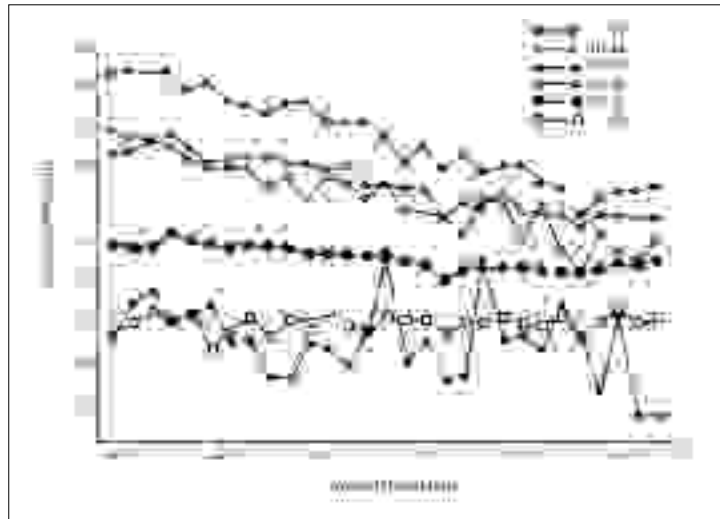


Figura 4 d. Tasso di parti da gravidanze multiple in relazione all'età materna. Italia, 1955-1983.

	Numero totale di parti	Parti da gravidanze dizigotiche/1000 parti	Parti da gravidanze monozigotiche/1000 parti
Età materna			
19	159.069	2.5	3.6
20-24	747.066	4.2	3.6
25-29	823.302	5.4	4.2
30-34	505.582	7.3	4.1
35-39	185.916	8.1	4.5
40-44	43.853	6.0	3.8
45	3.177	n.c.*	4.7**

* Non calcolato (durante il periodo considerato per questa classe di età non si sono osservati parti multipli con nati di sesso diverso).
 ** Inclusi probabilmente alcuni parti da gravidanze dizigotiche con nati di sesso uguale.

Tabella 4 b. Tasso di parti da gravidanze multiple in relazione all'età materna e alla zigosi. Italia 1980-1983.

Fattori socio-economici

Una maggior frequenza di gravidanze multiple in donne di bassa classe sociale è stata osservata in studi condotti in diverse nazioni come la Scozia, la Nigeria e nei nati illegittimi (Eriksson e Fellman, 1967; Nylander 1978). Tali differenze sono state spiegate in termini di differenti pattern riproduttivi o differenti abitudini dietetiche; tuttavia la relazione classe sociale/ gravidanza multipla non è stata confermata in altri studi. Ad esempio, in una vasta analisi degli andamenti delle gravidanze multiple nelle diverse classi sociali condotta in Gran Bretagna, non si è osservata nessuna differenza nella frequenza di gravidanze gemellari nelle donne di diversi strati sociali (Murphy e Botting, 1989).

Storia riproduttiva

Numerose osservazioni cliniche hanno suggerito che l'alta parità è associata con un alto rischio di gravidanza dizigotica. Tuttavia gli studi epidemiologici non hanno sempre mostrato risultati consistenti. Per esempio un'alta frequenza di gravidanze multiple si è osservata in uno studio condotto su donne multiparae in India ed in Scozia (MacGillivray et al., 1988). La relazione tra parità e gravidanza multipla va comunque interpretata alla luce della già sottolineata relazione tra età materna e rischio di gravidanza dizigotica.

Una possibile associazione tra maggior frequenza di gravidanza multipla e aborto spontaneo è stata suggerita da uno studio che ha messo in relazione la frequenza di queste due condizioni ostetriche in diverse aree geografiche (Zahalkova e Zudova, 1984). I pochi dati di epidemiologia analitica non hanno però confermato tale suggerimento (Parazzini et al., 1993b) ed, in assenza di una reale giustificazione biologica, tale osservazione appare puramente speculativa.

Uso di contraccettivi orali

Un ruolo della contraccezione orale nell'incremento della frequenza di gravidanze gemellari è stato ipotizzato a causa della possibilità che la sospensione di una terapia estroprogestinica possa determinare un aumentato rilascio di gonadotropine ipofisarie, che a sua volta potrebbe determinare una poliovulazione. I dati epidemiologici disponibili non sono però completamente consistenti. Un'analisi condotta nel Connecticut ha mostrato un rischio di gravidanze dizigotiche circa tre volte superiore nelle donne che hanno concepito entro due mesi dall'interruzione dell'uso di contraccettivi orali (Bracken, 1979). Simili risultati si sono osservati in uno studio basato su un questionario postale condotto negli Stati Uniti (Rothman, 1977) e nel Royal College of General Practitioners Oral Contraceptive Study condotto in Inghilterra (1974). Tuttavia, nessuna relazione tra uso di contraccettivi orali e rischio di gravidanza multipla si è osservata in un altro studio condotto sempre nel Regno Unito ed una relazione inversa si è osservata in uno studio francese.

Familiarità per gravidanze multiple

Una familiarità per gravidanza multipla è tradizionalmente considerata un "fattore di rischio" di avere a propria volta una gravidanza gemellare. Tale osservazione clinica è stata confermata negli studi epidemiologici (Parazzini et al., 1993b). Il rischio di

gravidenza gemellare sarebbe circa doppio nelle donne con madre o sorelle che a loro volta hanno avuto gemelli, e tale rischio sarebbe maggiore per le gravidanze monozigotiche rispetto alle dizigotiche. Tale associazione potrebbe tuttavia essere almeno in parte sovrastimata. E' infatti estremamente difficile negli studi epidemiologici escludere la possibilità di bias di memoria; in altri termini è facile pensare che le donne che hanno avuto dei gemelli possano con più facilità riportare una familiarità rispetto alle donne che hanno avuto gravidanze singole.

Altri fattori

E' stato suggerito che le donne a rischio di gravidanza multipla siano di maggior peso corporeo ed abbiano un menarca ed una menopausa in età più precoce (Wyshak, 1981). Queste osservazioni sono state interpretate alla luce di differenti livelli di gonadotropine nelle donne sovrappeso e la loro interazione con le caratteristiche mestruali. I pochi dati disponibili al proposito sono tuttavia largamente inconsistenti. Similmente inconsistenti sono i pochi dati sul ruolo dei fattori dietetici e della riduzione del numero medio di spermatozoi riportati in alcuni recenti studi, fattori che sono stati alternativamente suggeriti per spiegare la netta riduzione nella frequenza di gravidanze multiple.

5. Il basso peso alla nascita

Il basso peso alla nascita rappresenta il principale determinante della prognosi neonatale ed infantile. Si stima per esempio che in Italia circa il 70 per cento della mortalità perinatale e infantile sia attribuibile al basso peso alla nascita (Parazzini et al. 1990a).

Ancora maggiore è il problema nelle aree meno sviluppate: se infatti circa il 15 per cento dei bambini che nascono nel mondo pesano meno di 2.500 grammi, più del 90 per cento di essi nasce nelle nazioni in via di sviluppo (Grant, 1990).

Accanto ad alcuni fattori patologici ben definiti (per esempio le infezioni, il diabete, l'ipertensione in gravidanza, alcune anomalie cromosomiche), numerosi fattori sono stati associati al rischio di tale condizione.

Prima di rivedere brevemente le evidenze su tali fattori, è utile una semplice considerazione metodologica. Il basso peso alla nascita può essere la conseguenza di un parto pretermine o di un ritardo di crescita intrauterina. Così un nato di basso peso si può definire sia come un nato di peso inferiore a 2.500 grammi a qualunque età gestazionale o come un nato di peso inferiore al 10° percentile di peso per la settimana gestazionale (piccolo per l'età gestazionale). Non sempre gli studi epidemiologici hanno considerato separatamente le due condizioni, che pure possono essere conseguenza di meccanismi eziopatogenetici differenti. Vengono qui considerati i fattori di rischio per i nati di basso peso per l'età gestazionale.

Andamenti temporali e frequenza

Definendo come nati piccoli per l'età gestazionale i nati con peso inferiore al 10° percentile dei nati in una data settimana di gestazione, ovviamente dieci nati su cento saranno piccoli per l'età gestazionale. Nella realtà ciò è tuttavia vero solo se si hanno a disposizione curve di peso alla nascita ben rappresentative della propria popolazione. Per esempio considerando i nati italiani (il cui peso alla nascita è routinariamente raccolto dall'ISTAT attraverso la scheda di registrazione al parto), se si utilizzano come riferimento le classiche curve di peso alla nascita della Lubchenco (Lubchenco et al., 1963) o, con più specifico riferimento a dati italiani, quelle prodotte nei tardi anni Settanta da un gruppo collaborativo includente una ventina di centri ostetrici sparsi su tutto il territorio nazionale (Bossi e Caccamo, 1980), quasi il 20 per cento dei nati mostra un valore di peso inferiore al 10° percentile. Per questo motivo sono state recentemente proposte delle curve basate su tutti i nati che vengono presentate in Appendice I.

Diversa è la frequenza del fenomeno se si considera come criterio di classificazione un peso inferiore a 2.500 grammi, qualunque sia la settimana di gestazione al parto. Considerando sempre la situazione italiana nei primi anni Ottanta, meno del 6 per cento dei nati registrava un peso inferiore ai 2.500 grammi (Tabella 5.a). Molto più complesso è valutare l'andamento della frequenza nel tempo dei nati di basso peso. Alcune serie cliniche hanno suggerito una loro riduzione (Kessel et al., 1984; Rumeau-Rouquette et

Peso alla nascita (in grammi)	Percentuale dei nati	Numero dei nati
<1000	0.3	7541
1000-1499	0.6	13784
1500-1999	1.0	26183
2000-2499	3.7	92812
2500-2999	16.5	412172
3000-3499	41.2	1032080
3500-3999	28.3	709526
4000-4499	7.2	180396
4500	1.1	28664

Tabella 5 a. Distribuzione di nati in base al peso alla nascita. Italia 1980-1983 (Fonte; Parazzini et al. 1990a).

al., 1984), tuttavia è estremamente difficile generalizzare tale evidenza al totale della popolazione. Senza dubbio si è invece osservata in quest'ultimo decennio una riduzione nei tassi di mortalità perinatale ed infantile nei nati di basso peso, riduzione da attribuire ad una migliore assistenza neonatale, che ha visto in questi anni un notevole investimento in termini di risorse di ricerca e tecnologia. Un punto tuttavia ancora aperto è la valutazione degli esiti neurologici e sulla crescita dei nati di basso peso, in particolare nei nati di peso inferiore ai 1.500 grammi.

I fattori di rischio

Esiste una generale evidenza sull'origine multifattoriale del basso peso alla nascita (Kramer, 1987). Questo fatto comporta alcune difficoltà, non solo nell'individuare con accuratezza i determinanti di tale condizione, ma anche nell'indicare con precisione il ruolo dei fattori di rischio evidenziati che possono, in alcuni casi, sovrapporsi e interagire tra loro. La Tabella 5.b presenta i principali fattori identificati. Vediamo in dettaglio i più importanti.

Indicatori socio-economici

Una condizione socio-economica disagiata è stata tradizionalmente associata ad un aumentato rischio di basso peso alla nascita. Tuttavia le evidenze disponibili sono spesso basate su osservazioni cliniche o su studi che non tenevano in adeguato conto il possibile ruolo di confondimento di altre variabili, quali fattori nutrizionali, maggior attività lavorativa in gravidanza o scarsa assistenza ostetrica. In altri termini, un basso stato socio-economico più che essere di per sé un fattore di rischio per il basso peso, va inteso come un indicatore di diverse condizioni di rischio.

Ovviamente collegata alla condizione socio-economica è l'influenza del lavoro in gravidanza sulla crescita fetale.

Fattori genetici e costituzionali
Sesso dal bambino
Origine etnico/razziale
Altezza materna
Peso materno pregravidico
Altezza e peso paterni
Fattori demografici e socio-economici
Età materna
Stato socio-economico
Fattori ostetrici
Parità
Pregressi bambini di basso peso
Fattori nutrizionali
Aumento di peso in gravidanza
Apporto calorico
Dispendio energetico (lavoro e attività fisica)
Esposizione a sostanze tossiche
Nicotina
Etanolo
Caffeina
Cocaina
Marijuana
Eroina
Cure prenatali

Tabella 5 b. I principali fattori di rischio identificati per il basso peso alla nascita.

Razza

Complessa è la valutazione del ruolo dei fattori razziali sul rischio di basso peso alla nascita. E' infatti intuitivo immaginare come le differenze che si osservano tra i nati di varie razze possano essere largamente influenzate dalle diverse condizioni socioeconomiche e abitudini di vita anche all'interno di una stessa nazione. Malgrado queste cautele, vi è una qualche indicazione che le donne di razza nera, indiane e pakistane tendano ad avere bambini con un peso alla nascita inferiore a quello delle bianche europee e nord-americane e che alcuni gruppi etnici (ebrei del nord Africa e indiani del nord America) tendano ad avere bambini più grandi (Kramer, 1987).

