

*Alla mia famiglia.*

*Grazie per tutti i vostri insegnamenti e  
per le possibilità che mi avete dato.*

*Alle mie nipoti che, con la loro nascita,  
hanno un po' accompagnato questo percorso,  
fin da quando era solo un'idea e poi anche  
dal suo inizio fino alla sua fine.*

# INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
2. PRINCIPALI PROBLEMATICHE GRAVIDICHE IN ETÁ MATERNA AVANZATA IN LETTERATURA.....	4
3. MATERIALI E METODI.....	19
4. ANALISI STATISTICA.....	22
4.1 CAMPIONE ANALIZZATO.....	22
4.2 ANALISI STATISTICA DESCRITTIVA.....	22
4.3 ANALISI STATISTICA INFERENZIALE.....	23
5. RISULTATI.....	25
6. DISCUSSIONE.....	30
6.1 RISULTATI PRINCIPALI.....	30
6.2 INTERPRETAZIONE E CONFRONTO.....	31
6.3 PUNTI DI FORZA E LIMITI.....	40
7. CONCLUSIONI.....	42
8. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	43

# 1. INTRODUZIONE

Storicamente l'età materna avanzata è stata definita come un'età  $\geq 35$  anni. Tuttavia, in molti studi contemporanei e come verrà fatto anche in questo, il cut-off per l'età materna avanzata è stato cambiato all'età di 40 anni. Questo perché l'incidenza delle gravidanze oltre i 40 anni sta aumentando significativamente nei paesi occidentali, in gran parte per ragioni economiche e sociali legate allo studio e alla carriera. Anche il miglioramento delle condizioni socioeconomiche nei paesi sviluppati ha portato ad un aumento dell'età materna delle primigravide che, sempre più frequentemente, raggiungono appunto 40 anni, grazie alla possibilità poi di usufruire della procreazione medicalmente assistita (PMA). La società moderna, infatti, ha influenzato considerevolmente la vita riproduttiva delle donne, specialmente dal 1980 e ciò è stato fatto per dare priorità al loro livello di educazione, per investire sulla loro carriera e su nuove relazioni portando però a posticipare la maternità o a ripeterla a età più avanzate ignorando i possibili rischi.

Il problema della gravidanza oltre i 40 anni può essere fatto rientrare in quello più generale della gravidanza in età ostetrica avanzata. Questa rappresenta infatti un'evenienza da sempre descritta in medicina e da sempre associata al concetto di aumentato rischio ostetrico. Tuttavia, mentre in passato era quasi sempre accidentale e non voluta e comunque in genere correlata alla pluriparità, nel corso delle ultime decadi si è gradualmente verificata, almeno nei paesi più evoluti dal punto di vista economico e sanitario, una modificazione nell'atteggiamento delle donne nei confronti della procreazione in età avanzata rappresentata appunto dalla scelta volontaria di procrastinare la prima gravidanza dopo i 35 e spesso anche dopo i 40 anni. In questo modo, oggi, la gravida di età avanzata è sempre più spesso una nullipara che ha deciso, per ragioni per lo più di tipo economico e sociale, di avere il primo e spesso unico figlio dopo aver realizzato almeno i primi importanti obiettivi di carriera.

Bisogna evidenziare che l'avanzare dell'età materna può condizionare la capacità riproduttiva, il decorso della gravidanza, la salute della madre e del prodotto del concepimento in vari modi. Sicuramente è possibile dire che l'indice di fertilità diminuisce con l'età della donna a causa non solo della riduzione della sua capacità di concepire, ma

anche per l'aumento della frequenza di aborti, in gran parte di origine cromosomica, e anche di gravidanze ectopiche. Inoltre il rischio di ricorrenza dell'episodio abortivo aumenta con l'età materna e con il numero di aborti consecutivi. L'età materna al momento del concepimento, infatti, è un forte fattore di rischio indipendente per l'aborto, dovuto ad un'aumentata incidenza di anomalie cromosomiche. Il rischio di aborto incrementa progressivamente dall'età di 35 anni, aumentando del 9% a 20-24 anni fino al 75% a 45 anni ed oltre. Nella maggior parte dei casi di poliabortività non è però possibile trovare una causa certa alla base di questa problematica. Tra le principali cause note come fattori predisponenti all'aborto ricorrente si individuano le anomalie cromosomiche (5%), le malformazioni uterine (dal 15 al 27%) e le patologie materne (dal 20 al 50%), quali le infezioni del tratto genitale, le esposizioni a farmaci e tossine, le alterazioni endocrine, le trombofilie congenite ed acquisite<sup>1</sup>. Inoltre, poiché il rischio di anomalie cromosomiche fetali aumenta con l'aumento dell'età materna, deve essere offerta a queste pazienti l'indagine genetica.

L'età media del parto è quindi in forte aumento nei paesi occidentali. In Italia, secondo i dati Eurostat del 2016, l'età media delle donne che hanno partorito il primo figlio è di 31 anni, la più alta d'Europa dove la media è invece di 29. C'è anche il primato delle primipare oltre i 40 anni di età che corrisponde ad una percentuale del 7.2%. Nell'Unione Europea, circa il 5% delle nascite con mamme al primo figlio si è avuto da donne che avevano meno di 20 anni (madri adolescenti) e circa il 3% da donne con 40 anni o più di età<sup>2</sup>. Per quanto riguarda in generale l'età al parto in Italia, i dati CEDAP 2016 indicano che l'età media della madre è di 32.8 anni per le italiane mentre scende a 30.2 anni per le cittadine straniere<sup>3</sup>.

L'età materna avanzata può influire negativamente sul decorso della gravidanza determinando una maggiore incidenza di complicazioni quali: aborto, gravidanza ectopica, placenta previa, gemellarità, insorgenza di anomalie cromosomiche, malformazioni fetali, macrosomia, ritardi di crescita intrauterina del feto, travaglio indotto, taglio cesareo e

---

<sup>1</sup> (1) Abortività ripetuta. Società italiana della riproduzione

<sup>2</sup> (2) In Italia mamme più vecchie e meno prolifiche d'Europa. Ansa.it. 2018

<sup>3</sup> (3) Certificato di assistenza al parto (CeDAP) – Analisi dell'evento nascita anno 2016. Ministero della salute – Direzione generale della digitalizzazione del sistema informativo sanitario e della statistica – Ufficio di statistica. 2019

prematurità. D'altra parte, anche lo stato di salute materno ed il decorso della gravidanza possono essere influenzati negativamente per la più frequente insorgenza di problematiche quali, ad esempio, diabete, preeclampsia, emorragie, rottura prematura delle membrane, anomalie del travaglio e frequente ricorso al taglio cesareo.

Quindi, anche se l'età materna è importante nella valutazione del rischio gravidico, sono presenti altri elementi che possono interagire con l'età modulandone in vari modi l'importanza relativa come fattore di rischio. Tra questi possiamo citare, oltre che le condizioni economiche e sociali, anche la razza, la modalità di insorgenza della gravidanza, se spontanea o ottenuta con tecniche di fecondazione assistita o con ovodonazione, una condizione di gemellarità, eventuali pregressi interventi sull'utero e soprattutto il grado di parità. Quest'ultimo è sicuramente l'elemento più influente sul piano generale per definire quello che in effetti è il vero gruppo ad alto rischio nell'ambito delle gravide di età avanzata: le nullipare. Se è infatti vero che l'età comporta complessivamente un aumento dei rischi di complicazioni materne (soprattutto del diabete), ostetriche e feto-neonatali, la pluriparità sembra avere un effetto relativamente protettivo nei confronti delle complicazioni ostetriche, mentre al contrario la nulliparità si associa ad un rischio più alto di preeclampsia e in particolare ciò si verifica nel gruppo delle nullipare oltre i 40 anni.

La gestione di queste pazienti deve quindi tenere conto della necessaria prudenza nell'impiegare i vari esami a disposizione. La crescita fetale può richiedere una maggiore attenzione e un impiego più liberale di ecografie, meglio se associate alla velocimetria doppler delle arterie uterine e ombelicali, soprattutto se si riscontrano rischi sul versante materno o fetale. La sorveglianza clinica durante la gravidanza deve quindi essere improntata alla diagnosi precoce e all'eventuale supporto terapeutico delle patologie che si sviluppano con maggior frequenza nelle donne di 40 anni: patologie metaboliche, patologie di sviluppo placentare e patologie endoteliali uterine.

## 2. PRINCIPALI PROBLEMATICHE GRAVIDICHE IN ETÀ MATERNA AVANZATA IN LETTERATURA

Riprendendo un documento scientifico redatto nel Regno Unito è stato trovato che la proporzione di maternità in donne di 35 anni o più è aumentata dall'8% nel 1985-87 fino al 20% nel 2006-2008 e in donne di 40 anni e anche più anziane è triplicato in questo periodo dall'1.2% fino al 3.6%<sup>4</sup>.

Si evidenzia che c'è un continuum di rischio sia per la madre che per il neonato con l'aumento dell'età materna con numerosi studi che riportano multipli risultati avversi fetali e materni associati con l'età materna avanzata. La fertilità diminuisce con l'età e per questo c'è un maggiore uso delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) e con essa anche la possibilità di gravidanze multiple aumenta. Condizioni mediche materne preesistenti aumentano con l'avanzare dell'età materna così come complicazioni materne legate alla gravidanza.

Queste comorbilità mediche possono tutte influenzare la salute fetale ed è probabile che aggravino l'effetto dell'età sul rischio della gravidanza in una madre "anziana". Tuttavia, dopo aver controllato per queste co-morbilità, l'età materna avanzata è associata in modo indipendente con un aumento di natimortalità prenatale e intrapartum. È anche associata ad un aumento della mortalità neonatale.

Studi epidemiologici mostrano che donne di 40 anni o più anziane hanno un rischio di natimortalità a 39 settimane di gestazione simile a quello di donne di 25-29 anni a 41 settimane di gestazione. La natimortalità inspiegabile aumenta con l'avanzare dell'età materna e con l'aumentare dell'età gestazionale sia in donne nullipare che multipare, anche se il meccanismo per l'eccessivo rischio di natimortalità nelle donne in età materna avanzata, dopo l'esclusione delle anomalie congenite, è sconosciuto. Ci sono dati che mostrano che la restrizione di crescita fetale aumenta con l'età materna. Tuttavia, il tasso di restrizione di

---

<sup>4</sup> (4) Induction of labour at term in older mothers. Scientific impact paper no. 34. RCOG. 2013

crescita fetale nei neonati nati morti di madri “anziane” non è molto maggiore rispetto a quello di madri più giovani<sup>4</sup>.

Inoltre, diversi studi evidenziano come in donne nullipare a termine di gravidanza con feto in presentazione cefalica sia presente un incremento dell'incidenza di parti distocici, con maggiore frequenza di travaglio prolungato (>12h), parto operativo, necessità di TC intrapartum per sofferenza fetale e TC intrapartum per distocia. Si è ipotizzato che tale risultato possa essere dovuto ad una diminuita contrattilità uterina, ad un'alterata compliance tissutale e ad un ridotto sforzo da parte della madre over 40. Gli studi hanno dimostrato che l'associazione tra età materna e parto strumentale, taglio cesareo intrapartum e durata del travaglio è lineare nelle donne nullipare. Un gruppo di Dublino ha riscontrato l'incidenza di travaglio prolungato (>12h) e intervento chirurgico, a causa della distocia, di circa un terzo maggiore nelle donne nullipare di età  $\geq 35$  anni che hanno partorito spontaneamente rispetto alle donne più giovani. Questo gruppo ha impiegato una rigorosa politica di “gestione attiva del travaglio” che potrebbe aver rimosso qualsiasi bias derivante da ostetriche che intervengono prima nelle donne anziane. La necessità di aumentare l'ossitocina per il travaglio aumenta con l'età fino a 30-34 anni. Altri hanno riscontrato che le donne di età  $\geq 35$  anni richiedono ossitocina a dosi più elevate e per una durata maggiore al fine di ottenere un parto vaginale<sup>4</sup>.