Età materna

La frequenza di basso peso alla nascita nelle varie età della madre ha un andamento piuttosto costante. Alcuni studi hanno suggerito un aumentato rischio di basso peso nelle adolescenti. Tali studi non hanno però spesso tenuto in conto il ruolo di numerosi

fattori, quali in particolare una minor attenzione della donna verso la gravidanza: le cure prenatali sono spesso minori nelle adolescenti che nelle donne di età maggiore, e spesso le gravidanze in ragazze molto giovani si hanno con più frequenza nelle classi socio-economiche inferiori o nelle donne di origine etno-razziale minoritaria.

Caratteristiche costituzionali materne e paterne

Numerosi studi epidemiologici hanno confermato l'osservazione clinica che l'altezza e il peso pregravidico materno sono direttamente correlati con il peso alla nascita. E' stato stimato che il peso alla nascita sia circa 8 grammi maggiore per centimetro di altezza materna, con un rischio aumentato di circa il 30 per cento di basso peso per l'età gestazionale nelle donne di altezza inferiore a 160 cm rispetto a quelle di altezza superiore.

Ovviamente nell'interpretazione di questi risultati non va dimenticato come l'altezza sia il risultato non solo di una componente genetica, ma anche ambientale, in particolare la nutrizione nell'infanzia e nell'adolescenza.

La stessa osservazione vale ovviamente per il peso materno che comunque è apparso in numerosi studi essere associato al rischio di basso peso per l'età gestazionale: per esempio il rischio di tale condizione, era in uno studio caso-controllo condotto da Scott e collaboratori (1981), circa due volte aumentato nelle donne che pesavano meno di 50kg rispetto a quelle di peso superiore. Stime complessivamente simili sono emerse da studi condotti in altre popolazioni.

Un rapido cenno al possibile ruolo del peso ed altezza paterni che possono essere associati al rischio di basso peso attraverso meccanismi genetici. Gli studi effettuati hanno individuato una relazione positiva stimata intorno a 1-1.5g/cm per l'altezza e 3 g/kg per il peso, con un prevedibile, minor effetto di tali parametri paterni rispetto a quelli della madre sul peso alla nascita.

Aumento di peso in gravidanza

L'incremento ponderale in gravidanza è stato associato alla crescita fetale in numerosi studi. La relazione appare più evidente nelle donne sottonutrite all'inizio della gravidanza. Il rischio di basso peso è circa due volte aumentato nelle donne che hanno avuto un incremento ponderale inferiore a 7 kg durante la gestazione. Strettamente correlato è l'apporto calorico in gravidanza, fattore protettivo soprattutto nelle aree povere con popolazione sottonutrita, e che è fortemente dipendente, a sua volta, dal dispendio energetico e dall'attività lavorativa. L'effetto di queste ultime variabili sulla crescita intrauterina rimane d'altra parte ancora incerto, non solo per la difficoltà nel misurare l'impatto della singola variabile, ma anche per la necessità di distinguere le varie componenti del dispendio energetico (lavoro, stress, attività fisica) nell'analisi del fenomeno.

Storia riproduttiva

Vi è evidenza che il peso alla nascita, ed in generale l'esito della gravidanza, sia più favorevole nelle pluripare rispetto alle primipare. Similmente, il rischio di partorire bambini di basso peso per l'età gestazionale è circa doppio nelle nullipare rispetto alle pluripare.

In termini epidemiologici va ricordato come nell'interpretazione di tali risultati vada considerato il ruolo dell'età materna: le donne più giovani tendono ad essere più frequentemente primipare.

Un punto estremamente controverso in letteratura è la relazione tra basso peso e l'intervallo tra le gravidanze.

Studi recenti condotti in popolazioni differenti hanno suggerito, dopo aver tenuto conto dell'effetto di numerosi potenziali fattori confondenti, che un breve intervallo tra due gravidanze (meno di sei mesi) può essere associato ad un rischio aumentato di circa il 30-50 per cento di basso peso alla nascita. In termini biologici tale associazione è stata tradizionalmente interpretata alla luce di un insufficiente ripristino da parte della madre delle riserve nutrizionali o di una sfavorevole condizione uterina che limiterebbe la crescita fetale.

Il rischio di partorire nati di basso peso è circa due volte aumentato nelle donne con una storia positiva per tale condizione. Ovviamente è difficile interpretare tale associazione in termini strettamente costituzionali o, più in generale, di persistenza degli stessi fattori di rischio che hanno portato a partorire bambini di basso peso. In termini clinici tale associazione riveste tuttavia una grande importanza, definendo un gruppo a particolare rischio di basso peso.

Fumo di sigaretta e consumo di alcool e caffè

Si veda il capitolo 9 per una discussione dettagliata degli effetti del fumo di sigaretta e del consumo di alcool e caffè sul rischio di basso peso alla nascita.

Sostanze stupefacenti

Gli anni recenti sono stati caratterizzati da una rapida diffusione del consumo di sostanze quali eroina, cocaina, marijuana. Anche le donne in gravidanza hanno mostrato questo tipo di andamento drammaticamente crescente. Dal punto di vista strettamente ostetrico, l'uso di cocaina in gravidanza determina un'insufficienza del flusso uteroplacentare, con un quadro di insufficienza placentare acuta o cronica ed ipertensione materna, inoltre stimola le contrazioni uterine e la vasocostrizione fetale. Alla luce di queste osservazioni, è ragionevole attribuire almeno in parte all'uso di cocaina il minor peso alla nascita, osservato in numerosi studi nelle donne che hanno fatto uso di tale sostanza in gravidanza, anche se non è facile, sia pure con le più opportune tecniche di analisi, "ripulire" completamente dell'effetto di confondimento di altri cofattori come il fumo di sigaretta e, più in generale, una scarsa attenzione verso la gravidanza propria delle tossicodipendenti.

Simili considerazioni possono essere fatte per la relazione tra basso peso e uso di eroina e marijuana; tuttavia il loro effetto sul peso pare più limitato di quello della cocaina.

L'eziologia multifattoriale del basso peso alla nascita ed il lungo elenco di determinanti del rischio individuati, non contribuiscono certo a semplificare la comprensione del ruolo giocato dai diversi fattori sullo sviluppo di tale condizione, e il loro diverso significato nelle varie popolazioni.

Ben diverso è infatti in termini quantitativi l'impatto, per esempio, di fattori nutrizionali (basso apporto calorico in gravidanza, scarso incremento ponderale materno) nelle aree sviluppate rispetto a quelle in via di sviluppo.

A sua volta il fumo di sigaretta rappresenta probabilmente la causa di circa un terzo delle nascite di bimbi di basso peso nelle nazioni europee e del Nord America (in queste aree circa il 30 per cento delle donne in età fertile fuma e la metà non smette in gravidanza) e di una frazione molto limitata nelle altre aree geografiche. Le strategie di prevenzione devono quindi essere sviluppate tenendo ben presente queste differenze. Per la nostra pratica clinica quotidiana però massima attenzione deve essere posta verso indicazioni chiare da dare alla donna gravida, prima fra tutte l'astensione dal fumo, il più semplice e prevenibile fattore di rischio per il basso peso alla nascita.

6. La patologia trofoblastica gestazionale

La mola vescicolare completa e parziale sono due distinte entità genetiche, istopatologiche e cliniche. La mola completa è caratterizzata dall'assenza dell'embrione, iperplasia generalizzata del citotrofoblasto e del sinciziotrofoblasto ed edema dei villi. Dal punto di vista del patrimonio cromosomico è generalmente 46, XX e l'origine più comune è il raddoppiamento del genoma aploide. La mola parziale è caratterizzata da idrope dei villi con evidenza microscopica e macroscopica del feto. Nella maggior parte dei casi ha un patrimonio cromosomico triploide di origine dispermica. Inoltre, il rischio di trasformazione maligna è di circa il 5-15% dei casi di mola completa, ma nullo (o rarissimo) nella mola parziale. Malgrado siano chiari gli aspetti citogenetici, le cause della patologia trofoblastica gestazionale, o più semplicemente i suoi fattori di rischio, non sono affatto ben definiti. La maggior parte degli studi inoltre non ha considerato separatamente la mola vescicolare completa e quella parziale; esse verranno qui considerate, se non altrimenti specificato, come un'unica entità.

Differenze geografiche e temporali

E' comunemente riportato che la patologia trofoblastica gestazionale, presa nel suo complesso, è più frequente nelle aree del sud Est Asiatico, India ed Africa, dove d'altra parte è stata condotta la maggior parte degli studi. Relativamente scarsi sono invece i dati di Paesi sviluppati come Stati Uniti ed Europa, dove la patologia trofoblastica si presenta più raramente (Tabella 6.a.).

Hayashi et al. (1982) hanno riferito per gli Stati Uniti una frequenza di 108.4 per 100.000 gravidanze in uno studio relativo ad un arco di otto anni (dal 1970 al 1977). In Europa, ed in particolare in Italia, sono state registrate frequenze ancora più basse. In Lombardia è stata stimata la frequenza della mola idatiforme nel periodo 1979-82, utilizzando i dati del Sistema Regionale delle Dimissioni Ospedaliere. Dopo una revisione delle diagnosi di dimissione e delle cartelle cliniche sono stati confermati 347 casi di mola idatiforme, pari ad un tasso di 62.2 per 100.000 gravidanze, ossia di un caso ogni 1510 gravidanze (Mazzanti et al., 1986).

Queste differenze devono essere considerate con cautela. Molti degli studi sono infatti basati su serie cliniche osservate in grandi maternità. E' così possibile che, nelle aree dove è comune partorire a casa la frequenza di gravidanze molarie rispetto al totale delle gravidanze osservate in un ospedale sia almeno in parte sovrastimata, per il semplice motivo che è più facile che una gravidanza patologica, come è la mola vescicolare, sia inviata in ospedale. Spesso inoltre i criteri di diagnosi sono differenti da studio a studio. In particolare in alcune aree la presenza di mola parziale è cercata con attenzione, anche nel materiale abortivo, portando, ancora una volta, a stimare diversamente la frequenza di patologia trofoblastica in un centro rispetto ad un altro. Malgrado queste considerazioni va tuttavia ricordato che, anche considerando solo gli

Area geografica	per 1000 parti	<u>Incidenza</u> per 1000 gravidanze
<i>Nord America</i>		
Boston (Hertig e Edmonds, 1940)*	-	0.48
Alaska (solo i nativi) (Martin, 1978)	3.87	-
Stati Uniti (Hayashi et al., 1982)	-	1.08
<i>Asia</i>		
Filippine (Acosta-Sison, 1959)	5.00	-
Giappone (Nakano et al., 1980)	2.55	1.92
Giappone (Takeuchi, 1984)	3.02	1.96
Cina (Song et al., 1981)	-	6.67
Taiwan (Wei e Ouyang, 1963)	8.30	-
Hong-Kong (Chun et al., 1964)	4.10	-
Indonesia (Surabaya) (Poen e Djopranoto, 1965)	11.51	9.93
Iran (Javey e Sajari, 1978)	-	3.18
Iraq (Ghali, 1969)	3.62	-
<i>Africa</i>		
Uganda (Leighton, 1973)	1.03	-
Nigeria (Ogunbode, 1978)	4.88	-
<i>Europa</i>		
Norvegia (Kolstad and Hognestad, 1965)	0.77	-
Svezia (Ringertz, 1970)	0.71	0.64
Inghilterra (Nottingham) (Elston, 1979)	0.65	-
Spagna (Gomez et al., 1980)	-	0.82

(segue)

Italia (Lombardia) (Mazzanti et al., 1985)	1.18	0.62
Groenlandia (Nielsen e Hansen, 1979)	1.18	-
Australia Melbourne (Beischer et al. 1970)	1.77	1.41
Sidney (Steigrad, 1969)	1.04	0.91

* si veda Parazzini et al., 1987, per i riferimenti bibliografici.

Tabella 6a. Incidenza di mola idatiforme riportata in diversi studi*.

studi basati su sistemi di sorveglianza che coprono tutta la popolazione di una determinata area, si osservano discrete differenze internazionali, in particolare i tassi in Giappone sono circa doppi rispetto a quelli italiani e degli Stati Uniti d'America.

Per quanto riguarda gli andamenti temporali nella frequenza della patologia trofoblastica, recenti osservazioni dagli USA hanno suggerito un possibile incremento a partire dai primi anni '70, tuttavia le evidenze disponibili sono discordanti. Ad esempio in uno studio condotto negli Stati Uniti da Hayashi e collaboratori (1982) basato sul periodo 1970-77, si è osservato un incremento nella frequenza di mola vescicolare fino al 1975, ma un decremento successivamente.

Fattori di rischio

Età materna e paterna

Il fattore di rischio meglio definito per lo sviluppo di una mola idatiforme, in ogni area, è l'età materna. Il rischio è minore per una gravidanza che si manifesta tra i 20 e 35 anni ed aumenta per la gravidanza fra i 15 e i 20 anni. Vi è poi un aumento progressivo del rischio sopra i 40 anni d'età e, per donne oltre i 50 anni, tale rischio diventerebbe oltre 100 volte più elevato. Ciò è in accordo con i dati dello studio condotto in Lombardia in cui la frequenza della mola idatidiforme aumentava notevolmente sopra i 40 anni, diventando circa 300 volte più elevata nelle donne di età superiore ai 50 anni (Tabella 6.b.). Tuttavia in questo studio non è stato notato un rischio elevato nelle giovani donne.

Meno studiato è il ruolo dell'età paterna. Uno studio caso-controllo effettuato in Lombardia indica che anche l'età paterna può essere un fattore di rischio importante per lo sviluppo di un mola idatiforme (La Vecchia et al., 1984). Donne i cui mariti avevano 41-45 anni ed oltre mostravano un rischio relativo rispettivamente di 1.6 e 4.9 rispetto a quelle con partner più giovani. Queste stime dei rischi sembravano mantenersi

Età materna (anni)	Numero certificato di mole 1979-1982	Numero stimato di gravidanze 1979-1982	Frequenza (x 100.000 gravidanze)
< 20	14	35.952	41.2
20-24	75	137.220	54.7
25-29	114	161.424	70.6
30-34	66	113.137	58.3
35-39	28	54.533	51.3
40-44	28	19.693	142.2
45-49	12	1.933	620.8
≥ 50	10	59	169.5
Totale	347	523.990	66.2

Tabella 6 b. Frequenza di patologia trofoblastica gestazionale in accordo all'età materna, Lombardia 1979-1982.

praticamente inalterate dopo aver tenuto conto dell'età materna. La componente dell'età paterna nell'eziologia della patologia molare appare plausibile alla luce degli studi di citogenetica, in base ai quali, come già ricordato, la mola idatiforme completa ha un cariotipo 46, XX, in cui i cromosomi derivano dal padre. Al proposito, una rianalisi di questi dati prendendo in considerazione separatamente la patologia molare completa e parziale ha mostrato come l'età materna rappresenti un fattore di rischio solo per la patologia molare completa e non per quella parziale (Parazzini et al., 1986a).

Fattori socio-economici

Nelle aree geografiche del Sud Est Asiatico la maggiore incidenza di patologia trofoblastica nelle donne di classe sociale più bassa ha suggerito che la malnutrizione possa rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza della malattia. Tuttavia, in regioni in cui vi è compresenza di diversi gruppi sociali come Singapore e le Hawaii, il diverso stato socio-economico non spiega completamente la diversa frequenza della patologia trofoblastica gestazionale. D'altra parte, studi condotti in Italia e negli Stati Uniti hanno evidenziato un rischio più elevato nelle donne con maggior livello di istruzione e di classe sociale superiore (La Vecchia et al., 1985; Messerli et al., 1985).

E' possibile ipotizzare che "bias" differenti possano giustificare queste evidenze discordanti. Ad esempio, si può pensare che nelle aree più ricche non vi siano, anche nelle donne di classe sociale più bassa, situazioni di reale malnutrizione (il ruolo di carenze di specifici microelementi verrà discusso successivamente). D'altra parte una maggior attenzione diagnostica può essere più frequente nelle donne di classe sociale più elevata.

Storia riproduttiva

Vi è una buona evidenza che il rischio di patologia trofoblastica gestazionale sia maggiore nelle nullipare e nelle donne con uno o più aborti all'anamnesi. La

quantificazione del rischio è tuttavia non ben definita. Nel già citato studio lombardo (Parazzini et al., 1986b) ad esempio il rischio relativo di sviluppare una mola idatiforme, prendendo come categoria di riferimento le donne nullipare, risultava 0.6 (I.C. al 95%= 0.4-0.9) per le donne che avevano avuto una o più gravidanze a termine. L'effetto protettivo della parità sembrava aumentare con il numero dei parti. Tuttavia studi condotti in altre aree hanno mostrato un effetto protettivo minore.

Più definito è il rischio di mola vescicolare ripetuta. Numerosi studi suggeriscono che, in donne in cui si sia avuta una gravidanza molare, permane elevato il rischio di sviluppare un'altra mola. In questo caso, il rischio relativo sarebbe elevato dalle 20 alle 40 volte rispetto alla popolazione generale (Parazzini et al., 1987).

Uso di contraccettivi orali

L'uso passato o recente di contraccettivi orali non sembra correlato con il rischio di sviluppare patologia molare. Tuttavia l'uso di contraccettivi orali dopo lo svuotamento di una mola idatiforme aumenterebbe secondo alcuni autori il rischio di sviluppare un coriocarcinoma, anche se le evidenze al riguardo sono contraddittorie.

Gruppi sanguigni ed antigeni di istocompatibilità

Diversi studi hanno riportato distribuzioni di gruppi sanguigni in donne con patologia trofoblastica gestazionale diverse da quelle attese nella popolazione generale. Llewellyn-Jones sulla base di 219 casi di mola idatiforme in Malesia ha riportato una prevalenza del gruppo A ed AB nelle donne che avevano presentato tale patologia (Llewellyn-Jones, 1965). Bagshawe et al. (1971) hanno notato un aumento del rischio di sviluppare un coriocarcinoma dopo gravidanza molare in pazienti di gruppo A.

In uno studio condotto in Lombardia il rischio di mola vescicolare era circa una volta e mezzo, due volte più elevato nelle donne di gruppo A e AB (Parazzini et al., 1985). Può essere importante notare che mentre da un lato, malgrado le vaste discrepanze tra i risultati degli studi pubblicati, sembra esservi un'associazione fra il fenotipo ABO e la patologia trofoblastica, dall'altro nessun dato ha mostrato un'associazione tra antigeni di istocompatibilità HLA materni o paterni e rischio di patologia trofoblastica gestazionale.

Consanguineità e familiarità

La mola completa, ancora più della gravidanza normale si può considerare un allotrapianto, dal momento che il suo corredo genetico appartiene al padre e mostra tratti che differiscono antigenicamente dalla madre. Poiché il sistema immunitario è geneticamente controllato, è interessante studiare se ci possano essere degli effetti correlati alla consanguineità nell'incidenza della patologia trofoblastica. Martin, ad esempio, sospettava che l'isolamento dei villaggi indigeni in Alaska potesse contribuire all'incidenza elevata di mola idatiforme nelle donne eschimesi (Martin, 1978). Similmente è stata suggerita una possibile familiarità molare. Tuttavia le evidenze ad oggi disponibili sono limitate a pochi case-report pubblicati. Per tale motivo è ad oggi molto difficile definire la relazione tra consanguineità, familiarità e rischio di patologia molare.

Abitudini dietetiche

Studi descrittivi condotti già negli anni '60 in Messico e nelle Filippine avevano suggerito che la più alta frequenza di patologia trofoblastica gestazionale nelle classi sociali inferiori delle aree meno sviluppate potesse essere spiegata da un ridotto consumo di proteine. Tuttavia i risultati di studi successivi non sono univoci. L'incidenza di mola idatiforme è infatti alta nella popolazione dell'Alasca, caratterizzata da una dieta ad alto contenuto di proteine (Parazzini et al., 1987).

Due recenti studi caso-controllo hanno riportato una associazione tra indicatori dietetici e rischio di patologia del trofoblasto. Il primo studio condotto negli Stati Uniti ha mostrato una riduzione di circa il 50% nel rischio di insorgenza di patologia molare nelle donne con una dieta ricca di grassi animali e carotene, mentre la relazione con un alto indice di assunzione di proteine, sebbene suggerisce un effetto protettivo, non raggiungeva la significatività statistica (Berkowitz et al., 1985). Il secondo studio condotto in Lombardia ha confermato il ridotto rischio di malattia trofoblastica nelle donne che assumevano una dieta ricca di carotene, grassi e proteine animali (Parazzini et al., 1987).

Una carenza di vitamina A o di proteine può avere conseguenze sui processi riproduttivi, favorendo una degenerazione dell'epitelio seminfero e un'aumentata probabilità di riassorbimento dell'uovo fecondato o di aborto nei ratti e nelle scimmie. Tuttavia ad oggi è difficile interpretare queste informazioni in modo univoco e solo ulteriori ricerche epidemiologiche (ben condotte per tenere conto di tutti i fattori di confondimento, primo fra tutti lo stato socio-economico) e di laboratorio permetteranno un migliore interpretazione della relazione tra dieta e patologia molare.

Altri fattori

Tra i fattori che, oltre a quelli precedentemente indicati, sono stati associati ad un aumentato rischio di patologia trofoblastica gestazionale, due meritano di essere ricordati. Il primo è il fumo di sigaretta. Vi è una relazione tra fumo di sigarette e rischio di aborto spontaneo, di neonati di basso peso ed altre complicanze della gravidanza. Il tabacco sembra inoltre indurre trasformazioni patologiche nella placenta, quali l'iperplasia trofoblastica e l'endoarterite obliterante. Fra i componenti delle sigarette, idrocarburi policiclici aromatici vengono metabolizzati da enzimi ovarici e trasformati in prodotti tossici che sono in grado di distruggere gli oociti di ratti e le ovaie di topi. D'altra parte, la nicotina danneggerebbe l'interazione spermatozoo-cellula uovo, provocando polispermia in alcune specie animali. Il fumo tuttavia non è stato ancora sufficientemente studiato in relazione alla patologia trofoblastica, ed i pochi dati pubblicati hanno mostrato risultati contrastanti (Parazzini et al., 1987).

Il secondo fattore è l'uso di pesticidi (in particolare l'Agent-Orange). Studi condotti nel sud Vietnam hanno mostrato un aumento di frequenza di gravidanza molare dai primi anni '70, in corrispondenza con un aumentato uso di erbicidi anche per motivi bellici. I dati disponibili sono però di difficile interpretazione, anche in conseguenza della scarsa qualità degli studi e delle incertezze nella stima dei tassi (in particolare dei denominatori, cioè del numero di nati), in particolare negli anni di guerra. Ad oggi quindi è estremamente difficile poter trarre conclusioni al proposito ed, in ogni caso, non necessariamente il potenziale effetto dell'Agent-Orange sul rischio di patologia trofoblastica deve essere direttamente trasferito ad altri erbicidi (Parazzini et al., 1987).

7. L'ipertensione gestazionale e la preeclampsia

L'ipertensione gestazionale rappresenta una delle più comuni complicanze della gravidanza. Si stima che la sua frequenza sia pari a circa il 4-7% (Tab. 7.a). Tale stima dipende dai criteri classificativi e dalle popolazioni considerate nei vari studi. Lo stesso utilizzo come metodo di misurazione della pressione in gravidanza del 4° invece del 5° tono di Korotkoff può tendere ad aumentare la prevalenza di ipertensione in gravidanza.

In questo articolo verranno brevemente riviste le principali evidenze della letteratura sui fattori di rischio per l'ipertensione in gravidanza. Non verranno considerate le condizioni cliniche associate alla preeclampsia (come ad esempio l'ipertensione cronica, il diabete o la gemellarità), ma attenzione verrà posta ai fattori di rischio diffusi nella popolazione, per identificare, nella pratica clinica quotidiana, le caratteristiche delle donne "a rischio" di sviluppare ipertensione gestazionale e preeclampsia.

Autore	Area geografica	Ipertensione %	Preeclampsia %	Popolazione	Criteri diagnostici
Chelsey	Nord America (New York)	-	(1954)	6.0 gravidanze	non definiti osservate al Kings Hospital
			(1968)	1.3	
			(1974)	5.8	
Lindmark et al.	Nord Europa	7.0	-	serie clinica	non definiti
Saftlas et al.	Nord America (Stati Uniti)	-	-	2.6 tutte le gravidanze 1979-1986	ipertensione >90-140 + proteinuria (statistiche vitali)
Savitz et al.	Nord America (Nord Carolina)	4.3	-	2.6 tutte le gravidanze singole nel periodo 1988-1989	statistiche correnti (non definiti)

Tabella 7a. Frequenza di ipertensione in gravidanza (risultati da studi selezionati).

I fattori di rischio

Età materna

L'età materna rappresenta, come in molte patologie della gravidanza, il meglio definito fattore di rischio per l'ipertensione gestazionale. Il rischio tende ad aumentare con l'età ed è circa doppio nelle donne quarantenni rispetto alle ventenni (Savitz e Zhang, 1992). Alcuni studi hanno suggerito un aumento di rischio nelle gravidanze in età molto giovane (prima dei venti anni) (Safitlas et al., 1990), tuttavia i dati al proposito non sono consistenti e una vasta e ben condotta indagine sui fattori di rischio per l'ipertensione in gravidanza condotta su circa 200.000 gravidanze in Nord Carolina, ha mostrato una frequenza simile di ipertensione in gravidanza nelle donne di età inferiore ai 20 anni e quelle tra i 20 ed i 30 anni (Savitz e Zhang, 1992). D'altra parte, ogni analisi dell'effetto dell'età deve tenere in conto il ruolo delle gravidanze, le donne più giovani sono ovviamente più frequentemente nullipare.

Storia ostetrica

E' comune osservazione clinica che la prima gravidanza è a maggior rischio di ipertensione gestazionale e preeclampsia. I dati epidemiologici confermano tale osservazione (Savitz e Zhang, 1992; Eskenazi et al., 1991; Klonoff-Cohen et al., 1989; Chelsey, 1984). Il rischio di ipertensione gestazionale è circa dimezzato nelle pare rispetto alle nullipare. Non vi è tuttavia una chiara relazione tra numero di gravidanze oltre la prima e rischio di ipertensione gestazionale e preeclampsia. Alcuni studi hanno mostrato un effetto protettivo anche dell'aborto spontaneo od indotto, mentre altri hanno suggerito che solo una gravidanza a termine protegga dal rischio di sviluppare ipertensione gestazionale o preeclampsia nelle gravidanze successive (Savitz e Zhang, 1992; Eskenazi et al., 1991).