L'induzione del travaglio nelle madri anziane è ampiamente praticata come un intervento percepito per ridurre il rischio di tarda natimortalità. Uno studio recente ha mostrato che il 37% degli ostetrici offre l'induzione del travaglio a termine a donne tra 40-44 anni e il 55% a quelle con età  $\geq 45$  anni<sup>4</sup>.

Diversi studi hanno evidenziato i fattori prognostici favorevoli e sfavorevoli per il successo dell'induzione. Fattori associati al successo sono: multiparità, alta statura (>1.65), età gestazionale a termine, peso fetale <4 kg, razza bianco-ispanica, età materna < 35 anni e madri non obese (BMI <30). Per contro, indici predittivi indipendenti e significativi di rischio di fallimento dell'induzione sono: età materna > 35 anni, nulliparità, età gestazionale <37 settimane, BMI pregravidico >25, BMI al parto >40, peso fetale stimato >4 kg, razza afroamericana e Bishop score sfavorevole. Evidenze contrastanti sono state osservate per:

rottura prematura delle membrane, incremento ponderale durante la gravidanza, diabete gestazionale, preeclampsia e peso del neonato<sup>5</sup>.

Anche in un altro studio si è cercato di determinare il rischio di natimortalità e altri esiti avversi della gravidanza in donne con età avanzata e ciò è stato fatto mediante una metanalisi degli effetti casuali e meta-regressione. I tassi di natimortalità erano correlati ai tassi di diabete materno, obesità, ipertensione e uso di terapie di riproduzione assistita. Nel 2013, il 20% delle nascite in Inghilterra e Galles erano di donne di 35 anni o più e il 4% di donne con età  $\geq 40$  anni, paragonato rispettivamente al 6% e all'1% del 1980. Questa tendenza è più comunemente attribuita a donne primigravide “anziane” che posticipano la gravidanza per scelte di vita o a causa di un’infertilità sottostante, ma comprende anche donne multipare. Una revisione strutturata dei rischi della gravidanza in donne con età  $\geq 45$  anni ha trovato tassi aumentati di ipertensione preesistente e preeclampsia, elementi che potrebbero predisporre alla natimortalità. Attualmente la maggior parte dei nati morti nei paesi sviluppati sono legati a disfunzioni placentari e per questo motivo sono necessari ulteriori studi per esaminare la relazione tra età materna avanzata e risultati avversi della gravidanza che sono relazionati con una disfunzione placentare. I risultati finali sono stati che 44 studi hanno riportato il risultato di 44.723.207 nati morti dando un tasso di natimortalità dello 0.42%. Quindi la popolazione di donne con età materna avanzata aveva un rischio aumentato di natimortalità anche se c’era una significativa eterogeneità all’interno dei dati. Non è stata trovata nessuna associazione nelle popolazioni di studio tra il tasso di natimortalità in madri con età materna avanzata e la prevalenza di morbilità materne con l’eccezione dell’ipertensione che era positivamente correlata in donne con età di 35-40 anni. La percentuale di natimortalità era del 4.7% in donne con età  $\geq 35$  e di 2.7% per donne con età  $\geq 40$  anni. La maggioranza dei risultati secondari sono stati rappresentati da: neonati SGA, neonati con basso peso alla nascita (LBW), prematurità, morti neonatali, ammissione in

---

<sup>5</sup> (5) Linee guida induzione al travaglio di parto. Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI

terapia intensiva neonatale, preeclampsia, distacco di placenta e diabete gestazionale che si sono dimostrati più frequenti in donne con età materna avanzata<sup>6</sup>.

Relativamente al diabete gestazionale, che indica un'intolleranza al glucosio, di ogni grado, identificata per la prima volta in gravidanza, incluso il diabete manifesto diagnosticato durante la gravidanza, è doveroso dire che tra i suoi fattori di rischio presenta l'età materna avanzata > 40 anni. Il feto di una donna con diabete, soprattutto se scarsamente controllato, è esposto maggiormente al rischio di macrosomia (peso alla nascita > 4500 gr) che predispone ad un aumentato rischio di distocia di spalla, di taglio cesareo e morte fetale intrauterina. Nella maggior parte dei casi si ottiene un buon controllo con la dieta e l'attività fisica che, nel caso in cui non siano sufficienti per ottenere un buon controllo della glicemia, vengono seguite dall'utilizzo della terapia farmacologica con insulina.

L'osservazione che l'età materna avanzata è associata anche con un aumentato rischio di disordini come il distacco di placenta, la preeclampsia e la restrizione di crescita fetale suggerisce appunto che queste condizioni legate a patologia/disfunzione della placenta contribuiscono con l'elevato rischio di natimortalità in questa categoria di donne. Lo studio a cui si è fatto riferimento per questi dati è la più ampia e comprensibile revisione sistematica che studia l'età materna avanzata e i risultati della gravidanza ed è anche l'unica revisione che si è concentrata sui potenziali fattori e patologie concomitanti sottostanti l'aumentato rischio di natimortalità osservato in gravidanze in età materna avanzata. È stato dimostrato che l'età materna avanzata ha un'associazione con tassi più alti di natimortalità e restrizione di crescita fetale. È stata trovata anche una forte associazione biologica con la disfunzione placentare fornendo una strada per studi futuri. I dati ottenuti suggeriscono che le donne oltre l'età di 40 anni sono a maggior rischio di natimortalità rispetto al gruppo di 35-39 anni<sup>6</sup>.

Molto spesso le donne che intraprendono la prima gravidanza in età avanzata sembrano essere molto più propense a non vivere l'esperienza del parto per via vaginale, ma di sottoporsi elettivamente a taglio cesareo. Questo è in parte da attribuirsi alla scelta del medico, poiché con l'aumento dell'età sono maggiori anche le patologie materne, sia

---

<sup>6</sup> (6) Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLOS One. 2017; 12(10): 1-15

correlate alla gestazione sia indipendenti; in parte però la scelta è dettata dal desiderio materno. Si può evidenziare come l'incidenza di TC sia aumentata con l'avanzare dell'età della madre, sia considerando un modello privo di covarianti, sia considerando covarianti riferibili a patologie materne e fetali, all'atteggiamento della madre verso la gravidanza, alla sua situazione socioeconomica, al tipo di concepimento, al gruppo etnico di appartenenza<sup>7</sup>.

Quindi possiamo dire che anche i cesarei elettivi in donne anziane stanno appunto aumentando. È difficile determinare il grado in cui l'ansia per l'età materna, l'uso di PMA e le comorbilità mediche influenzino medico e donna per decidere di eseguire un taglio cesareo, ma una preoccupazione significativa per loro è la prevenzione del danno neonatale. I TC programmati risultano però in un aumento delle ammissioni in TIN rispetto ai parti vaginali e quelli eseguiti prima di 39 settimane di gestazione rischiano un aumento dei risultati avversi per la respirazione neonatale. I TC d'emergenza hanno un rischio più elevato di complicazioni materne e neonatali.

In generale si può dire che il parto vaginale rimane più probabile di un taglio cesareo d'urgenza nel caso di donne "anziane" e nullipare sottoposte a induzione del travaglio. Uno studio degli USA ha mostrato che il tasso di parti vaginali in donne di 40-44 anni è del 67%. Uno studio svedese (1996-2006) ha dimostrato che il tasso di parto vaginale in donne di età  $\geq 35$  anni è del 77%. In uno studio più recente eseguito in Australia, il tasso di TC in donne nullipare di 40-44 anni, che hanno fatto il travaglio era del 40,6% (tasso di parto vaginale 34,4%, tasso di parto vaginale strumentale 24,9% e tasso di induzione del 40%)<sup>4</sup>.

Rimane una scarsità di dati che affrontano specificatamente gli esiti materni e neonatali nelle donne anziane indotte a termine rispetto a quelle gestite con un management di attesa. È interessante notare che tali dati dalle donne di tutte le età mostra risultati favorevoli per l'induzione del travaglio a termine. L'incidenza di natimortalità a termine nella popolazione generale è bassa ed è invece più alta in donne con età materna avanzata. Questo a 39-40 settimane di gestazione equivale a 2 su 1000 in donne con età  $\geq 40$  in confronto all'1 su 1000 in donne con età  $< 35$  anni. Donne con età  $\geq 40$  anni hanno a 39 settimane di gestazione un rischio simile di natimortalità a donne che hanno tra i 20 e i 30 anni a 41 settimane di

---

<sup>7</sup> (7) Orsini LF, Sansavini S, Fratto R, Bolletta M. Gravidanza oltre i 40 anni: rischi materni. Riv. It. Ost. Gin. 2008; Num. 19: 862-4

gestazione, fase in cui è opinione comune che dovrebbe essere offerta l'induzione del travaglio per prevenire la natimortalità. C'è quindi un motivo per offrire alle donne con età  $\geq 40$  anni l'induzione del travaglio a 39-40 settimane gestazionali. Le prove disponibili suggeriscono che questa pratica ridurrebbe le nascite prenatali tardive e i rischi materni di una gravidanza in corso. L'argomento è più forte dove ci sono concomitanti comorbilità mediche, nulliparità o etnia africana in quanto questi fattori sono conosciuti per avere tassi di natimortalità più elevati<sup>4</sup>.

Negli ultimi decenni i tassi di induzione del travaglio sono aumentati in molti paesi insieme all'aumento dell'età materna. È stato eseguito uno studio retrospettivo basato sui registri nazionali di Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia che include 3.398.586 parti tra il 2000 e il 2011. È stato indagato l'impatto dell'età sul taglio cesareo tra 196.220 nullipare e 188.158 multipare in cui il travaglio è stato indotto, avevano a termine una presentazione cefalica e nessun pregresso taglio cesareo. Nelle nullipare con travaglio indotto il tasso di taglio cesareo è aumentato del 14% nelle donne di età inferiore ai 20 anni e del 39.9% nelle donne dai 40 anni in su. L'età materna avanzata in questo caso è associata con un rischio aumentato di taglio cesareo in donne che vanno incontro a travaglio indotto senza pregressi tagli cesarei<sup>8</sup>.

Come è stato già detto in precedenza, anche l'incidenza di alcune complicazioni della gravidanza nelle gravide dopo i 40 anni rispetto a quelle nelle fasce di età al di sotto dei 30 cresce in modo più o meno significativo come, ad esempio, nel caso di distacco di placenta, placenta previa, travaglio prematuro o distocico e quindi anche il ricorso al taglio cesareo. Analogamente vi è anche un incremento di condizioni mediche quali, ad esempio, diabete e ipertensione, sia di tipo cronico che dovuto alla gravidanza (preeclampsia ed eclampsia) e di varie malattie generali legate all'età, principalmente a carico del sistema cardiovascolare ma anche di altri sistemi ed apparati, come pure del rischio di mortalità materna. In generale si potrebbe avere una minor riserva cardiocircolatoria e diminuita capacità di adattamento dell'organismo materno ad una nuova condizione come quella della gravidanza.

---

<sup>8</sup> (8) Bergholt T, Skjeldestad FE, Pyykönen A et al. Maternal age and risk of cesarean section in women with induced labor at term – A Nordic register-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 99(2): 283-9

Intorno ai 40 anni, infatti, si può osservare un'alterazione dell'adattamento vascolare dei vasi uterini, con riduzione della risposta allo shear stress, ed a un minore grado di adeguamento dell'organismo materno alla gravidanza, con maggior rischio di patologie metaboliche e minor efficacia funzionale dei recettori endoteliali. Dopo i 35 anni i vasi sanguigni diventano meno complianti e sembra che il flusso nelle arterie uterine lentamente decresca. L'invecchiamento della donna porta infatti a sclerosi e poi a progressiva oblitterazione del lume dei vasi. Ci può essere anche un inadeguato adattamento del sistema cardiovascolare materno alla gravidanza all'aumentare dell'età con poi maggiori rischi di risultati avversi della gravidanza. I meccanismi dietro questi effetti non sono completamente conosciuti ma potrebbe coinvolgere stress ossidativo e infiammazioni che possono alterare la funzione cardiaca e vascolare nelle gravidanze ad un'età materna avanzata. Inoltre, ci sono evidenze nella letteratura che indicano che un feto che si sviluppa in un ambiente intrauterino subottimale (come nel caso di gravidanze complicate da restrizione di crescita fetale, parto pretermine e/o preeclampsia) si trova in una situazione di rischio aumentato di malattie cardiovascolari in età adulta.

A fronte di un considerevole investimento in ricerca, i disordini ipertensivi della gravidanza rimangono un importante problema di salute sia per le donne sia per i neonati. I disordini ipertensivi, inclusa la preeclampsia, complicano circa il 10% delle gravidanze a livello mondiale e sono una delle principali cause di morbosità e mortalità sia materna sia perinatale. Infatti, i disordini ipertensivi possono avere diverse conseguenze che comprendono a livello placentare insufficienza e/o infarto placentare e il distacco di placenta, mentre per il feto una restrizione di crescita intrauterina (IUGR), ipossiemia e sofferenza fetale cronica e/o acuta. Bisogna evidenziare che l'ipertensione arteriosa in gravidanza è un fenomeno che prende origine dalle più microscopiche arterie placentari. Solitamente durante la gravidanza fisiologica il trofoblasto invade la parete delle arteriole spirali facendole trasformare in vasi ad alta portata, di grosso calibro e a bassa resistenza. In tal modo diminuiscono appunto le resistenze arteriose periferiche e anche la pressione si riduce. Se però la colonizzazione trofoblastica è assente o incompleta, le arteriole spirali rimangono anatomicamente integre e con l'aumento del carico emodinamico materno tipico della gravidanza generano l'ipertensione.

A causa dell'aumento dell'età delle donne al parto, dell'obesità, del ricorso alle tecniche di PMA e delle patologie croniche più frequenti è atteso un aumento dell'incidenza dei tassi di disordini ipertensivi in gravidanza. I principali fattori di rischio anamnestici implicati nello sviluppo della preeclampsia sono stati schematicamente riassunti in due categorie principali, ciascuna con sottogruppi più specifici: i fattori di rischio preconcezionali (e/o fattori di rischio cronici), che comprendo l'età materna > 35 anni, e fattori di rischio correlati alla gravidanza. Tra i diversi fattori di rischio identificati alcuni hanno in realtà un'incidenza molto bassa, mentre per altri è stata dimostrata un'associazione significativa con lo sviluppo di preeclampsia. La ricerca di fattori di rischio per preeclampsia va effettuata fin dalle prime settimane di gravidanza al fine di poter indirizzare la donna ad ambulatori specialistici e trattamenti profilattici e/o farmacologici entro la ventesima settimana di gestazione<sup>9</sup>.

Molti studi suggeriscono che l'incidenza di complicanze perinatali iniziano ad aumentare solo dopo aver superato i 35 anni ma la crescita maggiore si può osservare dopo l'età di 40 anni. L'obiettivo dello studio preso in esame è quello di investigare l'associazione tra età materna avanzata e il rischio di risultati avversi materni, perinatali e neonatali in relazione alla parità nelle gravidanze singole. Il confronto tra le donne di 35-39 anni e quelle con età  $\geq 40$  anni con il gruppo di controllo (30-34) ha rivelato che l'età materna avanzata era associata con un'età gestazionale più bassa al parto, una più bassa incidenza di parto vaginale e un tasso elevato di taglio cesareo sia elettivo che d'emergenza. I risultati soddisfacevano i criteri di significatività statistica solo per il gruppo di età  $\geq 40$  anni. Allo stesso tempo, l'età materna avanzata sembra ridurre il rischio di mancata progressione del travaglio e, in caso di parto vaginale, aumenta la probabilità della non necessità dell'episiotomia. Inoltre, il parto tra le donne di età  $\geq 40$  anni è stato più frequentemente seguito da emorragia post-partum rispetto al parto tra i pazienti più giovani. Quindi l'esame delle donne primipare ha rivelato che l'età materna avanzata in questa coorte era associata ad un'età gestazionale inferiore al parto e ad una maggiore incidenza di taglio cesareo. In generale si può dire che è stata trovata anche un'associazione positiva tra età materna avanzata e TC ed un aumento del rischio di

---

<sup>9</sup> (9) Linee guida AIPE 2013. SIGO

emorragia post-partum tra le primipare. Considerando solo le multipare, i neonati delle donne più anziane erano più spesso LGA rispetto a quelli nati da madri più giovani<sup>10</sup>.

Invece dal punto di vista fetale/neonatale, oltre alla già menzionata associazione con l'insorgenza di anomalie cromosomiche, che può tradursi non solo in aborti spontanei ma anche nella nascita di bambini con patologie congenite di varia gravità o con un maggiore ricorso ad interruzioni volontarie di gravidanza, va ricordata l'aumentata incidenza di prematurità, ritardi di crescita intrauterina e all'opposto di macrosomia e di mortalità fetale/neonatale, in parte correlabili anche alla maggiore frequenza di gemellarità.

Bisogna valutare anche l'associazione tra prematurità ed età materna avanzata che in letteratura rimane ancora controversa. Negli Stati Uniti, tra il 1970 e il 2006, la proporzione di donne gravide di età superiore a 35 anni è aumentata di circa 8 volte. Il parto pretermine è il fattore più importante che determina la morbilità e la mortalità neonatale. Uno studio su più di 80.000 donne ha rivelato che il 36% degli aumenti della prematurità tra il 1990 e il 1996 in Canada era attribuibile all'aumento dell'età materna e quindi è stato trovato che l'età materna avanzata era associata con un rischio aumentato di parto pretermine, mentre il più basso rischio di prematurità è stato trovato nelle madri di 30-34 anni. Il parto pretermine era nella maggior parte dei casi spontaneo nelle donne più giovani mentre era più frequentemente di origine iatrogena nelle donne oltre i 40 anni<sup>11</sup>.

Si definisce pretermine un parto che avviene prima della 37<sup>o</sup> settimana gestazionale. In circa il 50% dei casi il travaglio insorge spontaneamente con contrazioni e modificazioni della cervice a membrane integre, nel 30% dopo una rottura prematura delle membrane prima del termine (pPROM), nel 20% dei casi viene indotto quando, per una patologia materna (ad esempio la preeclampsia) e/o fetale (difetto/arresto di crescita) o per una condizione ostetrica (distacco di placenta, placenta previa, morte endouterina fetale), la prosecuzione della gravidanza comporta un rischio non accettabile per la madre e/o per il feto. Nei paesi ad alto reddito, fra i due terzi e i tre quarti dei decessi neonatali si verifica nel 6-11% dei bambini

---

<sup>10</sup> (10) Radoń-Pokracka M, Adrianowicz B, Płonka M, Danił P, Nowak M, Huras H. Evaluation of pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(12): 1951-6

<sup>11</sup> (11) Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study. *PLOS One.* 2018; 13(1): 1-10

nati vivi prima di 37 settimane. I bambini nati prima della 32° settimana di gestazione sono a rischio particolarmente elevato di esiti avversi, con tassi di mortalità infantile intorno al 10-15% e di paralisi cerebrale al 5-10%, ma anche i neonati tra 32 e 36 settimane gestazionali hanno peggiori esiti alla nascita e nell'infanzia dei neonati a termine. Essere nato pretermine predispone i neonati ad un maggior rischio di mortalità prematura a distanza e di sviluppare malattie croniche. In Italia i dati CEDAP 2010 riportano una percentuale dei parti pretermine pari al 6.6%, di cui la componente dei parti <32 settimane è pari allo 0.9% rispetto rispettivamente al 6.5% e lo 0.85% dei dati CEDAP 2005. Numerose sono le ragioni che giustificano l'aumento del tasso di nascita pretermine. Una è l'aumento di gravidanze gemellari associate alle terapie per l'infertilità e per l'avanzare dell'età materna nella ricerca di gravidanze. Il tasso di parto pretermine nelle gravidanze gemellari è del 40-60% rispetto al 5-10% delle gravidanze singole. Quindi in relazione all'età materna le donne < 18 anni e > 40 anni hanno un rischio più elevato di parto pretermine anche se bisogna evidenziare che l'associazione tra l'età materna e il rischio di parto pretermine non è consistente tra gruppi etnici<sup>12</sup>.

Le donne di 35 o più anni hanno maggiori probabilità di avere una gravidanza gemellare a causa sia della multiparità che dei trattamenti per la fertilità e si può dire che l'età materna e la gravidanza gemellare sono entrambi fattori di rischio indipendenti per risultati avversi della gravidanza. La gravidanza gemellare stessa è un fattore di rischio per parto pretermine, morte fetale e altri risultati avversi. Ad esempio negli Stati Uniti, negli ultimi decenni, la proporzione di gravidanze gemellari ed età materna avanzata è aumentata. La probabilità di gravidanza gemellare può essere una considerazione importante nel processo decisionale della tecnologia di riproduzione assistita, in particolare per le pazienti anziane con infertilità che desiderano più di un bambino. Tuttavia, esistono prove di ricerca limitate riguardo a quale grado gli estremi dell'età materna possano essere associati ad un aumento del rischio di esiti avversi. I dati sulle gravidanze di fecondazione in vitro suggeriscono che l'età materna avanzata potrebbe non essere un fattore di rischio per la nascita pretermine in caso di gravidanza gemellare e infatti studi più recenti e l'analisi di sottogruppi di gemelli hanno

---

<sup>12</sup> (12) Linee guida gestione del parto pretermine. Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI

generalmente scoperto che l'età materna avanzata non è associata ad un aumento del rischio di esiti avversi; tuttavia, questi risultati sono stati limitati dalle dimensioni dei campioni di questi rapporti. Dato che il ruolo dell'età materna in relazione agli esiti della gravidanza gemellare non è ben caratterizzato, è stato valutato come il rischio di esiti avversi possa essere influenzato da questo fattore. Una migliore conoscenza degli esiti basata sull'età materna può essere utile nella consulenza preconcezionale per le donne che cercano un trattamento per la fertilità così come per quelle con una nuova diagnosi di gravidanza gemellare. I risultati di questo studio suggeriscono che mentre gli estremi dell'età materna possono essere associati a un aumento del rischio di parto pretermine tra le gravidanze gemellari, i rischi di morte fetale e neonatale erano generalmente inferiori per le donne anziane rispetto al resto della popolazione. I risultati finali dello studio supportano comunque analisi precedenti che dimostrano che l'età materna avanzata nel contesto della gravidanza gemellare è associato a esiti simili alla popolazione generale<sup>13</sup>.

Gli sviluppi nelle tecniche di PMA, come la donazione di ovociti, offrono la possibilità di avere una gravidanza a donne in perimenopausa o in menopausa. Questi sviluppi hanno condotto, nei paesi sviluppati, ad un aumento del numero di donne con età  $\geq 45$  anni che cercano di avere una gravidanza. Attualmente, i parti di donne in questa fascia d'età costituiscono circa lo 0.05-0.2% di tutte le nascite, e anche se nel complesso basso, i tassi di parti per questo gruppo di età è aumentato. Questa tendenza di aumento dei tassi di nascite tra le donne di età  $\geq 45$  anni probabilmente continuerà con la disponibilità di nuove tecnologie riproduttive. La gravidanza tra le donne di età materna avanzata è collegata a tassi più elevati di ipertensione e diabete materno, e peggioramento progressivo degli esiti perinatali, come ad esempio la natimortalità, il parto pretermine e il basso peso alla nascita. Tuttavia, non c'è nessun consenso sul grado di associazione o sull'impatto dei fattori sociali e dello stile di vita, come ad esempio lo stato socioeconomico e il fumo. In modo simile l'età materna alla quale i risultati sono significativamente influenzati è sconosciuta. Nonostante i limiti dalla revisione sono emerse alcune tendenze generali che includono aumentati tassi di natimortalità, parto pretermine e neonati con basso peso alla nascita tra le donne con età

---

<sup>13</sup> (13) McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV et al. The role of maternal age in twin pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217(1): 1-15

materna molto avanzata e anche aumentati tassi di ipertensione preesistente e complicanze della gravidanza come GDM, ipertensione gestazionale, preeclampsia e taglio cesareo con però una tendenza di esiti favorevoli anche ad età materna estremamente avanzata (50-65 anni) per donne in salute che sono state sottoposte a screening per escludere malattie preesistenti come l'ipertensione. I tassi di natimortalità e morte perinatale erano aumentati per donne di età  $\geq 45$  anni. Anche i tassi di parto pretermine, basso peso alla nascita e SGA erano tutti aumentati per donne con età materna molto avanzata in questa revisione. Alcuni hanno pensato che anche la presenza di fibromi uterini, che sono più comuni con l'avanzare dell'età della donna, possano contribuire. Rimangono molte domande circa l'impatto della PMA sui risultati della gravidanza e questo è motivo di preoccupazione in quanto le donne in questo gruppo di età frequentemente fanno uso della PMA per procreare. Nel complesso, i migliori risultati sembrano essere collegati alla salute materna preesistente e possibilmente all'assistenza alla gravidanza nei centri terziari<sup>14</sup>.