Razza

Alcune osservazioni cliniche hanno suggerito che le donne di razza nera siano a maggior rischio di ipertensione gestazionale e preeclampsia di quelle di razza bianca. Le evidenze al proposito sono tuttavia non consistenti. Ad esempio nessuna relazione tra razza e rischio di ipertensione gestazionale è stata osservata nel già citato vasto studio condotto in Nord Carolina (Savitz e Zhang, 1992), ma un rischio circa doppio di preeclampsia è stato riportato nelle donne nere rispetto alle bianche in uno studio caso-controllo condotto in California (Eskenazi et al., 1991).

Per spiegare tali differenze è stato ipotizzato che l'associazione tra ipertensione e razza nera sia in realtà spiegabile da una maggior frequenza di ipertensione cronica misconosciuta nelle donne di razza nera, che negli Stati Uniti sono spesso di più basso stato socio-economico e meno attente alla propria salute (Chesley, 1984).

Istruzione, stato sociale, lavoro in gravidanza

Non vi è evidenza che l'istruzione e lo stato sociale siano associati al rischio di ipertensione gestazionale o preeclampsia. In particolare non vi è evidenza consistente che una bassa scolarità od un basso livello socio-economico possano aumentare il

rischio di ipertensione gestazionale (Savitz e Zhang, 1992; Eskenazi et al., 1991).

Vi sono invece alcune evidenze che il rischio di preeclampsia sia aumentato in donne che hanno lavorato in gravidanza. Tale associazione quindi sembra essere interpretabile non in termini di livello socio-economico, ma più in termini di stress psicofisico (Eskenazi et al., 1991; Marcoux et al., 1989).

Fumo in gravidanza

Il fumo di sigaretta in gravidanza tende a proteggere dal rischio di ipertensione gestazionale e preeclampsia; la protezione sembra essere maggiore per la preeclampsia che per l'ipertensione gestazionale. Non tutti gli studi sono tuttavia consistenti (Savitz e Zhang, 1992; Eskenazi et al., 1991). L'interpretazione biologica non è semplice. Vi sono alcune evidenze che fuori gravidanza le donne fumatrici abbiano valori inferiori di pressione arteriosa delle non fumatrici. Tuttavia è stata osservata una mortalità perinatale maggiore nei nati da donne preeclampistiche fumatrici rispetto ai nati da donne preeclampistiche non fumatrici (Duffus e MacGillivray, 1968).

Incremento di peso in gravidanza

Un incremento di peso eccessivo in gravidanza aumenta il rischio di ipertensione gestazionale. I dati al proposito sono consistenti, mostrando un rischio circa doppio nelle donne che aumentano in gravidanza più di 15-18 chili rispetto a quelle che aumentano di meno. Anche un eccessivo peso pre-gravidico (ad esempio un indice di Quetelet > 25) è associato ad un aumentato rischio di ipertensione gestazionale (Eskenazi et al., 1991). Va tenuto conto che donne sovrappeso sono ad aumentato rischio anche di ipertensione pregravidica, che può in molti casi essere sotto diagnosticata.

Storia di preeclampsia

Una storia di ipertensione in gravidanza o preeclampsia aumenta marcatamente il rischio di tali condizioni nelle gravidanze successive. Ad esempio il rischio di preeclampsia era circa dieci volte maggiore nelle donne con una gravidanza all'anamnesi caratterizzata da preeclampsia in uno studio caso-controllo condotto in California (Eskenazi et al., 1991).

Familiarità per preeclampsia

Numerosi studi hanno suggerito che vi sia una familiarità per preeclampsia. La modalità di regolazione "genetica" sarebbe mediata da un singolo gene recessivo, la cui frequenza nella popolazione sarebbe pari a circa lo 0.2 per cento. Sulla base di queste frequenze si può stimare una probabilità di preeclampsia di circa il 30-35 per cento nelle figlie di donne con preeclampsia (O'Brien, 1990). Queste stime teoriche si accordano con alcuni dati epidemiologici che hanno suggerito un rischio di circa 5-7 volte aumentato in figlie di donne con storia di preeclampsia (Klonoff-Cohen et al., 1989). Nelle valutazioni dei dati epidemiologici va sempre tenuta presente la possibilità di un bias di memoria, in quanto è possibile ipotizzare che le donne con ipertensione gestazionale-preeclampsia siano con più facilità a conoscenza del fatto che le loro madri hanno avuto una patologia simile in gravidanza.

Dieta

Da sempre l'insorgenza di preeclampsia è stata associata alla dieta. Le ricerche degli ultimi anni hanno dato un supporto all'osservazione clinica. Uno degli aspetti più interessanti è la relazione tra assunzione di 4-3 acidi grassi essenziali e basso rischio di ritardo di crescita (Olsen et al., 1986). Tale aspetto seppur estremamente interessante non è ancora ben definito. La relazione tra tale assunzione e rischio di preeclampsia sarebbe mediata dalla bilancia prostaglandine-trombossano, in quanto i 4-3 acidi grassi essenziali sono il substrato per la produzione di prostaciline.

Altri microalimenti, ora oggetto di studi, sono il calcio, lo zinco ed il magnesio. Sebbene numerosi dati sembrano suggerire un'inversa relazione tra assunzione di tali sostanze e rischio di ipertensione gestazionale, le evidenze complessive sono ancora scarse e non completamente consistenti.

Metodi contraccettivi

E' stato suggerito che il cambiamento di partner riduce od annulla l'effetto protettivo delle precedenti gravidanze sul rischio di preeclampsia. Sulla base di queste osservazioni e dell'osservazione che le gravidanze ottenute con inseminazione artificiale da donatore sono a maggior rischio di preeclampsia è stato ipotizzato che l'esposizione ripetuta a sperma possa, attraverso un meccanismo immunologico, ridurre il rischio di preeclampsia. Uno studio caso controllo condotto in Nord Carolina ha offerto una conferma a questa ipotesi (Klonoff-Cohen et al., 1989). In questo studio infatti le donne che usavano il diaframma od il cui partner usava regolarmente il preservativo avevano un rischio doppio di preeclampsia. I dati sulla relazione tra contraccettivi di barriera e rischio di preeclampsia sono tuttavia ancora limitati; ad oggi la possibile associazione negativa tra uso di metodi di barriera e preeclampsia rimane solo una curiosa ipotesi di ricerca.

8. L'interruzione volontaria di gravidanza in Italia

Sono ormai passati più di quindici anni dall'approvazione della legge che ha legalizzato l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) (legge 194 del 5 maggio 1978). Anche se questo periodo è ancora complessivamente breve in confronto ad altre nazioni (ad esempio la legalizzazione dell'aborto si è avuta in Cecoslovacchia nel 1958, in Inghilterra nel 1968 e negli Stati Uniti nel 1971), molte tendenze nel ricorso all'IVG si sono andate in questi anni assestando. In termini preventivi è quindi interessante analizzare come è cambiata in questo decennio l'attitudine delle donne verso l'IVG e quali sono le caratteristiche delle donne a rischio di aborto volontario, per meglio conoscere e progettare iniziative di prevenzione. In questa prospettiva viene analizzato, sulla base dei dati che l'Istituto Centrale di Statistica pubblica annualmente sulla frequenza del fenomeno, l'andamento delle di IVG dalla fine degli anni '70 ad oggi nelle varie aree italiane e come sono cambiati nel tempo i fattori di rischio per l'IVG (D'Avanzo et al., 1992).

L'andamento della frequenza di IVG dalla fine degli anni '70

Prima di tutto vale la pena ricordare che due sono i classici indicatori considerati nel valutare l'attitudine delle donne verso l'IVG: i tassi di IVG/1000 donne 15-49 anni ed i rapporti IVG/1000 nati vivi. Il tasso di abortività esprime principalmente la frequenza (l'incidenza del fenomeno) nella popolazione fertile femminile. Il rapporto di abortività volontaria, invece, confrontando il numero di donne che si sottopongono all'IVG in un periodo di tempo con i nati vivi nello stesso periodo, offre una valutazione della frequenza del ricorso all'intervento in relazione alla procreazione. In particolare, può essere considerato un indicatore dell'atteggiamento delle donne verso il proseguimento della gravidanza.

Nel 1979 si sono avute in Italia 187.752 IVG con un tasso corrispondente e pari a 13.7/1000 donne tra i 15 e i 49 anni (Tab. 8.a.). L'incremento annuale più rapido si è osservato proprio tra il 1979 e il 1980, con un aumento percentuale del tasso pari al 15%. Il fatto stesso della legalizzazione può da una parte aver messo alla luce un certo numero di interruzioni clandestine e, dall'altra, aver creato uno spazio per l'allargamento del fenomeno. Tale aumento è continuato nei tre anni successivi e proprio nel 1982 si è registrata l'incidenza più elevata: 17.1 IVG su 1000 donne 15-49 anni. A partire da tale anno il numero di IVG è diminuito in modo costante fino a 165.456 IVG nel 1989, con un tasso corrispondente all'11.4/1000 donne 15-49 anni, con un decremento percentuale del tasso di IVG tra il 1982 e il 1989 pari al 29%.

I rapporti di abortività volontaria hanno seguito lo stesso andamento dei tassi, ma con un lieve ritardo.

Gli andamenti dei tassi e dei rapporti nelle grandi aree italiane mostrano andamenti simili a quello generale sopra descritto. Vengono tuttavia rilevate alcune differenze

Anno	Area geografica						Italia		
	Nord-Centro			Sud			N° eventi	Tasso	Rapporto
	N° eventi	Tasso	Rapporto	N° eventi	Tasso	Rapporto			
1979	138.835	15,7	385	48.917	10,1	158	187.752	13,7	280
1980	157.476	17,8	459	62.787	12,8	209	220.263	16,0	342
1981	160.634	18,1	481	63.743	12,9	221	224.377	16,3	361
1982	162.144	18,4	495	72.449	14,9	250	234.593	17,1	380
1983	156.918	17,8	491	74.483	15,2	265	231.401	16,9	386
1984	153.990	17,0	501	73.819	14,6	265	227.809	16,1	389
1985	139.236	15,3	457	70.956	13,8	262	210.192	14,8	365
1986	127.829	14,3	442	69.140	13,4	261	196.969	14,0	355
1987	120.228	13,2	418	67.390	12,8	255	187.618	13,0	340
1988	110.963	12,1	370	62.047	11,6	232	173.010	12,0	304
1989	105.977	11,6	360	59.479	11,1	228	165.456	11,4	298

Tabella 8 a. Numero di interruzioni volontarie di gravidanza (IVG), tassi per 1000 donne 15-49 anni e rapporti per 1000 nati vivi per area geografica. Italia, 1979-1989.

(Tab. 8.a.). Le aree del nord e del centro registravano nel 1979 un tasso di IVG pari al 15,7/1000 donne 15-49 anni e un rapporto di 385/1000 nati vivi, contro un tasso del 10,1 e un rapporto di 158 registrati al sud. La riduzione del tasso di abortività osservatasi nel periodo considerato nel nord-centro Italia è stata più marcata di quella osservata al sud, così che la differenza esistente nei primi anni di applicazione della legge 194 praticamente scompare nel 1989. Il ritmo di diminuzione dei rapporti di abortività è meno accentuato (27% dal 1982 al 1989 nel nord-centro e 14% dal 1983 al 1989 nel sud) e visto il consistente divario tra i rapporti delle tre aree geografiche nei primi anni '80 la differenza tra nord-centro e sud rimane complessivamente costante e nel 1989 si hanno 360 IVG/1000 nati vivi al nord-centro e 228 al sud.

Tra le regioni italiane l'Emilia Romagna dall'approvazione della legge ha quasi costantemente registrato i tassi ed i rapporti più elevati, mentre sono il Trentino Alto Adige ed il Veneto e le Marche nel centro nord e la Calabria al sud le regioni ove si sono registrati i tassi più bassi di IVG.

Contrariamente a quanto è avvenuto in quasi tutte le regioni italiane, molte regioni del Mezzogiorno (Molise, Campania, Puglia, Basilicata e Sicilia) presentano tra il 1980 e il 1989 un aumento dei tassi e dei rapporti di abortività. Si tratta di un aumento di entità estremamente variabile: si va dal 4% in Sicilia al 29% in Molise.

Ogni analisi della frequenza da IVG esclude informazioni sulla parte sommersa del fenomeno (le IVG "clandestine"). E' infatti ovviamente molto difficile avere dati al proposito. L'Istituto Superiore di Sanità ha stimato che nel 1983 gli aborti clandestini fossero nel nord Italia quasi il 10% di quelli legali, nel centro quasi il 30% e al sud quasi il 100%. Nel 1987, tuttavia, anche tali stime sono più basse e gli aborti eseguiti clandestinamente scendono del 15%. Tali stime sono comunque estremamente empiriche e basate su alcune ipotesi di difficile valutazione come ad esempio l'assunzione che

l'attitudine delle donne verso la riproduzione e l'IVG sia simile nelle varie aree geografiche italiane, e in ogni caso non spiegano totalmente le differenze tra le varie aree geografiche.