Invece, in uno studio eseguito nel Regno Unito tra il 2013 e il 2014 è stata studiata una popolazione costituita da 233 donne che partorivano ad un'età  $\geq 48$  anni e 454 donne di confronto. I risultati hanno evidenziato che le donne "anziane" erano più propense rispetto alle donne di confronto ad essere in sovrappeso (33% contro il 23%) o obese (23% contro il 19%), nullipare (53% contro il 44%), di avere pregresse condizioni mediche (44% contro il 28%), una gravidanza multipla (18% contro il 2%) e uso di fecondazione assistita (78% contro il 4%). Inoltre, le donne più anziane sembrano più propense rispetto alle donne che costituiscono la popolazione di confronto a complicazioni della gravidanza che comprendono disordini ipertensivi gestazionali, diabete gestazionale, emorragia post-partum, TC, parto pretermine iatrogeno e spontaneo sulla base di un'analisi univariabile. La conclusione dello studio preso in esame è che le donne che partoriscono ad un'età materna avanzata hanno rischi maggiori di una certa dose di complicanze della gravidanza. Molti di questi rischi aumentati possono essere spiegati da gravidanze multiple o l'uso della PMA che contribuisce, grazie agli sviluppi nelle tecnologie di riproduzione artificiale, ad

---

<sup>14</sup> (14) Carolan M. Maternal age  $\geq 45$  years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery*. 2012; 29(5): 479-89

incrementare l'incidenza di gravidanze in donne al di fuori della normale età riproduttiva biologica<sup>15</sup>.

Ci sono diversi studi che hanno dimostrato un'associazione tra età materna avanzata e complicanze gestazionali. Tuttavia, le evidenze non portano conclusioni per quanto riguarda l'associazione tra età materna avanzata e placenta previa e distacco di placenta, con alcuni studi che dimostrano un'associazione positiva e altri che dimostrano associazioni non statisticamente significative. La placenta previa è una complicanza ostetrica in cui la placenta ricopre parzialmente o completamente l'orifizio uterino interno, con un'incidenza dello 0.3% fino al 2%. Il distacco di placenta invece deriva da una cascata di processi fisiopatologici che conducono al distacco della placenta prima del parto, complicando l'1% dei parti. Tale evento è generalmente associato a travaglio e parto prematuro ed è responsabile del 15-25% delle morti perinatali. Dal punto di vista eziologico il distacco intempestivo di placenta è favorito da: multiparità, età materna avanzata, poliamnios, gemellarità, pregresso distacco (rischio di recidiva 10-20%), manovre di rivolgimento esterno, ipertensione, abuso di cocaina, carenza di acido folico o vitamina C. I fattori scatenanti il distacco intempestivo di placenta sono rappresentati da: crisi ipertensive, infarto placentare acuto, trauma addominale, manovre ostetriche, brevità assoluta di funicolo, PROM in paziente con poliamnios<sup>16</sup>.

Sia la placenta previa che il distacco di placenta sono cause importanti di sanguinamento nella seconda metà della gravidanza e si associano con serie complicanze materne come l'emorragia, una delle tre maggiori cause di morte materna nel mondo. In modo simile, la morte perinatale si è dimostrata 10 volte maggiore tra le donne con distacco di placenta dopo le 35 settimane rispetto alle donne con nessuna complicanza.

C'è stato uno studio con l'obiettivo di indagare l'esistenza e l'ampiezza dell'associazione tra età materna avanzata e il verificarsi di placenta previa e distacco di placenta tra donne nullipare e pluripare, tramite una revisione sistematica e una metanalisi. Dallo studio deriva

---

<sup>15</sup> (15) Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG*. 2016; 124(7): 1097-106

<sup>16</sup> (16) Martinelli KG, Garcia EM, Santos Neto ETD, Gama SGND. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: a meta-analysis. *Cad. Saude Publica*. 2018; 34(2): 1-14

che per entrambi i risultati, con l'aumentare dell'età, anche l'ampiezza della forza dell'associazione è aumentata, ed è stato possibile evidenziare che la placenta previa si è dimostrata maggiormente associata con l'età materna avanzata rispetto al distacco di placenta. Per la parità, non c'era nessuna differenza tra donne nullipare e multipare considerate anziane sia per placenta previa che per distacco di placenta. La significativa eterogeneità tra gli studi può essere spiegata in parte dalla stratificazione dell'età, dalla classificazione della parità, dal controllo dell'esclusione di gravidanze multiple durante l'analisi statistica e caratteristiche specifiche della popolazione<sup>16</sup>.

La revisione ha fornito prove di qualità molto bassa per entrambi i risultati che suggeriscono un'associazione tra età materna avanzata e placenta previa e distacco di placenta. Lo studio poi evidenzia l'importanza del miglioramento dei futuri studi tenendo conto dei fattori confondenti tra età materna e placenta previa e distacco di placenta considerando: precedenti aborti, disordini ipertensivi, precedenti TC, diabete, precedente placenta previa, livello di educazione, parità, gravidanze multiple, rottura prematura delle membrane, il ricorso alla PMA, uso di tabacco, alcool e/o droghe, in modo tale che gli studi mostrino meno eterogeneità<sup>16</sup>.

Come visto ci può anche essere un rischio aumentato di emorragia post-partum e in particolare, per quanto riguarda i molteplici fattori di rischio rilevabili in epoca prenatale, intrapartum e postnatale per emorragia post-partum, nello sviluppo delle linee guida sono stati inclusi 48 studi. I fattori di rischio riportati in letteratura comprendono l'anemia, il fumo di sigaretta, il parto oltre il termine, l'indice di massa corporea, l'età materna > 35 anni, la parità, le tecniche di riproduzione assistita e i farmaci antidepressivi assunti in gravidanza. Tuttavia non tutti i casi di EPP presentano fattori di rischio identificabili precocemente. Per quanto riguarda l'età materna sono stati identificati quattro studi osservazionali di qualità moderata. Uno studio cross-sectional realizzato nel Regno Unito (Jolly 2000) ha analizzato retrospettivamente una coorte di 385.120 gravidanze singole tra il 1988 e il 1997, stratificandole per età materna (18-34/35-40/>40 anni) al fine di verificare gli esiti materni e neonatali associati alla diversa età materna. Le donne di età  $\geq 35$  anni presentano più frequenti complicazioni perinatali rispetto alle donne più giovani. Nello specifico è stato evidenziato un aumento del rischio di EPP moderata e di EPP grave tra le donne di età pari

a 35-40 anni e un aumento del rischio di EPP moderata e di EPP grave tra le donne di età > 40 anni. Valutando anche gli altri studi si può dire che l'età materna avanzata esprime solo un fattore surrogato per l'aumento di rischio di EPP a causa dell'aumento assoluto dei fattori di rischio, delle complicanze ostetriche e del ricorso ad interventi medici nelle donne di età > 35 anni rispetto alle più giovani<sup>17</sup>.

In sintesi, le donne di età  $\geq 35$  anni, rispetto alle più giovani, sono a maggior rischio di complicazioni in gravidanza e al parto. L'età materna sembra quindi essere un fattore indipendente per malattie materno-fetali e outcomes ostetrici e neonatali sfavorevoli.

---

<sup>17</sup> (17) Linea guida emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. Sistema nazionale per le linee guida ISS. Data di pubblicazione: 2016, data di aggiornamento: 2020

### 3. MATERIALI E METODI

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare i risultati della gravidanza ad un'età materna avanzata, identificata come un'età  $\geq 40$  anni, considerando gli outcomes nella popolazione di donne che abita nelle Marche e facendo il confronto con la popolazione generale con età  $< 40$  anni.

La raccolta dei dati è stata eseguita in due presidi ospedalieri e cioè nell'Area Vasta 4 corrispondente all'ospedale civile di Fermo "A. Murri" nel reparto di Ostetricia e Ginecologia e presso il presidio ospedaliero "Salesi" nella Clinica ostetrica e ginecologica facente parte dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona considerando per la popolazione di studio tutte le donne che hanno compiuto un'età  $\geq 40$  anni al momento del parto e per la popolazione di controllo quelle donne che al momento del parto avevano un'età  $< 40$  anni. La raccolta dei dati è stata eseguita a partire da metà luglio 2020 fino a fine settembre 2020 anche se inizialmente doveva essere eseguita in un periodo di tempo più ampio che andava da febbraio 2020 fino a fine settembre 2020. La variazione del periodo è stata influenzata negativamente dall'avvento del Covid-19 che ha limitato gli spostamenti e anche le varie attività previste a livello universitario a causa dell'emergenza sanitaria che ne è derivata. Per questo motivo l'ampiezza del campione preso in esame è sicuramente molto minore rispetto a quella programmata e prevista inizialmente in quanto il progetto originale era di considerare le cartelle del 2019 e del 2020 ma, a causa del minore tempo a disposizione, sono state prese in esame solamente parte di quelle del 2020. La modalità di raccolta dati è stata quella di esaminare le cartelle cliniche e infermieristiche, compresi anche il partogramma e la scheda di terapia farmacologica, inserendo poi le varie informazioni in un database creato su un foglio elettronico di Excel, programma facente parte del pacchetto Office 365 di Microsoft. Nel database finale e definitivo sono state prese in esame 230 pazienti che hanno partorito, sia tramite parto per via vaginale sia tramite taglio cesareo, di cui 105 fanno parte del gruppo con età materna  $\geq 40$  anni, mentre il restante gruppo, costituito da 125 pazienti, costituisce le donne di età  $< 40$  anni e rappresenta la popolazione di controllo. In particolare, sul database i dati sono stati suddivisi in questo modo:

- Dati anagrafici che comprendono l'ospedale dove è stata ricoverata la paziente, etnia o paese di nascita, età, titolo di studio, abitudine al fumo, BMI pregravidico e a fine gravidanza, numero di gravidanze della paziente, parità, TC pregressi, uso o meno della PMA e in caso affermativo se questa è omologa o eterologa e infine le patologie precedenti della paziente. In particolare il BMI è stato calcolato considerando altezza e peso pre-gravidanza nel caso del BMI pregravidico e altezza e peso a fine gravidanza nel caso del BMI a fine gravidanza;
- Anamnesi ostetrica e quindi le patologie delle gravidanze precedenti, il numero di aborti, l'intervallo in anni tra l'ultima gravidanza e quella attuale. Sono state ovviamente considerate anche le caratteristiche della gravidanza attuale considerando se la gravidanza era gemellare o meno e in caso affermativo se questa era moncoriale o bicoriale, le eventuali patologie della gravidanza attuale e le possibili complicanze fetali. Nel database è stato inserito anche se la donna ha avuto precedenti ricoveri e le terapie farmacologiche eseguite considerate di maggiore rilievo;
- Caratteristiche del travaglio/parto considerando il tipo di parto (principalmente se parto eutocico o taglio cesareo), se è stato necessario eseguire un parto operativo, in caso di taglio cesareo i motivi che hanno condotto alla decisione di eseguirlo, le settimane gestazionali al parto, se si è verificata rottura prematura delle membrane, se la modalità di inizio del travaglio è stata spontanea o se è stato necessario ricorrere all'induzione e nel caso il tipo di induzione utilizzata. Sono state considerate anche le ore di travaglio, le perdite ematiche, le eventuali complicanze del parto e le caratteristiche della placenta;
- Informazioni relative al neonato e quindi il sesso, il peso in grammi e il peso percentile, il punteggio Apgar a 1' minuto e a 5' e se presente anche quello a 10' minuti e le eventuali complicanze neonatali. Per quanto riguarda il peso percentile bisogna evidenziare che è stato ottenuto tramite un calcolatore online dove sono stati inseriti settimane gestazionali al parto e peso del neonato alla nascita per ottenere il risultato. Considerando il peso percentile si definisce peso medio alla nascita quello corrispondente al 50° percentile, mentre l'intervallo di normalità si estende tra il 10° e il 90° percentile. Tuttavia il peso alla nascita andrebbe riferito non tanto a valori

assoluti, quanto agli standard considerati normali per la popolazione di riferimento, che tengano conto quindi anche di sesso, razza, durata della gravidanza ed eventualmente di altri fattori.

## 4. ANALISI STATISTICA

### 4.1 CAMPIONE ANALIZZATO

L'analisi statistica, eseguita tramite il software SPSS statistics, è stata condotta sul gruppo di pazienti con età  $\geq 40$  anni (N. totale = 105) e sul campione di controllo costituito da donne con età  $< 40$  anni (N. totale = 125) e ha preso in considerazione i dati personali e clinici delle pazienti.

### 4.2 ANALISI STATISTICA DESCRITTIVA

È stata condotta, inizialmente, un'analisi statistica descrittiva sul gruppo di pazienti con età  $\geq 40$  anni e sul gruppo di controllo, attraverso il calcolo della media (calcolata sommando tutti i valori di una distribuzione e dividendone il totale per il numero dei valori stessi) e della deviazione standard di determinati parametri e più precisamente ciò è stato fatto nel caso di variabili quantitative. La media è una misura più precisa rispetto, ad esempio, alla mediana e alla moda, poiché prende in considerazione tutti i valori di una distribuzione ed è anche la più stabile tra le misure di centralità che hanno come scopo di evidenziare il valore caratteristico e cioè centrale di una distribuzione. La deviazione standard, invece, che è una misura di dispersione o variabilità, riflette in modo reale la variabilità dei dati e più precisamente il grado di dispersione di una distribuzione attorno ad un valore centrale e quindi quanto sono fra loro diversi i valori della variabile. Il calcolo della deviazione standard costituisce la fase iniziale per ottenere altre misure statistiche, specialmente quelle che riguardano poi la scelta dei test per l'analisi dei risultati. Invece, in caso di variabili qualitative, il modo più semplice di trattare questi dati è contare il numero di casi che cadono in ciascuna categoria e poi calcolare la percentuale. Il numero degli individui che presentano una particolare caratteristica è detta frequenza di quella caratteristica e la proporzione di

individui che presentano la caratteristica in questione è detta frequenza relativa o frequenza proporzionale.

### 4.3 ANALISI STATISTICA INFERENZIALE

A questo punto è stata condotta poi un'analisi statistica di tipo inferenziale che invece si basa principalmente sul concetto di probabilità, il quale aiuta a valutare l'accuratezza di un test statistico e a validare un'ipotesi. La probabilità, espressa con la lettera  $p$ , è la possibilità che un evento si verifichi. Per stabilire se un risultato è statisticamente significativo bisogna fissare un intervallo di confidenza. In statistica, infatti, quando si stima un parametro, è spesso insufficiente individuare un singolo valore ed è per questo che si considera un intervallo di valori plausibili per quel parametro che è appunto l'intervallo di confidenza. Si tratta quindi di un livello di probabilità con cui l'ipotesi nulla può essere rifiutata e può essere accettata l'ipotesi di ricerca, dove l'ipotesi nulla ( $H_0$ ) rappresenta ciò che si crede vero, se i dati non forniscono prove convincenti del contrario, mentre l'ipotesi alternativa o di ricerca ( $H_1$ ) sarebbe la conclusione che vorremmo trarre dal test. I ricercatori utilizzano più di frequente come livello minimo di confidenza standard il valore che corrisponde al 95%. Il livello di confidenza è il complemento a uno del livello di significatività  $\alpha$  e nel caso di un intervallo di confidenza di  $1 - \alpha = 95\% = 0.95$  corrisponde un livello di significatività di  $\alpha = 5\% = 0.05$ . Più in dettaglio possiamo dire che il livello di significatività di un test è dato solitamente da una verifica del test d'ipotesi che nel caso più semplice è definita come la probabilità di accettare o rigettare l'ipotesi nulla come è stato già detto anche sopra. La decisione viene spesso fatta usando il valore  $p$ : se il valore  $p$  (p-value) è minore del livello di significatività, allora l'ipotesi nulla è rifiutata e quindi più è basso il p-value, più è significativo il risultato. Il p-value aiuta a capire se la differenza tra il risultato osservato e quello ipotizzato è dovuta alla casualità introdotta dal campionamento, oppure se tale differenza è statisticamente significativa.

In questo caso, per le variabili continue, l'analisi inferenziale è stata eseguita mediante il T-Test di Student che è un test statistico di tipo parametrico con lo scopo di verificare se il

valore medio di una distribuzione si discosta significativamente da un certo valore di riferimento. Per il confronto tra proporzioni, invece, è stato usato il test del Chi-Quadro che viene usato per verificare se la differenza che le percentuali ottenute è statisticamente significativa o meno. Anche in questo studio, come viene fatto solitamente, la significatività statistica è stata fissata per valori di  $p < 0.05$ .

Quindi attraverso i test statistici che forniranno un risultato in termini di probabilità ( $p$  detta anche  $p$ -value che è un numero compreso tra 0 e 1) si decide circa la validità dell'ipotesi secondo i dati del campione tenendo conto che:

- Se  $p \geq 0.1$  c'è assenza di evidenza contro l'ipotesi nulla e i dati sono consistenti con l'ipotesi nulla
- Se  $0.05 \leq p \leq 0.1$  c'è debole evidenza contro l'ipotesi nulla, in favore di quella alternativa. Il test viene considerato non statisticamente significativo
- Se  $0.01 \leq p < 0.05$  c'è moderata evidenza contro l'ipotesi nulla, in favore di quella alternativa. Il test è considerato statisticamente significativo
- Se  $0.001 \leq p < 0.01$  c'è una forte evidenza contro l'ipotesi nulla, in favore di quella alternativa. Il test è considerato molto significativo.
- Se  $p < 0.001$  fortissima evidenza contro l'ipotesi nulla, in favore di quella alternativa. In quest'ultimo caso il test è estremamente significativo

Nell'analisi statistica si utilizzano anche le tabelle che hanno come scopo quello di ordinare i dati e di permettere di leggerli e confrontarli più facilmente. Oltre alle tabelle si usano anche i grafici che trasformano dei dati numerici in un'immagine dando la possibilità di una lettura visiva ed immediata del fenomeno che si sta osservando. Ci sono diversi tipi di grafici e il più utilizzato in questo studio è stato il diagramma a barre che presenta i dati sotto forma di barre orizzontali o verticali. Più in dettaglio questi diagrammi possono essere usati per mostrare la relazione tra due variabili che possono essere o una quantitativa e l'altra qualitativa oppure una variabile quantitativa ma raggruppata in classi. I valori assunti dalla prima variabile sono dunque rappresentati dall'altezza delle barre, ciascuna delle quali corrisponde ad una categoria assunta dalla seconda variabile. Questo tipo di grafico può essere usato anche per rappresentare la relazione che sussiste tra più di due variabili o per mostrare delle frequenze.

## 5. RISULTATI

Il primo dato emerso dall'analisi del campione preso in esame è stata la percentuale di parti di donne con età  $\geq 40$  anni, che è risultata, nel periodo Gennaio – Settembre 2020 per le due Unità Operative prese in esame, del 10.78% (204/1891).

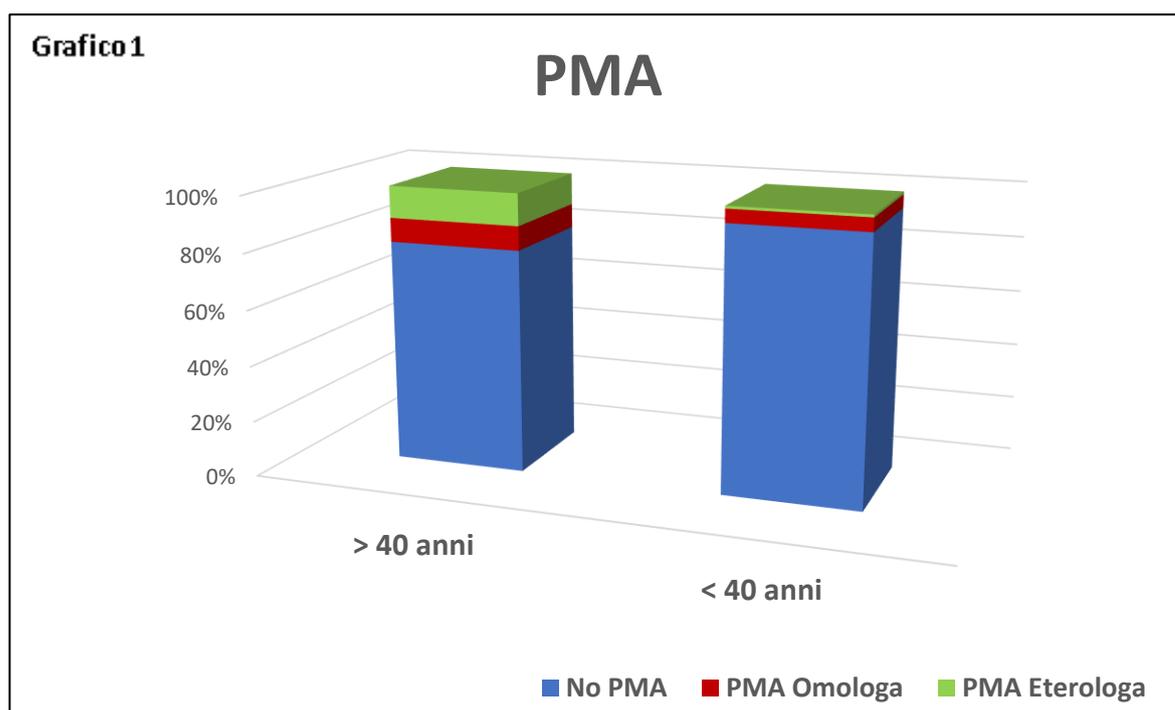
I risultati sono riportati nella Tabella 1.

	$\geq 40$ ANNI (N. = 105)	$< 40$ ANNI (N. = 125)	P <
Età materna (anni)	42.71 $\pm$ 2.54	32.63 $\pm$ 4.90	< 0.001
Origine italiana (N e %)	77 (73.3%)	85 (68.0 %)	N.S.
BMI pre-gravidanza	23.72 $\pm$ 5.13	23.29 $\pm$ 4.50	N.S.
BMI gravidanza	27.79 $\pm$ 4.77	28.18 $\pm$ 4.78	N.S.
PMA (N. e %)	21 (20%)	6 (4.8%)	< 0.0001
PMA Eterologa (N. e %)	12 (11.4%)	1 (0.8%)	< 0.001
Gravidanze	2.56 $\pm$ 1.40	1.92 $\pm$ 0.95	< 0.001
Parità	0.47 $\pm$ 0.70	0.52 $\pm$ 0.71	N.S.
PROM (N. e %)	32 (30.4%)	34 (27.2%)	N.S.
pPROM (N. e %)	7 (6.66%)	2 (1.6%)	< 0.05
Parto < 36 settimane (N. e %)	21 (20%)	7 (5.6%)	< 0.05
Parto < 32 settimane (N. e %)	9 (8.5%)	2 (1.6%)	< 0.05
GDM (N. e %)	25 (23.80%)	22 (17.3%)	N.S.
Disordini ipertensivi (N. e %)	9 (8.57%)	6 (4.8%)	N.S.
Colestasi (N. e %)	4 (3.80%)	2 (1.6%)	N.S.
Arteria ombelicale unica (N. e %)	7 (6.66%)	7 (5.6%)	N.S.
Età gestazionale parto (settimane)	37.33 $\pm$ 3.73	38.92 $\pm$ 2.18	< 0.001
Perdite ematiche parto (cc)	377.94 $\pm$ 424.11	258.10 $\pm$ 270.34	< 0.05
Taglio cesareo (N. e %)	62 (59.0%)	39 (31.2%)	< 0.001
Taglio cesareo primario (N. e %)	41 (39.0%)	27 (21.6%)	< 0.05
Neonato Femmina (N. e %)	53 (50,4%)	63 (50.4%)	N.S.
Peso neonatale (grammi)	2956.35 $\pm$ 817.04	3240.40 $\pm$ 551.44	< 0.05
Peso neonatale (percentile)	41.09 $\pm$ 27.71	42.51 $\pm$ 29.16	N.S.
Apgar Score 1'	8.48 $\pm$ 1.68	8.83 $\pm$ 0.84	< 0.05
Apgar Score 5'	9.44 $\pm$ 1.54	9.70 $\pm$ 0.67	N.S.