I fattori associati all'interruzione volontaria di gravidanza

L'età

Alla fine degli anni '80 la classe di età 25-34 anni rappresenta più del 40% delle IVG, con un tasso di abortività intorno al 20 per mille (Tab. 8.b.). Nello stesso periodo l'insieme delle classi estreme (donne con età inferiore ai 19 anni e superiore ai 40) contribuisce con solo il 15% delle IVG, con un tasso di abortività intorno al 5 per mille. Considerando l'andamento dei tassi di età specifici nel tempo, il tasso delle donne tra 25 e 29 anni segue la generale tendenza alla diminuzione a partire dal 1982, e anzi contribuisce in modo determinante all'affermazione di questa tendenza (dal 37.4/1000 donne nel 1982 passa al 23.0 nel 1985 e al 19.2 nel 1987) con una percentuale di diminuzione dell'anno di maggior frequenza (1982) al 1987 pari al 30%. Le teenager hanno mostrato riduzioni simili, mentre il tasso delle donne sopra i 40 anni è rimasto complessivamente stabile, passando nelle donne tra 40 e 44 anni da 9.5/1000 donne nel 1982 a 8.7 nel 1987 e mantenendosi attorno all'1 per mille nelle donne tra 45 e 49 anni.

L'analisi dei rapporti di abortività aggiunge elementi importanti al quadro così descritto. Infatti le classi di età che presentano i tassi più alti sono quelle con i rapporti più bassi, dimostrando che tra queste donne accanto ad un'alta frequenza di ricorso all'IVG esiste un gran numero di gravidanze portate a termine. Le classi di età estreme, al contrario, presentano nell'intervallo di tempo considerato una crescita costante dei rapporti: le donne tra 15 e 19 anni passano da un rapporto del 372 nel 1980 ad uno del 645 nel 1987, le donne tra i 40 e i 44 anni passano da un rapporto del 1303 nel 1980 ad uno del 1683 nel 1985 e le donne tra i 45 e i 49 anni passano negli stessi anni dal 1880 al 3315. Quindi il rapporto tra gravidanze interrotte volontariamente e gravidanze portate a termine nelle donne tra 45 e 49 anni è di circa 3 a 1 nel 1987, ossia il numero assoluto di IVG è più di tre volte superiore a quello delle gravidanze portate a termine. Tale proporzione è rovesciata nelle donne tra i 25 e i 29 anni: le IVG sono circa un quarto delle gravidanze portate a termine. Pertanto è da tenere presente che le donne che in termini assoluti elevano il numero di IVG sono quelle tra i 25 e i 34 anni, ma che queste stesse donne sono quelle che contribuiscono di più alla natalità e quindi di fronte ad una gravidanza sono quelle che più probabilmente la portano a termine. In termini relativi invece, e concordemente con il fenomeno appena descritto, sono le donne sopra i 40 anni che, pur rappresentando i valori assoluti una piccola percentuale del totale delle IVG, abortiscono con maggior probabilità e non mostrano durante tutto il periodo considerato alcuna tendenza ad un mutamento del loro atteggiamento rispetto alla gravidanza.

Stato civile

Un'altra caratteristica delle donne che ricorrono all'IVG è l'esser più frequentemente separate, vedove o divorziate: tali donne all'inizio degli anni '80 facevano ricorso all'IVG

con una frequenza quasi doppia rispetto alle nubili, mentre le coniugate avevano un "rischio" di circa il 40% inferiore di fare una IVG. Tuttavia dall'inizio degli anni '80 ad oggi la riduzione dei tassi avvenuta nelle donne separate, vedove o divorziate (pari circa al 30%) è stata più marcata di quella verificatasi tra le nubili o le coniugate.

Istruzione

E' infine interessante notare come i tassi di IVG hanno mostrato in questi anni un andamento differente nelle diverse classi di istruzione. Infatti se nei primi anni '80 i tassi di IVG erano circa il 25% maggiori nelle donne più istruite (con diploma di licenza media superiore o laurea) rispetto a quelle con licenza elementare o nessun titolo, tale differenza si è attenuata nel tempo ed è praticamente scomparsa alla fine degli anni '80 (Tab. 8.c.). Ad esempio nel 1987 il tasso di IVG/1000 donne era pari a 11.8 nelle donne con nessun titolo o licenza elementare 12.6 in quelle con licenza media, 12.8 nelle diplomate e 10.9 nelle laureate. In pratica c'è stato un consistente decremento dei tassi di abortività tra le donne più istruite (pari a circa il 35% in sette anni).

Commento

Tra la fine degli anni '70 e la fine degli anni '80 l'andamento temporale dei tassi di IVG è stato caratterizzato da un netto aumento nel ricorso legale all'IVG nei primi anni di introduzione della legge seguito poi da una costante discesa. Tra il 1982 (anno in cui si trovano le più alte misure di abortività legale in Italia) e il 1989 si è osservata una diminuzione del numero di aborti legali in Italia pari al 30% con una riduzione del tasso e del rapporto di abortività volontaria rispettivamente del 35% e del 20% anno. Tale andamento rispecchia un comportamento nel tempo complessivamente simile a quello descritto a proposito di altri paesi dell'Europa occidentale e mediterranei in cui l'aborto volontario è stato legalizzato negli anni '70. Considerando la frequenza del fenomeno, il tasso di abortività italiano si colloca in posizione intermedia all'interno dell'Europa Occidentale; tassi più elevati si osservano nell'Europa dell'Est in cui l'aborto volontario è legalizzato da parecchi anni (Tab. 8.d.).

Da un'analisi delle caratteristiche delle donne che si sottopongono all'intervento emergono numerose differenze tra la situazione italiana e quelle delle altre nazioni. La donna italiana che ricorre all'IVG è in genere una donna sposata di età compresa tra i 25 e i 34 anni. Questo profilo è in contrasto con quello riscontrato in altre nazioni occidentali dove le nubili, nullipare, con meno di 25 anni rappresentano la maggior percentuale di utenti dell'IVG (Ashton, 1983; Goldsmith, 1989). In particolare le minorenni italiane sono circa il 3% delle donne che ricorrono all'aborto legale, mentre in altre nazioni come la Francia e l'Inghilterra esse raggiungono il 25-30%.

In questi anni il profilo delle donne che si sottopongono ad IVG però è cambiato: sono aumentate in termini relativi le interruzioni di gravidanza al Sud rispetto al Centro-Nord, e marcata è stata la riduzione del gradiente socio economico: alla fine degli anni '80 il ricorso all'IVG è complessivamente simile nelle donne con un livello di istruzione

Età	1980			1982			1985			1987		
	N° eventi	Tasso	Rapporto	N° eventi	Tasso	Rapporto	N° eventi	Tasso	Rapporto	N° eventi	Tasso	Rapporto
15-19	16479	7.4	372	19312	8.4	499	15821	6.8	580	13233	5.8	645
20-24	44099	22.3	226	48473	23.6	260	43630	19.2	267	37168	15.6	256
25-29	47146	24.9	226	52228	27.4	253	46396	23.0	229	40705	19.2	204
30-34	47788	24.2	370	51210	25.7	406	43706	23.0	357	39302	20.3	316
35-39	33402	18.6	730	38714	21.6	826	37858	19.2	765	33197	16.6	682
40-44	15832	8.4	1303	18103	9.5	1761	15720	8.8	1835	15331	8.7	1683
45-49	1624	0.9	1880	1743	1.0	2571	1819	1.0	3254	1661	0.9	3315

Tabella 8 b. Numero di interruzioni volontarie di gravidanza (IVG), tassi per 1000 donne 15-49 anni e rapporti per 1000 nati vivi secondo la classe di età della madre in anni selezionati. Italia, 1980-1987.

Titolo di studio	1980			1982			1985			1987		
	N° eventi	Tasso	Rapporto	N° eventi	Tasso	Rapporto	N° eventi	Tasso	Rapporto	N° eventi	Tasso	Rapporto
nessuno o licenza elementare	84797	12.9	333	83308	14.2	374	63280	12.9	452	49800	11.8	462
licenza media inferiore	68409	13.4	291	87499	15.9	350	84917	13.9	330	78673	12.6	301
licenza media superiore	40050	18.1	332	47158	18.9	353	47438	15.5	317	44546	12.8	294
laurea	6431	17.5	247	6923	15.4	240	6372	12.8	203	5992	10.9	188

Tabella 8 c. Numero di interruzioni volontarie di gravidanza (IVG), tassi per 1000 donne 15-49 anni e rapporti per 1000 nati secondo il titolo di studio della madre in anni selezionati. Italia 1980-1987.

elementare rispetto alle laureate. Anche se è molto difficile interpretare questi andamenti, senza dubbio un ruolo importante nella riduzione dei tassi di IVG è da attribuire all'informazione ed alla disponibilità dei servizi di pianificazione familiare.

Nazione	Tasso nel 1979	Tasso nel 1984
Olanda	5.3	5.6
Scozia	7.3	8.9
Finlandia	15.8*	12.1[^]
Inghilterra e Galles	12.0	12.8
Canada	11.3*	13.0"
Tunisia	16.5*	13.6[^]
Norvegia	17.7	15.9
Italia	15.7	17.0
Svezia	20.9	17.7
Danimarca	21.6	18.4
Germania Or.	22.5 ⁺	26.6
USA	30.2*	27.4[^]
Cecoslovacchia	29.4	34.5
Ungheria	35.9	37.1
Cuba	52.1*	58.6
Bulgaria	68.3*	61.9
Romania	88.1*	99.9[^]
URSS	180.0 ^o	181.0"

(*) 1978; ([^]) 1983; (") 1982; ([^]) 1985; (+) 1977; (o) 1970.

Tabella 8 d. Tassi di interruzione volontaria della gravidanza per 1000 donne 15-44 anni in diversi paesi nel 1979 e nel 1984. (Questa tabella è stata tratta da Munday D. et al.: Br. Med. J. 298: 1231, 1989 e Dambrosio F. et al.: Practitioner 63: 38, 1983).

9. Conseguenze del fumo di sigaretta e del consumo di alcool e caffè in gravidanza

Il fumo di sigaretta ed il consumo di alcool e caffè rappresentano tra le più comuni esposizioni a sostanze esogene in gravidanza. Il loro impatto sul benessere fetale è stato studiato in numerosi studi. Vista la loro rilevanza in termini di salute pubblica abbiamo rivisto in questo breve testo di epidemiologia ostetrica le evidenze disponibili al proposito.

Il fumo di sigaretta

In Italia circa il 30 per cento delle donne tra i 15 ed i 45 anni fumano e la metà di queste continua a fumare in gravidanza (Parazzini et al., 1989). Eppure il fumo è il meglio definito fattore prevenibile di patologia della riproduzione.

Le donne fumatrici hanno maggiori difficoltà a rimanere gravide. I motivi per cui il fumo di sigaretta è causa di una diminuita fertilità non sono stati ancora del tutto chiariti. La nicotina altera la contrattilità delle tube, provocando così una difficoltà nel trasporto degli oociti e nell'incontro con gli spermatozoi, inoltre il fumo di sigaretta causa una diminuzione dei livelli di progesterone e rende difficile l'annidamento dell'uovo fecondato nella mucosa uterina, alterandone la maturazione (Stillman et al., 1986).

I danni da fumo sono ancora peggiori quando si instaura la gravidanza. Già nei primi anni del Novecento, Luigi Mangiagalli, ostetrico milanese, aveva osservato che le operaie addette alla manifattura tabacchi, le sigaraie, avevano con più frequenza aborti spontanei o bambini di basso peso e con problemi alla nascita. Da allora molti studi sono stati fatti. La maggior parte di essi ha evidenziato un'associazione significativa tra fumo di sigarette materno e aborto spontaneo e basso peso alla nascita.

Le fumatrici hanno un rischio aumentato di circa il cinquanta per cento di aborto spontaneo nel primo trimestre (si veda la tabella 9.a. per una revisione dei principali studi). Vi è inoltre una relazione tra fumo di sigaretta e rischio di gravidanza extrauterina (Chow et al., 1987; Parazzini et al., 1992b).

Gli effetti dannosi persistono nei trimestri successivi di gravidanza. I figli delle donne fumatrici pesano alla nascita mediamente meno di quelli delle non fumatrici e il fumo materno è causa di importanti patologie ostetriche come il distacco precoce della placenta (Stillman et al., 1986). Il fumo di sigaretta si può considerare la più semplice causa di patologia ostetrica evitabile. Negli Stati Uniti, dove circa il 25 per cento delle donne in età fertile fuma, una percentuale simile a quella delle donne italiane, se tutte le donne smettessero di fumare in gravidanza, la mortalità perinatale si ridurrebbe di circa il 10 per cento.

Per il feto è importante smettere subito, all'instaurarsi della gravidanza, meglio ancora quando si decide di cercare un figlio, anche se smettere più tardivamente diminuisce almeno il rischio di complicanze al parto e riduce l'effetto dannoso sulla crescita fetale.