*Tabella 1 Caratteristiche generali e fattori di rischio materni e ostetrici della popolazione esaminata in base all'età materna al momento del parto*

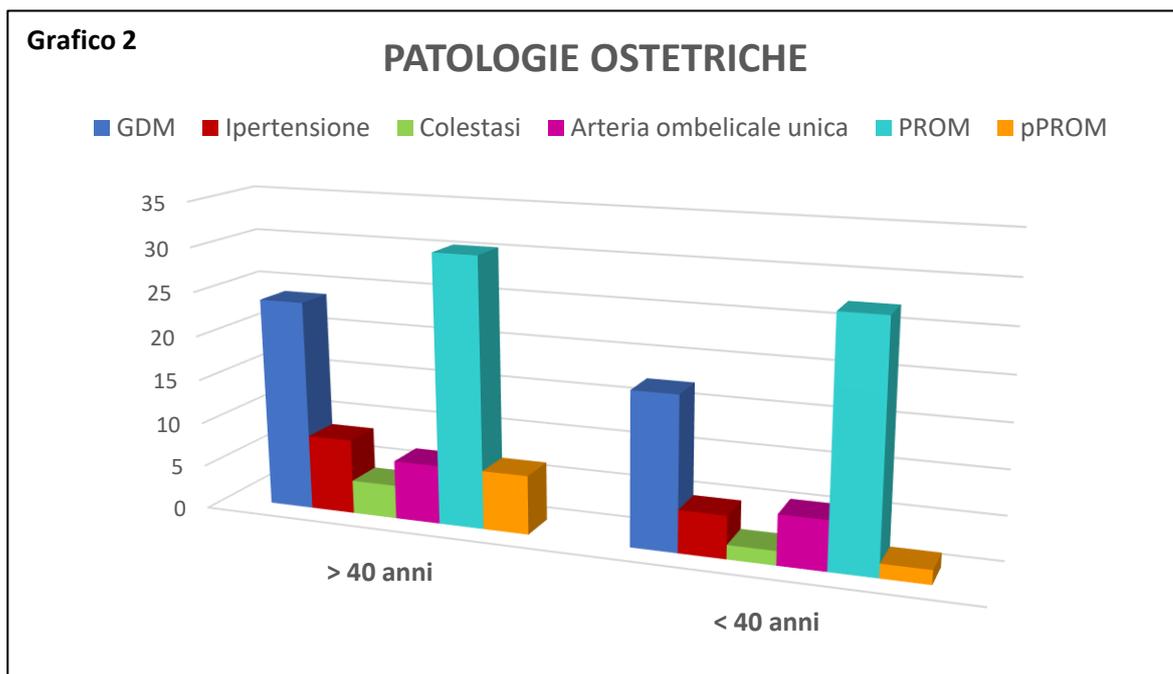
Per quanto riguarda le caratteristiche del campione preso in esame non sono emerse differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il BMI prima della gravidanza, né per

l'aumento ponderale in gravidanza. La nazionalità italiana, seppure più rappresentata nel gruppo di donne  $\geq 40$  anni, non è risultata significativamente differente rispetto al gruppo di controllo. La percentuale di gravidanze ottenute con tecniche di fecondazione assistita (PMA) è maggiore nel gruppo di donne  $\geq 40$  anni (20% vs 4.8%;  $p < 0.0001$ ) ed in particolare è risultata più elevato il tasso di fecondazione eterologa (11.4% vs 0.8%;  $p < 0.001$ )(Grafico 1).



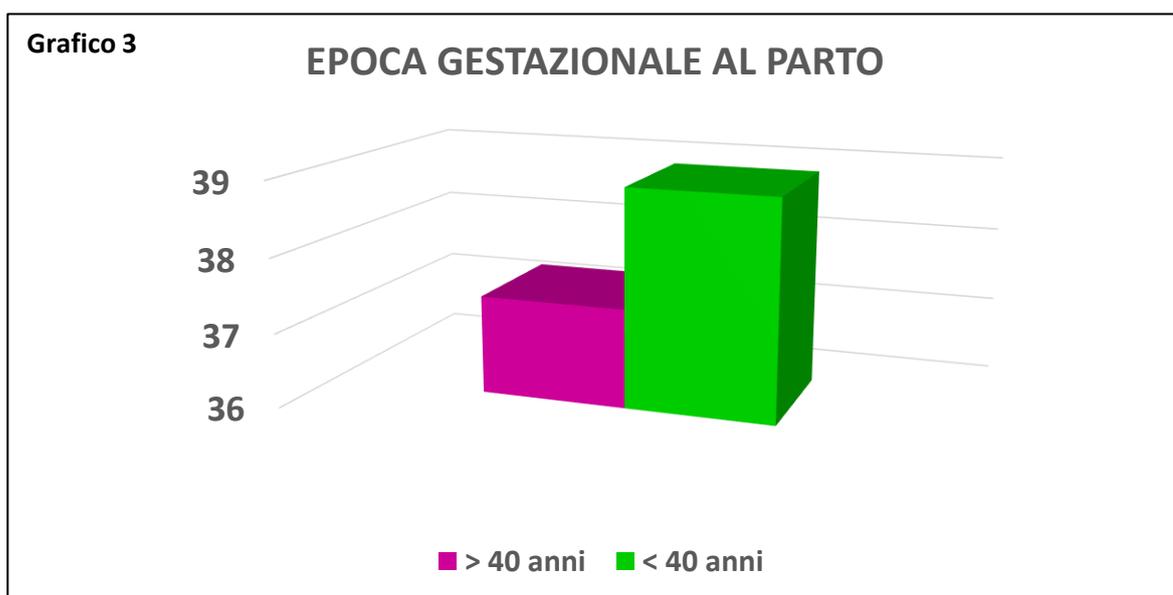
*Grafico 1 Uso della procreazione medicalmente assistita PMA*

Nell'analisi della frequenza di patologie ostetriche, seppure non sia emersa una differenza significativa dell'incidenza di PROM, è risultata significativamente più alta l'incidenza di pPROM (6.66% vs 1.60%;  $p < 0.05$ ). Il parto pretermine è risultato essere più rappresentato nelle donne  $> 40$  anni (parto  $< 36$  settimane: 20% vs 5.6%;  $p < 0.05$ ), in particolare la prematurità severa (parto  $< 32$  settimane: 8.5% vs 1.6%;  $p < 0.05$ ). Non sono risultate differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne l'incidenza di diabete gestazionale, disordini ipertensivi, colestasi e arteria ombelicale unica (Grafico 2).

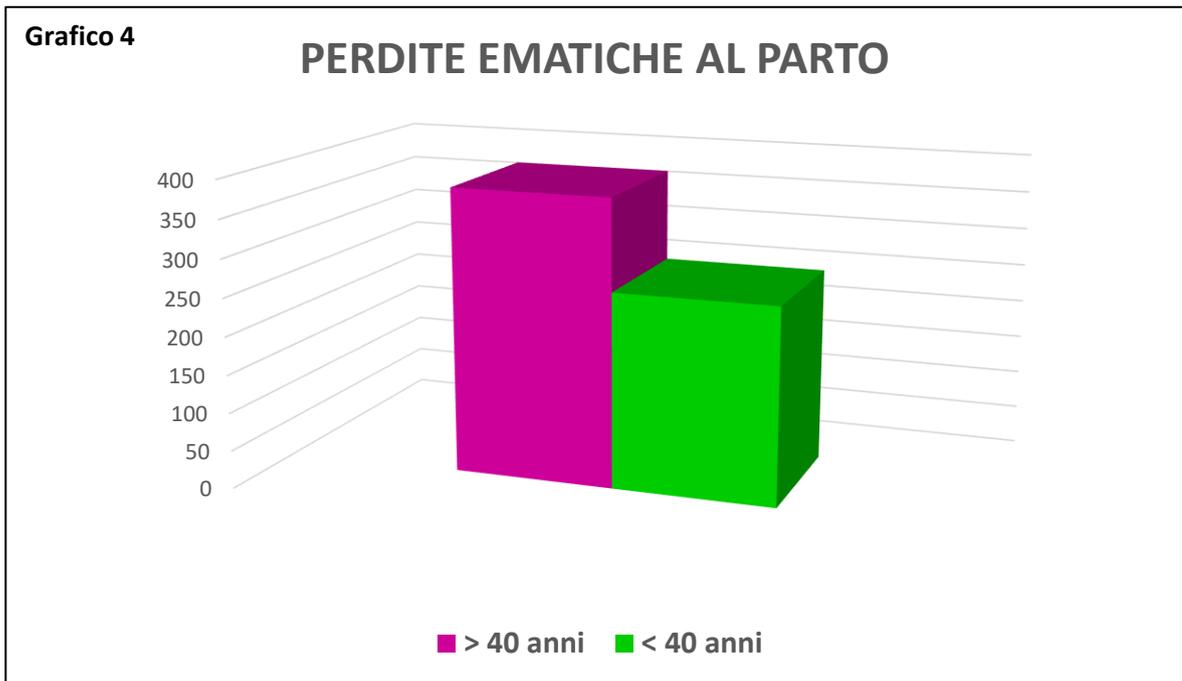


*Grafico 2 Frequenza relativa delle principali patologie ostetriche*

Nell'analisi dei dati del parto, nel gruppo di donne > 40 anni, l'età gestazionale della nascita è risultata significativamente inferiore ( $37.33 \pm 3.73$  vs  $38.92 \pm 2.18$  settimane;  $p < 0.001$ )(Grafico 3), con perdite ematiche significativamente maggiori ( $377.94 \pm 424.11$  vs  $258.10 \pm 270.34$  cc di sangue;  $p < 0.05$ )(Grafico 4).

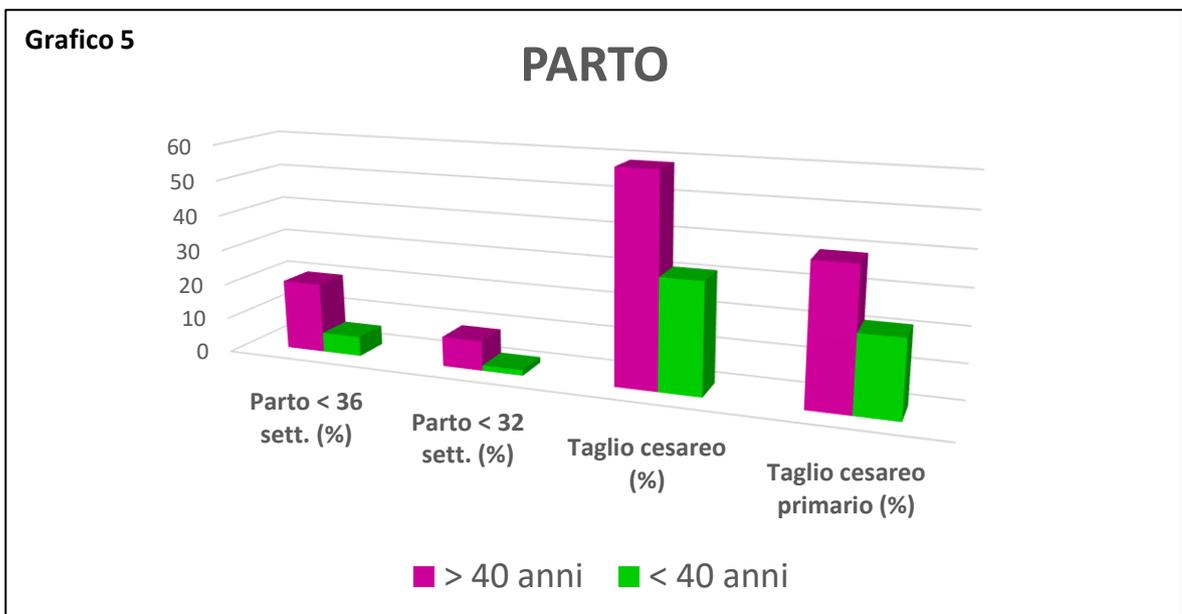


*Grafico 3 Differenza di epoca gestazionale al parto tra le due popolazioni*



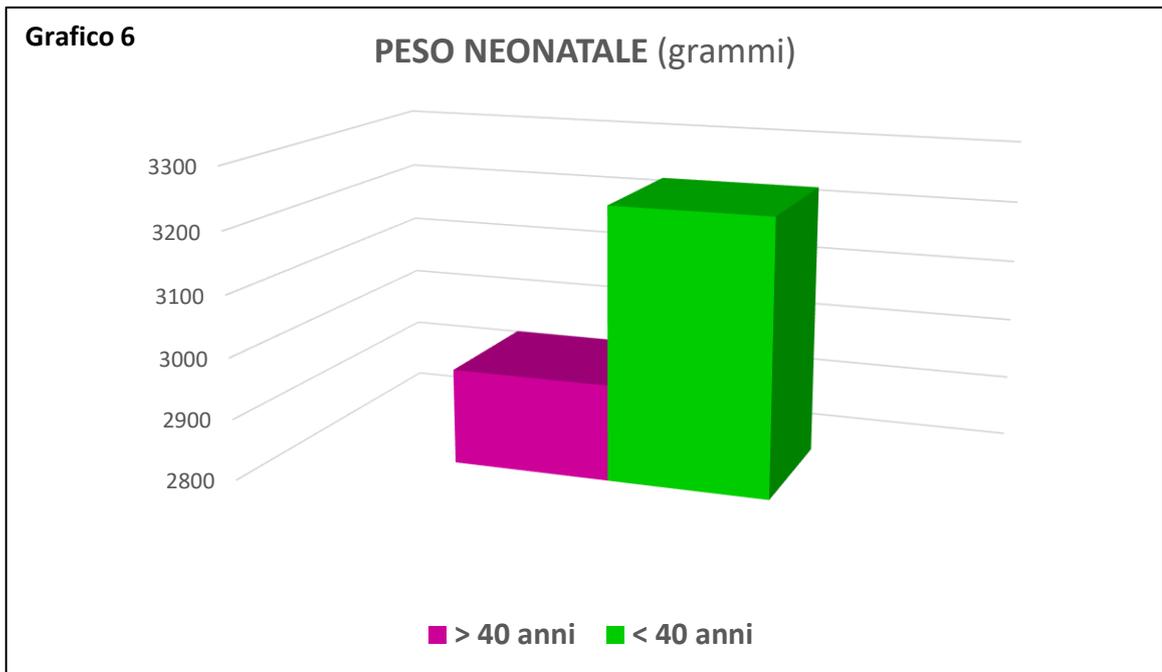
*Grafico 4 Differenza di perdita ematica al parto tra i due gruppi di studio*

Il ricorso al taglio cesareo è stato superiore nel gruppo di donne > 40 anni, sia per il taglio cesareo in generale (59% vs 31.2%;  $p < 0.001$ ), sia per il taglio cesareo primario (39% vs 21.6%;  $p < 0.05$ )(Grafico 5).



*Grafico 5 Frequenza del parto pretermine e del taglio cesareo con confronto tra le due popolazioni*

Il peso neonatale è risultato significativamente inferiore nel gruppo di donne > 40 anni ( $2956.35 \pm 817.04$  vs  $3240.40 \pm 551.44$  grammi;  $p < 0.05$ ), sebbene questa differenza non sia più rilevabile dopo correzione in percentili per età gestazionale ( $41.09 \pm 27.71$  vs  $42.51 \pm 29.16$  percentili; N.S.)(Grafico 6).



*Grafico 6 Differenza di peso neonatale tra le due popolazioni*

Dal punto di vista neonatale, non sono stati riscontrate differenze nei generi dei neonati, mentre è risultato significativamente più basso il punteggio Apgar al 1' minuto ( $8.48 \pm 1.68$  vs  $8.83 \pm 0.84$ ;  $p < 0.05$ ).

## 6. DISCUSSIONE

### 6.1 RISULTATI PRINCIPALI

Dall'elaborazione e valutazione dei dati è stato possibile individuare differenze statisticamente significative degli outcomes tra le donne del gruppo di studio, cioè quelle con età  $\geq 40$  anni, e le donne che invece fanno parte della popolazione di controllo, che hanno un'età  $< 40$  anni. In particolare, sono stati considerati come significativi tutti quei parametri da cui, con i test statistici, si è ottenuto un p-value  $< 0.05$  o  $< 0.001$  o  $< 0.0001$ , mentre per altri dati non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Tra i parametri che hanno portato risultati statisticamente significativi abbiamo: età materna, la percentuale di donne che hanno fatto uso della PMA e nel caso quante di queste hanno fatto uso di quella di tipo eterologo o di tipo omologo, la quantità di gravidanze, il tasso di rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM), parto pretermine a epoche  $< 36$  settimane e a epoche  $< 32$  settimane, l'età gestazionale al parto, le perdite ematiche al parto, i tassi di taglio cesareo primario e di taglio cesareo iterativo e infine il peso neonatale e il punteggio Apgar a 1 minuto. Invece, non hanno dato risultati statisticamente significativi gli altri parametri che sono: etnia, BMI pre-gravidanza e BMI a fine gravidanza, la parità, il numero di donne che vanno incontro a rottura prematura delle membrane (PROM), le patologie ostetriche che comprendono diabete gestazionale (GDM), disordini ipertensivi, colestasi e arteria ombelicale unica e infine il peso neonatale percentile e il punteggio Apgar a 5' minuti.

## 6.2 INTERPRETAZIONE E CONFRONTO

Riprendendo i dati Eurostat 2016 e CEDAP 2016, in cui si è visto che in Italia l'età media delle donne che hanno partorito il primo figlio è di 31 anni e che c'è il primato delle primipare oltre i 40 anni di età che corrisponde ad una percentuale del 7.2%, è necessario confrontare più in dettaglio la popolazione presa in esame in questo studio e quella generale delle Marche. In particolare, nell'anno 2016 la percentuale totale di donne che ha partorito con età  $\geq 40$  anni nelle Marche è stata di circa 11.01%<sup>18</sup>. Dai risultati di questo studio è emerso che la percentuale di parti di donne con età  $\geq 40$  anni, nel periodo Gennaio – Settembre 2020 per le due Unità Operative prese in esame, è del 10.78%. Quest'ultima percentuale è lievemente inferiore a quella dei dati CEDAP del 2016 ma bisogna evidenziare che non è stato possibile considerare tutto l'anno in corso e considera solamente parte della popolazione marchigiana in quanto i dati sono stati presi solamente da due strutture ospedaliere e non da tutte quelle presenti nel territorio regionale.

Relativamente a questo studio, con l'analisi dei dati, è stato trovato che l'età media materna è stata, nella popolazione con età  $\geq 40$  anni, di  $42.71 \pm 2.54$ , mentre nella popolazione di controllo con età  $< 40$  anni la media è stata di  $32.63 \pm 4.90$ . C'è quindi una differenza di circa 10 anni dell'età media al parto tra le due popolazioni che ha permesso di rilevare una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Invece, per quanto riguarda il numero di gravidanze possiamo dire che le donne della popolazione di studio hanno avuto un numero di gravidanze maggiore rispetto alle donne della popolazione di controllo ( $2.56 \pm 1.40$  vs  $1.92 \pm 0.95$ ;  $p < 0.001$ ). È stata considerata anche la parità che non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le due popolazioni ( $0.47 \pm 0.70$  vs  $0.52 \pm 0.71$ ; N.S.). Dai risultati ottenuti si può evincere che in entrambi i gruppi si hanno prevalentemente donne nullipare o primipare e sono invece poche le donne pluripare.

Come è stato visto nell'analisi dei risultati la percentuale di gravidanze ottenute con tecniche di fecondazione assistita – ovvero tramite tutti quei procedimenti che comportano il trattamento di oociti umani, di spermatozoi o embrioni – è maggiore nel gruppo di donne

---

<sup>18</sup> (18) Certificato di assistenza al parto (CeDAP) – Analisi dell'evento nascita anno 2016. Ministero della salute – Direzione generale della digitalizzazione del sistema informativo sanitario e della statistica – Ufficio di statistica. 2019

con età  $\geq 40$  anni e in quest'ambito è risultato più elevato il tasso di fecondazione eterologa. Le evidenze scientifiche indicano appunto che la fertilità nella donna subisce un primo calo significativo, anche se graduale, già intorno ai 32 anni e un secondo più rapido declino dopo i 37 anni, fino ad essere prossima allo zero negli anni che precedono la menopausa, che in genere si verifica intorno ai 50 anni. Nei dati provenienti dal Registro Italiano PMA, negli ultimi 10 anni, si osserva un aumento del numero dei cicli di fecondazione in vitro in donne con età  $> 40$  anni che, in relazione alle diverse tecniche disponibili, è passata da 17.2%-20.7% nel 2005 al 18.6%-32.9% nel 2014<sup>19</sup>. Le tecniche di PMA offrono la possibilità di procreazione anche a chi, solo qualche tempo fa, pensava di non poter avere figli ma le percentuali di successo, dopo i 40 anni, sono comunque molto limitate. In caso di coppia con problemi di sterilità o infertilità irreversibile è possibile ricorrere alla donazione di gameti (ovociti e/o spermatozoi) esterni alla coppia stessa e quindi a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo. In passato queste procedure erano vietate in Italia e solo nel 2014 la Corte costituzionale ha dichiarato illegittimo l'art. 4, comma 3 della legge n.40/2004 dove si stabiliva il divieto a ricorrere a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo. In Italia può ricorrere alla PMA eterologa la coppia in cui è stata appunto accertata e certificata una condizione irreversibile di infertilità o sterilità e che sia: coniugata o convivente, di sesso diverso, in cui entrambi siano viventi, maggiorenni, in età potenzialmente fertile per entrambi (si sconsiglia comunque l'eterologa in donne con età  $> 50$  anni anche se ancora potenzialmente fertili, per l'alta incidenza di complicanze ostetriche). Più in dettaglio per quanto riguarda l'ovodonazione è indicata in caso di: donne di età avanzata, donne senza mestruazioni o menopausa precoce, donne che non possono usare i propri ovuli a causa della loro bassa qualità o a causa di malattie genetiche o cromosomiche non rilevabili, donne che si sono sottoposte a chirurgia ovarica o con ovaie che rendano impossibile il prelievo di ovuli, donne che non hanno ottenuto gravidanze a seguito di vari cicli di fecondazione in vitro e infine donne con storia di poliabortività. Oggi la principale causa di infertilità della donna è proprio l'età e a partire dai 40 anni le possibilità di ottenere una gravidanza sono molto ridotte. Per questo l'ovodonazione, che prevede l'uso di ovuli di una donatrice, offre percentuali di successo molto superiori rispetto a quelle che

---

<sup>19</sup> (19) Procreazione medicalmente assistita. Ministero della salute. 2020

si avrebbero utilizzando gli ovuli della paziente, permettendo alla ricevente di avere una gravidanza e infatti ad oggi è considerato il trattamento di PMA con le migliori percentuali di successo. In diversi studi analizzati precedentemente è stato messo in evidenza come molto spesso le donne tendono a ritardare la gravidanza anche per questa possibilità di utilizzo della PMA anche se non è stata individuata in nessuno degli studi analizzati la distinzione tra i due tipi. Infatti, si indica solamente come in età materna avanzata aumentino le percentuali di donne che hanno bisogno di ricorrere a tecniche di riproduzione assistita senza però andare troppo in dettaglio. Inoltre, bisogna evidenziare come dall'analisi dei dati del campione sia stata individuata una differenza statisticamente significativa tra le due popolazioni per quanto riguarda l'utilizzo della PMA ( $p\text{-value} < 0.0001$ ) e quindi una forte evidenza per quanto riguarda il maggiore ricorso alle tecniche di procreazione assistita. Oltre a questo, è emerso anche come il tasso di fecondazione eterologa sia maggiore nel gruppo con età  $\geq 40$  anni e che esiste una differenza statisticamente significativa ( $p\text{-value} < 0.001$ ) che indica sempre una forte evidenza riguardante l'ipotesi che sia maggiore il ricorso alle tecniche di PMA eterologa nel gruppo di studio rispetto alla popolazione di controllo.