Recenti studi hanno suggerito che anche il fumo passivo può essere dannoso per il feto, tuttavia i dati al proposito sono scarsi e non completamente consistenti.

Autore (area geografica, anno)	Tipo di studio	Principali risultati
Zabriskie (Hawaii, 1963)	retrospettivo	La frequenza di aborto era pari al 12.6% tra le fumatrici vs 8.8% tra le non fumatrici.
O'Lane (U.S.A., 1963)	retrospettivo	Frequenza pari al 12.6% tra le fumatrici vs 8.9% tra le non fumatrici
Kullander e Kallen (Svezia, 1971)	prospettico	R.R.= 1.4 fumatrici vs non fumatrici
Palmgren e Wallander (Svezia, 1971)	prospettico	Frequenza pari al 14.5% tra le forti fumatrici vs 7.8% tra le non fumatrici (p<0.001)
Kline et al. (U.S.A., 1977)	caso-controllo	R.R.= 1.8 fumatrici vs non fumatrici
Himmelberger et al. (U.S.A., 1978)	retrospettivo	R.R.= 1.7 forti fumatrici (> 20 sigarette/die) vs non fumatrici
Harlap e Shiono (U.S.A., 1980)	prospettico	R.R.= 1.2 fumatrici vs non fumatrici per aborti nel 2° trimestre
Hemminki et al. (Finlandia, 1983)	retrospettivo	Frequenza pari al 10.4% tra le fumatrici di >10 sigarette/die vs 10.3% tra le non fumatrici (personale adetto ai servizi di sterilizzazione ospedaliera). Frequenza pari al 16.2% tra le fumatrici di >10 sigarette/die vs 9.8% tra le non fumatrici (infermiere)
Underwood et al. (U.S.A., 1985)	retrospettivo	Frequenza pari all'8.9% tra le fumatrici vs 9.3% tra le non fumatrici di classe medio-alta. Frequenza pari al 4.9% tra le fumtrici vs 5.6% tra le non fumatrici di classe sociale medio-bassa.
Parazzini et al. (Italia, 1991a)	caso-controllo	R.R.= 1.6 forti fumatrici (10 sigarette die) vs non fumatrici

R.R.= rischio relativo

Tabella 9 a . Associazione tra fumo di sigaretta e rischio di aborto spontaneo; principali risultati da studi epidemiologici selezionati.

Alcool

Anche il consumo di alcool può avere effetti dannosi sulla gravidanza e un consumo moderato, uno o due bicchieri di vino al dì (20-30 gr di alcool) è riportato da circa il 30% delle donne in gravidanza.

La relazione tra un suo consumo eccessivo in gravidanza ed una specifica sindrome fetale, la sindrome feto-alcolica, è stata riconosciuta dalla fine degli anni '60. Questa sindrome è caratterizzata da ritardo di crescita intrauterina, deficit neurologico ed un particolare aspetto del viso caratterizzato da anomalie craniofacciali ipoplasia del mascellare e fessure palpebrali brevi con un sottile vermilio. Questa sindrome è stata osservata nelle alcoliste o nelle bevitrice di più di 80-90 gr di alcool al dì, cioè circa sei/sette bicchieri di vino. La sua frequenza è molto rara, poche sono le donne che bevono così tanto in gravidanza; ad esempio in Inghilterra si osserva in circa una gravidanza su 3000 nascite.

Per quanto riguarda un moderato consumo di alcool le evidenze sono meno consistenti (Parazzini et al., 1991a). Risultati in parte contraddittori sono ad esempio emersi dagli studi condotti sulla relazione tra moderato consumo di alcool e rischio di aborto e basso peso alla nascita (Tabella 9.b. e 9.c.). Questi risultati contrastanti possono essere almeno in parte spiegati, oltre che da una variabilità casuale, da problemi metodologici propri degli studi che indagano l'associazione tra consumo di alcool ed esito della gravidanza. La variabilità anche individuale nelle frequenze di uso di bevande alcoliche ed i diversi contenuti di alcool nelle varie bevande possono rendere difficile una precisa qualificazione dei consumi. Inoltre il consumo di alcool è stato raccolto nella maggior parte degli studi con interviste dirette alla paziente, così è possibile che la donna gravida, in particolare se la gravidanza ha avuto un esito sfavorevole, tenda a riportare un consumo inferiore rispetto al vero di bevande alcoliche. D'altra parte l'alcool potrebbe provocare l'aborto causando malformazioni non compatibili con il proseguimento della gravidanza. Inoltre l'alcool passa la barriera placentare e la sua concentrazione nel feto è simile a quella materna. Il tessuto cerebrale fetale è estremamente vulnerabile al danno da alcool sia durante il periodo della proliferazione cellulare, sia della maturazione nel terzo trimestre di gravidanza. Al riguardo una riduzione delle capacità intellettive dei bambini a quattro anni di età è stata osservata in uno studio di Streissguth e collaboratori (1983), nei nati da donne che avevano bevuto più di 60gr di alcool al dì in gravidanza.

Infine anche se nella cultura popolare l'alcool è considerato un afrodisiaco e dopo la sua ingestione si può avere un comportamento più disinibito, la prestazione sessuale peggiora negli alcolisti (Smith e Asch, 1987). Ma a parte la minor attività sessuale, il consumo cronico di alcool può essere causa di sterilità. L'alcolismo acuto o cronico è causa di anomalie nella crescita degli spermatozoi a livello della testa o rottura degli stessi a livello della coda. Inoltre può causare atrofia testicolare e ridurre così la spermatogenesi. I dati epidemiologici e clinici, anche se non numerosi, hanno confermato queste osservazioni sperimentali. In particolare hanno mostrato parametri seminali alterati negli alcolisti. Meno chiaro è il rischio associato a consumi moderati, anche se vi sono alcune evidenze che il consumo di due o tre bicchieri di vino al dì possano aumentare il rischio di dispermia (Parazzini et al., 1993a).

Autore (area geografica)	N°. donne	Principali risultati studiate
Harlap e Shiono (USA, 1980)	32.019	R.R. 1.0 per 1 bicchiere/die R.R. 2.0 per 2 bicchieri/die R.R. 3.5 per 3 o più bicchieri/die relativamente ad aborti nel 2° trimestre Associazione non significativa per aborti nel 1° trimestre.
Kline et al. (USA, 1977)	616 casi e 632 controlli ostetrici	R.R. 2.3 per 2-6 bicchieri/settimana R.R. 2.6 per assunzioni giornaliere
Halmesmaki et al. (Finlandia, 1989)	81 casi e 81 controlli ostetrici	Il 58% sia dei casi che dei controlli riferivano assunzioni moderate di alcool/settimana
Parazzini et al. (Italia, 1990b)	94 casi e 176 controlli ostetrici	R.R. 0.9 per 2 o più bicchieri/die

R.R. - rischio relativo.

Tabella 9 b. Principali risultati da studi epidemiologici selezionati sull'associazione tra consumo di alcool e rischio di aborto spontaneo.

Autore (area geografica)	N°. donne	Principali risultati studiate
Little et al. (USA, 1986)	144	Un consumo di 10gr di alcool al dì in gravidanza era associato ad una riduzione media del peso alla nascita di 225gr
Walpole et al. (Australia, 1990)	2002	Nessuna associazione tra consumo di alcool e peso alla nascita
Rostand et al. (Francia, 1990)	684	Nessuna associazione tra consumo di alcool e peso alla nascita.

Tabella 9 c. Principali risultati da studi epidemiologici selezionati sull'associazione tra consumo di alcool e basso peso alla nascita.

Caffè

Il consumo di caffè in gravidanza è stato associato ad un aumentato rischio di abortività spontanea. Il rischio può essere circa il 50-80 per cento aumentato nelle bevitrice di due o più tazze rispetto alle non bevitrice (Srisuphan e Bracken, 1986; Furuhashi et al., 1985). Alcune incertezze tuttavia persistono, in quanto le bevitrice di caffè sono più facilmente fumatrici delle non bevitrice. Inoltre, le donne che smettono di bere caffè hanno più frequentemente nausea in gravidanza, e la nausea è un indice prognostico positivo per l'esito della gestazione (Fenster et al., 1991). Non tutti gli studi hanno considerato nelle analisi questi potenziali fattori di confondimento.

Gli stessi problemi metodologici vanno considerati nell'interpretazione degli studi su caffeina e rischio di basso peso. Tuttavia la maggior parte delle ricerche al proposito hanno mostrato un aumentato rischio di dare alla luce bambini di basso peso nelle donne che avevano bevuto tre o più tazze di caffè al dì durante la gravidanza.

In termini biologici il caffè è mutageno per le cellule umane in cultura (Ostertag et al., 1965) ed è causa di una maggior frequenza di malformazioni nei roditori e di aborti nelle scimmie inoltre le bevitrice di caffè hanno livelli diminuiti di estrogeni in gravidanza. Non vi è invece alcuna evidenza di rischio malformativo per le metilxantine (Collins, 1981; Gilbert et al., 1988).

In conclusione, malgrado le incertezze alcuni consigli possono essere dati alle donne che desiderano concepire: devono smettere di fumare al più presto quando decidono di cercare una gravidanza, e devono moderare il consumo di bevande alcoliche e caffè, non più di un bicchiere di vino od una tazza di caffè al giorno.

Appendice 1

Standard di peso nei nati tra la 23^a e la 42^a settimana di gestazione

L'ostetrico ed il pediatra utilizzano quotidianamente le curve dei percentili di peso alla nascita per età gestazionale al fine di definire un bambino come "piccolo" ed in particolare "piccolo per l'età gestazionale". Tale definizione pesa sull'atteggiamento medico e la tranquillità dei genitori nei confronti del neonato. E' quindi estremamente importante per il medico avere a disposizione standard di peso alla nascita che ben identifichino i bambini piccoli. Le due curve di peso alla nascita più comunemente usate in Italia, la classica curva della Lubchenco (1963) e quella prodotta nei primi anni '80 da un gruppo collaborativo includente nove centri universitari ed ospedalieri italiani (Bossi et al., 1980), sono ricavate da popolazioni estremamente selezionate. Ad esempio le curve ottenute dalla ricerca collaborativa italiana, seppur basate su una popolazione più rappresentativa della nostra realtà, includono solo nati vivi singoli non malformati, partoriti da madri selezionate (pluripare, non fumatrici o fumatrici moderate, con gravidanza fisiologica ed anamnesi ostetrica negativa).

Per offrire una definizione più rispondente alla realtà italiana di nato piccolo (o grande) per l'età gestazionale si è ritenuto opportuno presentare in appendice di questo testo i valori tabulati ed in forma di curve del 10° e 90° percentile di peso alla nascita nei nati tra la 23^a e la 42^a settimana di gestazione, sulla base dei dati raccolti routinariamente al momento del parto nei moduli ISTAT, negli anni 1984-1985, per più di 1.150.000 parti. Gli aspetti metodologici e le modalità di calcolo delle curve di peso sono stati discussi (Parazzini et al., 1991b), va tuttavia sottolineato che nel calcolo dei percentili alla nascita per le settimane 28^a - 42^a abbiamo incluso tutti i nati (vivi e morti).

Le curve di peso alla nascita

Percentili di peso per le settimane di gestazione comprese tra la 23^a e la 27^a da gravidanza singola

Il numero di nati da gravidanza multipla in tali settimane di gestazione è estremamente limitato nel periodo considerato per permettere una stima sufficientemente accurata dei percentili di peso.

Il 50° percentile di peso era pari rispettivamente a 650gr e 600gr nei maschi e nelle femmine alla 23^a settimana di gestazione, 750 e 700 alla 24^a, 820 e 780 alla 25^a, 920 e 850 alla 26^a e 1000 e 970 alla 27^a settimana di gestazione (Tabella I.a).

Centile	Settimana di gestazione al parto				
	23 ^a	24 ^a	25 ^a	26 ^a	27 ^a
Maschi					
N° nati	67	155	179	307	323
10°	500	525	650	700	780
50°	650	750	820	920	1000
90°	900	1100	1000	1100	1300
Femmine					
N° nati	49	142	157	261	267
10°	500	580	600	660	690
50°	600	700	780	850	970
90°	700	900	1000	1100	1220

Tabella I.a. Valori in grammi del 10°, 50° e 90° percentile di peso alla nascita nei nati in Italia tra la 23^a e la 27^a settimana di gestazione per sesso (valori "smoothed"), 1984-1985.

Percentili di peso per le settimane di gestazione comprese tra la 28^a e la 42^a

Anche per le settimane di gestazione comprese tra la 28^a e la 42^a, i valori tendono ad essere più elevati (di circa il 5%) nei maschi rispetto alle femmine (Tabella I.b, Figura I.a).

La Tabella I.c mostra i valori e le curve del 10°, 50° e 90° percentile per i nati da gravidanza multipla. Tra la 28^a e la 32^a settimana di gestazione il valore del 50° percentile nei nati da gravidanza multipla è simile a quello del totale della popolazione dei nati, ma successivamente il peso dei nati da gravidanza multipla tende a diminuire ed a 38 settimane il valore del 50° percentile è pari a quello del 10° centile calcolato su tutti i nati. Tale andamento è simile nei maschi e nelle femmine.

		Settimana di gestazione al parto														
		28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Maschi																
N° nati	794	744	1364	1171	2048	2031	3285	5318	17978	23038	58014	139829	253460	65931	24899	
Centile																
5°	702	770	872	1013	1141	1315	1544	1879	2092	2333	2569	2718	2891	2840	2880	
10°	812	896	1021	1173	1318	1515	1768	2120	2323	2534	2748	2888	2955	2999	3036	
50°	1222	1408	1590	1777	1950	2152	2402	2806	2997	3138	3300	3418	3479	3524	3575	
90°	1782	2265	2676	2810	2868	2946	3126	3552	3705	3755	3870	3983	4044	4093	4156	
95°	2103	2653	3092	3191	3201	3261	3423	3802	3923	3950	4046	4155	4220	4273	4338	
Femmine																
N° nati	652	642	1215	975	1829	1701	2867	4468	15760	19946	52260	132548	244130	63753	23783	
Centile																
5°	664	747	817	925	1050	1198	1414	1782	1993	2229	2465	2607	2674	2718	2757	
10°	757	878	978	1093	1226	1394	1629	2002	2208	2421	2634	2767	2830	2872	2911	
50°	1153	1339	1508	1695	1865	2046	2285	2705	2889	3007	3160	3274	3332	3373	3417	
90°	1771	2298	2755	2864	2850	2890	3041	3433	3572	3616	3718	3819	3876	3922	3982	
95°	2182	2708	3092	3202	3189	3177	3298	3660	3778	3805	3896	3993	4048	4093	4150	

Tabella I.b. Valori in grammi del 5°, 10°, 50°, 90° e 95° percentile di peso alla nascita nei nati in Italia per sesso (valori "smoothed") 1984-1985.

		Settimana di gestazione al parto														
		28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42

Maschi

N° nati	107	106	142	157	300	342	516	656	1340	1483	1862	1854	1726	157	135
Centile															
10°	879	973	1085	1272	1389	1507	1700	1876	1972	2064	2139	2157	2154	2156	2169
50°	1203	1349	1521	1710	1847	1987	2170	2364	2493	2612	2722	2786	2813	2830	2832
90°	1487	1754	1990	2197	2358	2500	2663	2847	2983	3110	3238	3328	3373	3386	3325

Femmine

N° nati	102	104	162	150	290	303	504	636	1195	1384	1824	2004	1733	161	154
Centile															
10°	759	875	943	1047	1232	1410	1570	1736	1860	1967	2050	2078	2073	2058	2059
50°	1102	1282	1453	1635	1788	1921	2061	2229	2370	2497	2605	2668	2697	2718	2744
90°	1418	1655	1923	2119	2228	2353	2508	2695	2838	2959	3079	3166	3215	3242	3227

Tabella I.c. Valori in grammi del 10°, 50° e 90° percentile di peso alla nascita nei nati in Italia da parto multiplo per sesso, 1984-1985.

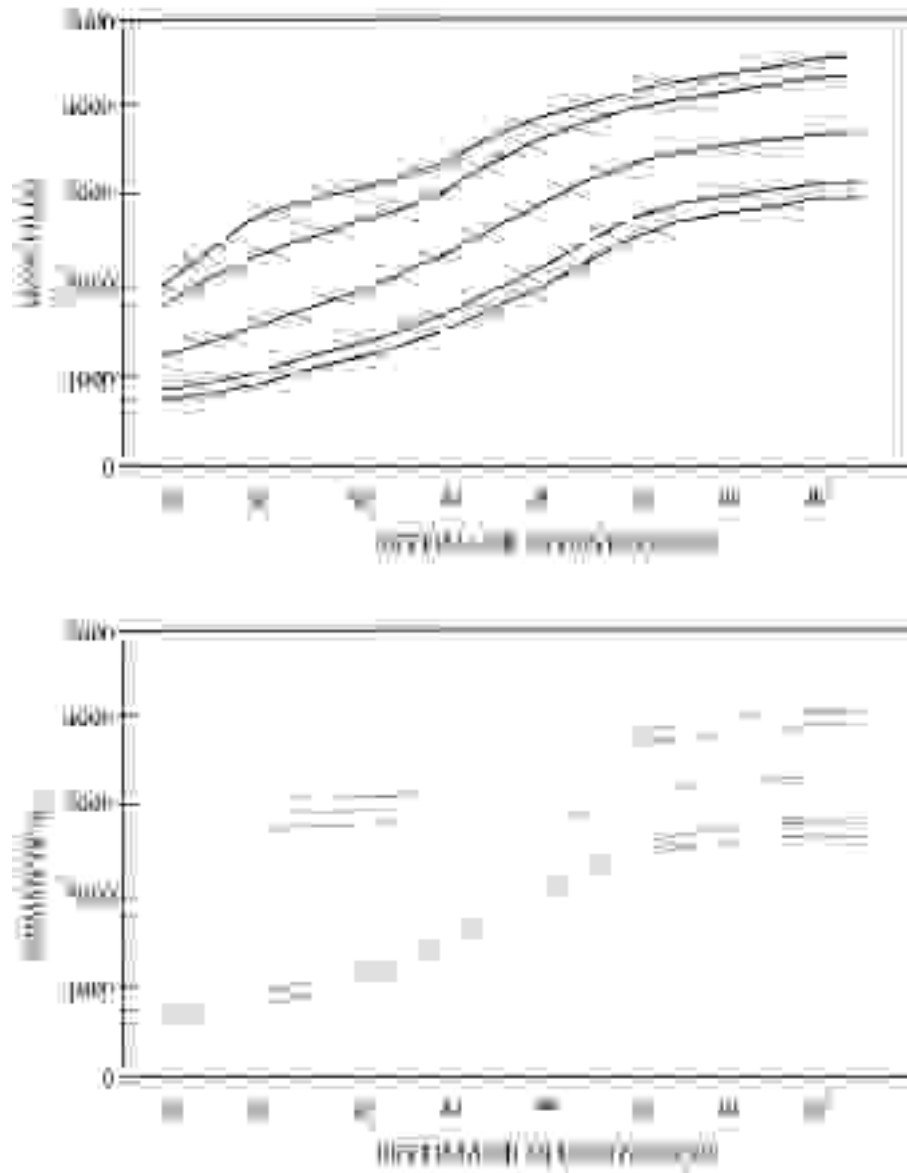


Figura 1.a. 5°, 10°, 50°, 90° e 95° percentile di peso alla nascita nei nati in Italia negli anni 1984-1985 per sesso (valori "smoothed").

Bibliografia

- Ashton J.R.: Trends in induced abortion in England and Wales. *Br. Med. J.* 287: 1001, 1983.
- Bagshawe K.D., Rawlins G., Pike M.C., Lawler S.D.: ABO blood-groups in trophoblastic neoplasia. *Lancet* 1:553-556, 1971.
- Bakketeig L.S., Hoffman H.J.: Perinatal mortality by birth order within cohorts based on sibship size. *BMJ* 2: 693-696, 1979.
- Berkowitz R.S., Cramer D.W., Berstein M.R., Cassells S., Driscoll S.G., Goldstein D.P.: Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152: 1016-1020, 1985.
- Bocciolone L., Parazzini F., Fedele L., Acaia B., Candiani G.B.: L'epidemiologia dell'aborto spontaneo: una revisione della letteratura. *Ann. Ost. Gin. Med. Perin. CX* 323-334, 1989.
- Bossi A., Caccamo M.L.: Standard del peso del neonato italiano (dalla 32° alla 42° settimana di gestazione). *Rivista Italiana di Pediatria* 6: 153-170, 1980.
- Botting B.J., Macdonald Davies I., Macfarlane A.J.: Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality. *Arch. Dis. Child.* 62: 941-950, 1987.
- Bracken M.B.: Oral contraception and twinning: An epidemiologic study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133: 432-434, 1979.
- Chelsy L.C.: History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 27: 801, 1984.
- Chow W.H., Daling J.R., Cates W., Greenberg R.S.: Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epid. Rev.* 9: 70-94, 1987.
- Collins T.F.X.: Update to review of caffeine studies. *FDA By-Lines* 1: 19-24, 1981.
- Coste J., Job-Spira N., Fernandez H., Papiernik E., Spira A.: Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study in France, with special focus on infectious factors. *Am. J. Epidemiol.* 133: 839-849, 1991.
- Cottingham J., Hunter D.: Chlamydia trachomatis and oral contraceptive use: a quantitative review. *Genitourin. Med.* 68: 209-216, 1992.
- Czeizel A., Bogner Z., Rockenbauer M.: Some epidemiological data on spontaneous abortion in Hungary, 1971-80. *J. Epid. Comm. Health* 38: 143-148, 1984.
- D'Avanzo B., Luchini L., Parazzini F., Negri E., La Vecchia C.: Descriptive epidemiology of induced abortion in Italy 1979-1990. *Contraception* 46: 549-559, 1992.
- Daling J.R., Weiss N.S., Schwartz S.M., Stergachis A., Wang S.P., Foy H., Chu J., McKnight B., Grayston J.T.: Vaginal douching and the risk of tubal pregnancy. *Epidemiology* 2: 40-48, 1991.

- Dambrosio F. et al.: L'aborto volontario in Lombardia. *Practitioner Ed. Italiana*, 63: 38, 1993.
- Duffus G.A., MacGillivray I.: The incidence of preeclamptic toxemia in smokers and nonsmokers. *Lancet* 1: 994-995, 1968.
- Edmonds D.K., Lindsay K.S. et al.: Early embryonic mortality in women. *Fertil. Steril.* 38: 447-453, 1982.
- Elwood J.M. Changes in the twinning rate in Canada 1926-70. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 27: 236-241, 1973.
- Eriksson A.W., Fellman J.: Twinning in relation to the marital status of the mother. *Acta Genet. Stat. Med.* 17: 385-398, 1967.
- Eskenazi B., Fenster L., Sidney S.: A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 266: 237, 1991.
- Fenster L., Eskenazi B., Windham G.C., Swan S.H.: Caffeine consumption during pregnancy and spontaneous abortion. *Epidemiology* 2: 168-174, 1991.
- Figà-Talamanca I., Repetto F.: Correcting spontaneous abortion rates for the presence of induced abortion. *Am. J. Public. Health* 78: 40-42, 1988.
- Furuhashi N., Sato S., Suzuki M., Hiruta M., Tanaka M., Takahashi T.: Effects of caffeine ingestion during pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 19: 187-191, 1985.
- Gilbert S.C., Rice D.C., Reuhl K.R., Stavric B.: Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245: 1048-1053, 1988.
- Goldsmith M.F.: Researchers amass abortion data. *JAMA*, 262: 1431, 1989.
- Grant J.P.: The state of the world's children. UNICEF, Oxford University Press, 1990.
- Hayashi K., Bracken M.B., Freeman D.H. Jr., Hellenbrand K.: Hydatidiform mole in the United States (1970-1977): A statistical and theoretical analysis. *Am. J. Epidemiol.* 115: 67-77, 1982.
- Harlap S., Shiono P.H.: Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* ii: 173-176, 1980.
- Halmesmaki E., Valimaki M., Roine R., Ylikahri R., Ylikorkala O.: Maternal and paternal alcohol consumption and miscarriages. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 96: 188-191, 1989.
- Hemminki K., Mutanen P., Saloniemi L.: Smoking and the occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: multivariate analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145: 61-66, 1983.
- Hemminki K. et al.: Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *Int. J. Epidemiol.* 9: 149-153, 1980.
- Himmelberger D.U., Brown B.W., Cohen E.N.: Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am. J. Epidemiol.* 108: 470-479, 1978.
- James W.H.: Secular changes in dizygotic twinning rates. *J. Biosoc. Sci.* 4: 427-434, 1972.

- James W.H.: Second survey of secular trends in twinning rates. *J. Biosoc. Sci.* 14: 481-497, 1982.
- Kalandidi A., Doulgerakis M., Tzonou A., Hsieh C-C, Aravandinos D., Trichopoulos D.: Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 98: 207-213, 1991.
- Kessel S.S., Villar J., Berendes H.W., Nugent R.P.: The changing pattern of low birth weight in the United States. *JAMA* 251: 1978-1982, 1984.
- Kline J., Shrout P., Stein Z., Susser M., Warburton D.: Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* ii: 176-180, 1980.
- Kline J. et al.: Smoking: a factor for spontaneous abortion. *N. Engl. J. Med.* 297: 793-796, 1977.
- Klonoff-Cohen H.S., Savitz D.A., Cefalo R.C., McCann M.F.: An epidemiological study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 262: 3143, 1989.
- Kramer M.S.: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 65: 663-737, 1987.
- Kullander S., Kallen B.: A prospective study of smoking and pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 50: 83-94, 1971.
- La Vecchia C. et al.: General epidemiology of breast cancer in Northern Italy. *Int. J. Epidemiol.* 16: 347-355, 1987.
- La Vecchia C., Franceschi S., Parazzini F., Fasoli M., Decarli A., Gallus G., Tognoni G.: Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am. J. Epidemiol.* 121: 457-464, 1985.
- La Vecchia C., Parazzini F., Decarli A., Franceschi S., Fasoli M., Favalli G., Negri E., Pampallona S.: Age of parents and risk of gestational trophoblastic disease. *JNCI* 73: 639-642, 1984.
- Lawson H.W., Atrash H.K., Saftlas A.F., Finch E.L.: Ectopic pregnancy in the United States, 1970-1986. *MMWR* 38 (SS-2): 1-10, 1989.
- Leridon H.: Human fertility. University of Chicago Press publ., Chicago, 1977.
- Levin A.A., Schoenbaum S.C., Stubblefield P.G., Zimicki S., Monson R.R., Ryan K.J.: Ectopic pregnancy and prior induced abortion. *Am. J. Publ. Health.* 72: 253-256, 1982.
- Llewellyn-Jones D.: Trophoblastic tumours: Geographical variations in incidence and possible aetiological factors. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Comm.* 72: 242-248, 1965.
- Lindbohm M.L., Hemminki K.: Nationwide data base on medically diagnosed spontaneous abortions in Finland. *Int. J. Epidemiol.* 17: 568-573, 1988.
- Lindmark G., Lindberg B., Hogstedt S.: The incidence of hypertensive disease in pregnancy; *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 118: 29, 1984.
- Little R.E., Asker R.L., Sampson P.D., Renwick J.H.: Fetal growth and moderate drinking in early pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 123: 270-278, 1986.

- Lubchenco L.O. et al.: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32: 793-800, 1963.
- MacGillivray I., Samphier M., Little J.: Factors affecting twinning. In: *Twinning and Twins* (MacGillivray I., Campbell D.M., Thompson B., eds), John Wiley & Sons, New York, pp. 67-90, 1988.
- Marcoux S., Brisson J., Fabia J.: The effect of leisure time physical activity on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *J. Epidemiol. Community Health*. 43: 147, 1989.
- Martin P.M.: High frequency of hydatidiform mole in native Alaskans. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 15: 395-396, 1978.
- Mazzanti P., La Vecchia C., Parazzini F., Bolis G.: Frequency of hydatiform mole in Lombardy, northern Italy. *Gynecol. Oncol.* 24: 337-342, 1986.
- Messerli M., Rosenshein N., Lilienfeld A., Parmley T., Woodruff J.: Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. *Am. J. Epidemiol.* 122: 530, 1985.
- Miller J.F., Williamson E., Glue J.: Fetal loss after implantation. *Lancet* ii: 554-556, 1980.
- Munday D., Francome C., Savage W.: Twenty one years of legal abortion. *Br. Med. J.* 298: 1231, 1989.
- Murphy M., Botting B.: Twinning rates and social class in Great Britain. *Arch. Dis. Child.* 64: 272-274, 1989.
- Naylor A.F.: Sequential aspects of spontaneous abortion: maternal age, parity, and pregnancy compensation artifact. *Soc. Biol.* 21: 195-205, 1974.
- Naylor A.F., Warburton D.: Sequential analysis of spontaneous abortion. II. Collaborative study; Data show that gravidity determines a very substantial rise in risk. *Fertil. Steril.* 31: 282-286, 1979.
- Nylander P.P.S.: Causes of high twinning frequencies in Nigeria. In: *Twin Research Part B: Biology and Epidemiology* (Nance W.E., ed.), Alan Liss, New York, pp. 35-43, 1978.
- O'Brien W.F.: Predicting preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 75: 445, 1990.
- O'Lane J.M.: Some fetal effects of maternal cigarette smoking. *Obstet. Gynecol.* 22: 181-184, 1963.
- Olsen S.F., Hansen H.S., Serensen T.I.A. et al.: Intake of marine fat, rich in (n-3) PUFA, may increase birthweight by prolonging gestation. *Lancet* ii: 367, 1986.
- Ostertag W.E., Duisberg E., Sturmman M.: The mutagenic activity of caffeine in man. *Mutat. Res.* 2: 293-296, 1965.
- Palmgren B., Wallander B.: Cigarettsöknig och aort. Konsekativ prospektiv undersökning av 4312 graviditeter. *Lakartidningen* 68: 2611-2616, 1971.
- Panayotou P.P., Kaskarelis D.B., Miettinen O.S., Trichopoulos D., Kalandidi A.: Induced abortion and ectopic pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114: 507-510, 1972.
- Parazzini F., La Vecchia C., Franceschi S., Pampallona S., Decarli A., Mangili G., Belloni C.: ABO blood-groups and risk of gestational trophoblastic disease. *Tumori* 71: 123-126, 1985.

- Parazzini F., La Vecchia C., Pampallona S.: Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 93: 582-585, 1986a.
- Parazzini F., La Vecchia C., Pampallona S., Franceschi S.: Reproductive patterns and risk of gestational trophoblastic disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 93: 582-585, 1986b.
- Parazzini F., Negrello I., La Vecchia C.: Natimortalità e mortalità nel primo anno di vita nelle diverse regioni italiane: analisi degli andamenti temporali dal 1955 al 1979. *Ann. Ostet. Gin. Med. Perin.* 107: 5-120, 1986c.
- Parazzini F., Mazzanti P., La Vecchia C.: L'epidemiologia della patologia trofoblastica gestazionale. *Ann. Ost. Gin. Perin.* CVIII: 117-127, 1987.
- Parazzini F., La Vecchia C.: Perinatal, infant mortality and place of birth in Italy. *Am. J. Public Health* 78: 706-707, 1988a.
- Parazzini F., La Vecchia C., Mezzanotte G.: Maternal mortality in Italy, 1955 to 1984. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159: 421-2, 1988b.
- Parazzini F., Mezzanotte G., La Vecchia C.: La mortalità materna nelle varie regioni italiane: 1955-1984. *Ann. Ost. Gin. Med. Perin.* CIX, 28-40, 1988c.
- Parazzini F., Dindelli M., Liati P., La Vecchia C., Rabaiotti E., Ferrari A.: L'abitudine al fumo in gravidanza: risultati di una sorveglianza condotta a Milano. *Ann. Ost. Gin. Med. Perin.* CX: 236-239, 1989.
- Parazzini F., Pirota N., La Vecchia C., Fedele L.: I determinanti della mortalità perinatale ed infantile nelle regioni italiane 1980-1983. *Ann. Ost. Gin. Med. Perin.* CXI: 9-146, 1990a.
- Parazzini F., Bocciolone L., La Vecchia C., Negri E., Fedele L.: Maternal and paternal moderate daily alcohol consumption and unexplained miscarriages. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97: 618-622, 1990b.
- Parazzini F., Bocciolone L., Fedele L., Negri E., La Vecchia C., Acaia B.: Risk factors for spontaneous abortion. *Int. J. Epidemiol.* 20: 157-161, 1991a.
- Parazzini F. et al.: Standard di peso alla nascita in Italia. *Ann. Ost. Gin. Med. Perinat.* CXII: 203-246, 1991b.
- Parazzini F., Tozzi L., Mezzanotte G., Bocciolone L., La Vecchia C., Fedele L., Benzi G.: Trends in multiple births in Italy: 1955-1983. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 98: 535-539, 1991c.
- Parazzini F., Pirota N., La Vecchia C., Bocciolone L., Fedele L.: Determinants of perinatal and infant mortality in Italy. *Rev. Epidem. et Santé Publ.* 40: 15-24, 1992a.
- Parazzini F., Tozzi L., Ferraroni M., Bocciolone L., La Vecchia C., Fedele L.: Risk factors for ectopic pregnancy: an Italian case-control study. *Obstet. Gynecol.* 80: 821-826, 1992b.
- Parazzini F., Marchini M., Tozzi L., Mezzopane R., Fedele L.: Risk factors for unexplained dyspermia in infertile men: a case-control study. *Archives of Andrology* 31: 105-113, 1993a.
- Parazzini F., Tozzi L., Ferraroni M., Bocciolone L., Molteni E., Moreschi C., Fedele L.: Risk factors for multiple births. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 72: 177-180, 1993b.

- Pettersson F.: Epidemiology of early pregnancy wastage. Scandinavian University Books publ., Stockholm, 1968.
- Risch H.A., Weiss N.S. et al.: Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am. J. Epidemiol.* 182: 420-430, 1988.
- Rostand A., Kaminski M., Lelong N., Dehaene P., Dellestret I., Klein-Bertrand C., Querleu D., Crepin G.: Alcohol use in pregnancy, craniofacial features, and fetal growth. *J. Epidemiol. Community Health* 44: 302-306, 1990.
- Rothman K.J.: Fetal loss, twinning and birth weight after oral-contraceptive use. *N. Engl. J. Med.* 297: 468-471, 1977.
- Royal College of General Practitioners: Oral contraceptive study. The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 83: 608-816, 1970.
- Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and health. Pitman, New York, 1974.
- Rumeau-Rouquette C., du Mazaubrun C., Rabarison Y.: Naitre en France: 10 Ans d'Evolution; Doin/INSERM. Paris, pp. 36-41, 1984.
- Saftlas A.F. et al.: Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163: 460, 1990.
- Savitz D.A., Zhang J.: Pregnancy-induced hypertension in North Carolina, 1988 and 1989. *Am. J. Public. Health* 82: 675, 1992.
- Scott A. et al.: The relative contributions of different maternal factors in small-for gestational age pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduct. Biol.* 12: 157-165, 1981.
- Sivin I.: Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet. Gynecol.* 78: 291-298, 1991.
- Smith C.G., Asch R.H.: Drug abuse and reproduction. *Fertil. Steril.* 48: 355-373, 1987.
- Srisuphan W., Brachen M.B.: Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 154: 14-20, 1986.
- Stillman R.J., Rosenberg M.J., Sachs B.P.: Smoking and reproduction. *Fertil. Steril.* 46: 545-566, 1986.
- Streissguth A.P., Martin D.C., Barr H.M.: Intrauterine alcohol exposure: an attentional decrements in 4-year old children. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 7, 122 (abstr.) 1983.
- Sweeney A.M. et al.: Evaluation of methods for prospective identification of early fetal losses in environmental epidemiology studies. *Am. J. Epidemiol.* 127: 843-850, 1988.
- Underwood P.B. et al.: The relationship of smoking to outcome of pregnancy. *Am. J. Obstet; Gynecol.* 91: 270-276, 1985.
- Zabriskie J.R.: Effect of cigarette smoking during pregnancy. Study of 2000 cases. *Obstet. Gynecol.* 21: 405-411, 1963.
- Zahalkova M., Zudova Z.: Spontaneous abortions and twinning. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 33: 25-26, 1984.

- Walker E.M. et al.: Occul biochemical pregnancy: fact or fiction? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 95: 659-663, 1988.
- Walpole I., Zubrick S., Pontre J.: Is there a fetal effect with low to moderate alcohol use before or during pregnancy? *J. Epidemiol. Community Health* 44: 297-301, 1990.
- Warburton D., Fraser F.C.: Spontaneous abortion risk in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am. J. Hum. Genet.* 16: 1-24, 1964.
- Whittaker P.G., Taylor A., Lind T.: Unsuspected pregnancy loss in healthy women. *Lancet* i: 1126-1127, 1983.
- Wilcox A.J., Treolar A.E., Sandler D.P.: Spontaneous abortion over time: comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. *Am. J. Epidemiol.* 114: 548-553, 1981.
- Wilcox A.J. et al.: Incidence of early loss of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 319: 189-194, 1988.
- World Health Organization: Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin. Reprod. Fertil.* 3: 131-143, 1985.
- Wyshak G.: Reproduction and menstrual characteristics of mothers of multiple births and mothers of singletons only: A discriminant analysis. In: *Twin Research 3, Part A: Twin Biology and Multiple Pregnancy* (Gedda L., Parisi P., Nance W.E., eds.), Alan Liss, New York, pp; 95-105, 1981.

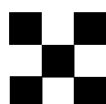
Ringraziamenti

L'autore ringrazia Renata Bortolus, Simona Restelli e Carmela Mezzanotte per gli utili suggerimenti nella preparazione del manoscritto e Ivana Garimoldi per l'assistenza editoriale.

Indice

Editoriale.....	pag.	3
1. La mortalità materno infantile in Italia dagli anni '50 ad oggi	»	5
2. L'aborto spontaneo.....	»	13
3. La gravidanza extrauterina	»	18
4. La gravidanza multipla.....	»	23
5. Il basso peso alla nascita	»	29
6. La patologia trofoblastica gestazionale	»	35
7. L'ipertensione gestazionale e la preeclampsia	»	41
8. L'interruzione volontaria di gravidanza in Italia.....	»	45
9. Conseguenze del fumo di sigaretta e del consumo di alcool e caffè in gravidanza	»	51
Appendice I	»	56
Bibliografia.....	»	61
Indice	»	68

Collana Caleidoscopio - Ed. Italiana



MEDICAL SYSTEMS S.P.A.

... IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La b-endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed immunologico ed immunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.

37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Caffero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allerge-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scvola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.

81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatore biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.



Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 13, numero 92

Direttore Responsabile

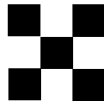
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater



Editore

MEDICAL SYSTEMS S.P.A.



... IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 809070.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Español, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio letterario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa

ALGRAPHY S.n.c.
Passo Ponte Carrega, 62 R. - GENOVA
Tel. 010/8366272 - Fax 010/8358069

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Febbraio 1995
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)