Invece, per quanto riguarda le patologie ostetriche, è stata trovata un'alta incidenza di pPROM che, secondo la letteratura, si può associare al 40% dei parti pretermine. Bisogna evidenziare che la pPROM ha un'eziopatogenesi multifattoriale con netta prevalenza dell'infezione e dell'infiammazione soprattutto ad epoche gestazionali precoci. La gestione della pPROM non coincide con la gestione della minaccia di parto pretermine. L'eziologia del parto pretermine è multifattoriale, mentre nella rottura prematura pretermine delle membrane è prevalentemente infettiva e il timing del parto è sempre strettamente correlato all'epoca gestazionale e alle condizioni cliniche. Altri fattori di rischio per pPROM sono gli stessi del parto pretermine tra cui è compresa anche l'età materna avanzata  $> 40$  anni. Bisogna evidenziare che nel 30% dei casi la rottura prematura pretermine delle membrane si associa a parto pretermine. Quest'ultimo negli altri casi può essere dovuto nel 50% a travaglio che insorge spontaneamente con contrazioni e modificazioni della cervice a membrane integre e nel 20% dei casi viene indotto o per una patologia materna e/o fetale o per una condizione ostetrica per cui la prosecuzione della gravidanza comporta un rischio non accettabile per la madre e/o per il feto.

Dall'analisi dei dati raccolti è risultato che anche il parto pretermine è risultato essere più rappresentato nelle donne con età  $\geq 40$  anni sia per quanto riguarda il parto a epoche  $< 36$  settimane gestazionali che, in particolare, per la prematurità severa che consiste in un parto a epoche  $< 32$  settimane. Si è visto che il parto  $< 36$  settimane si è verificato nel 20% dei casi nel gruppo di studio contro il 5.6% della popolazione di controllo, mentre quello a  $< 32$  settimane nell'8.5% nelle donne con età  $\geq 40$  anni e nell'1.6% nelle pazienti con età  $< 40$  anni. In letteratura e in diverse revisioni sistematiche si è cercato di valutare l'associazione tra prematurità ed età materna avanzata che però rimane ancora controversa anche se in alcuni studi è stata trovata un'associazione positiva tra età materna avanzata e rischio aumentato di parto pretermine.

Il parto pretermine è il fattore più importante che determina la morbilità e mortalità neonatale. Uno studio su più di 80.000 donne ha rivelato che il 36% degli aumenti della prematurità tra il 1990 e il 1996 in Canada era attribuibile all'aumento dell'età materna. In questo caso, quindi, è stato trovato che l'età materna avanzata era associata con un rischio aumentato di parto pretermine. Paragonato al gruppo di donne con 30-34 anni, il tasso di ipertensione cronica è quasi triplicato nel gruppo  $> 40$  anni (4.1% vs 1.4%) e i tassi di diabete gestazionale più che duplicato (19.4% vs 8.7%). I tassi di parto pretermine  $< 37$  settimane e nel quadro di prematurità severa a epoche  $< 32$  settimane erano più bassi nel gruppo di 30-34 anni (5.7% vs 0.6% rispettivamente) e più alti nelle donne oltre i 40 anni (7.8% vs 1.0% rispettivamente). Il parto pretermine era nella maggior parte dei casi spontaneo nelle donne più giovani mentre era più frequentemente di origine iatrogena nelle donne oltre i 40 anni. L'età materna avanzata, quindi, è associata con un rischio aumentato di parto pretermine, indipendentemente dalla parità, specialmente nel caso della prematurità grave, mentre il più basso rischio di prematurità è stato trovato nelle madri di 30-34 anni<sup>20</sup>. Donne con età  $\geq 35$ , che aspettano il loro primo, secondo o terzo figlio, dovrebbero essere trattate come un gruppo a rischio per prematurità severa. Finora, non è stato possibile trovare un modo per prevenire il parto pretermine, soprattutto perché le cause specifiche sono complesse e difficili da stabilire. Il parto pretermine spontaneo è considerato come una sindrome avviata da multipli

---

<sup>20</sup> (20) Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study. PLOS One. 2018; 13(1): 1-10

meccanismi, come infezione e infiammazione, ischemia uteroplacentare ed emorragia, sovradistensione uterina, insufficienza cervicale, disordini ormonali, stress o altri processi immunomediati. La bassa età materna o l'età materna avanzata vengono riportate in letteratura come importanti fattori di rischio per parto pretermine. È stata individuata una forte evidenza riguardo le donne con età  $\geq 45$  anni che hanno più probabilità di andare incontro a parto pretermine indipendentemente dalla parità. Quindi la parità è un altro fattore associato con il parto pretermine, con i tassi più elevati riportati in donne nullipare e quelli più bassi nei secondi figli. In alcuni studi è stato trovato però che il rischio di prematurità severa è aumentato con l'età materna, indipendentemente dalla parità. L'avanzare dell'età materna si associa sicuramente con un aumento del rischio sia di parto pretermine spontaneo che iatrogeno dovuto a indicazioni mediche anche se bisognerebbe considerare anche l'impatto di fattori come la primiparità e la salute materna preesistente sugli esiti materni e perinatali che però ancora non è stata ben compresa.

Per quanto riguarda le altre patologie ostetriche quali diabete gestazionale, disordini ipertensivi, colestasi e arteria ombelicale unica non sono risultate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. In realtà in letteratura l'età materna avanzata si associa spesso con patologie materne, sia correlate alla gestazione sia indipendenti e tra le prime sono comprese principalmente sia il GDM che l'ipertensione gestazionale. Ad esempio, in una revisione strutturata dei rischi della gravidanza in donne con età  $\geq 45$  anni sono stati trovati tassi aumentati di ipertensione preesistente e preeclampsia così come di GDM. Analizzando più in dettaglio il diabete gestazionale possiamo dire che questo comprende tra i suoi fattori di rischio, oltre al sovrappeso e all'obesità, anche l'età materna avanzata e una storia familiare di qualsiasi forma di diabete. Può anche capitare che, con l'aumentare sia dell'età materna che del sovrappeso o dell'obesità, alcune donne inizino una gravidanza con un diabete mellito non diagnosticato e che poi eseguano gli esami relativi al controllo delle glicemie solo dopo essere entrate nel secondo trimestre di gravidanza. Questo poi espone sia la donna che il feto ai rischi che derivano dalla precoce e prolungata esposizione all'iperglicemia materna. Quindi potrebbe rivelarsi necessario, se gli studi a supporto nel mondo indicano un aumento importante dei tassi di incidenza di GDM in questo gruppo di pazienti, testare e rilevare prima l'incidenza di intolleranza al glucosio eseguendo esami specifici già dal primo trimestre.

Relativamente ai disordini ipertensivi, invece, possiamo dire che questi possono essere indipendenti o dovuti alla gravidanza. Anche in questo caso l'età materna avanzata  $\geq 40$  anni rappresenta un fattore di rischio moderato per lo svilupparsi di ipertensione gestazionale e preeclampsia. Oltre a questo fattore di rischio ne abbiamo anche altri che sono: prima gravidanza, intervallo tra una gravidanza e un'altra  $> 10$  anni, BMI  $\geq 35$ , storia familiare di preeclampsia e gravidanza multipla. Anche in questo caso si raccomanda sempre un monitoraggio più attento della gravidanza.

In uno studio è stato messo in evidenza come appunto i risultati cardiovascolari avversi durante la gravidanza siano aumentati negli ultimi anni, con l'aumento del numero di donne che partoriscono più tardi nella loro vita riproduttiva. Altri fattori includono, come è stato già detto, maggiori tassi di obesità femminile, diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari e procreazione medicalmente assistita che ha esteso la fertilità. È stato evidenziato anche che le donne a rischio richiedono un ampio screening materno e prenatale, supervisione della gravidanza costante, monitoraggio durante il travaglio, il parto e il puerperio e un'attenta valutazione anestetica durante il parto. In un articolo scientifico è stato evidenziato che c'è stata un'elevata incidenza di ipertensione e disturbi glicometabolici nel gruppo di donne con età materna avanzata rispetto a quelle del gruppo  $< 35$  anni. Ad esempio, la prevalenza di preeclampsia varia da 0.9% a 25.8% nel gruppo di donne con età materna avanzata e da 0.7% a 20.8% nel gruppo con età  $< 35$  anni. Invece, la prevalenza di diabete gestazionale varia da 2.5% a 14.8% in donne di età materna avanzata e da 1.5% a 5.7% nel gruppo  $< 35$  anni<sup>21</sup>.

Dal grafico creato sulla base dei risultati ottenuti sono visibili tassi lievemente superiori di patologie ostetriche nel gruppo con età  $\geq 40$  anni rispetto al gruppo di controllo con età  $< 40$  anni, ma, nonostante ciò, non si ha una differenza che può essere definita statisticamente significativa. Questo, molto probabilmente, può essere dato dalla "scarsa" ampiezza del campione preso in considerazione.

Per quanto riguarda invece l'analisi dei dati relativi al parto, nel gruppo di donne con età  $\geq 40$  anni, l'età gestazionale della nascita è risultata significativamente inferiore con un p-

---

<sup>21</sup> (21) De Viti D, Malvasi A, Busardò F, Beck R, Zaami S, Marinelli E. Cardiovascular outcomes in advanced maternal age delivering women. Clinical review and medico-legal issues. Medicina (Kaunas). 2019; 55(10): 1-16

value < 0.001 ( $37.33 \pm 3.73$  vs  $38.92 \pm 2.18$  settimane). In uno studio polacco, ad esempio, è stato fatto il confronto tra le donne di 35-39 anni e quelle con età  $\geq 40$  anni con il gruppo di controllo (30-34 anni) che ha rivelato che l'età materna avanzata era associata con un'età gestazionale più bassa al parto ( $p = 0.0025$ ,  $38+6$  vs  $39$  e  $p = 0.0003$ ,  $38+4$  vs  $39$ , rispettivamente), così come poi una più bassa incidenza di parto vaginale e un tasso elevato di taglio cesareo. I risultati di tale studio hanno soddisfatto i criteri di significatività statistica solo per il gruppo di età  $\geq 40$  anni<sup>22</sup>.

Facendo il confronto con la letteratura disponibile è possibile dire che nella maggior parte degli studi ci si concentra maggiormente sulla percentuale di parto pretermine che è maggiore nella popolazione di donne con età materna avanzata e molto spesso non vengono riportate le settimane gestazionali in cui avvengono i parti che si verificano in gravidanze a termine impedendo questo confronto tra popolazione di studio e popolazione di controllo che invece in questo caso è stato fatto.

Relativamente alla perdita ematica, l'analisi dei dati ha individuato delle perdite ematiche maggiori nel gruppo con età  $\geq 40$  anni rispetto al gruppo con età < 40 anni ( $377.94 \pm 424.11$  vs  $258.10 \pm 270.34$ ;  $p < 0.05$ ). Dalla lettura di diversi articoli e studi l'unica evidenza che si è individuata relativamente alle perdite ematiche è stata che con l'avanzare dell'età materna aumenta il rischio e la probabilità di avere un'emorragia post-partum. Infatti, l'età > 40 anni è tra i fattori di rischio per EPP con un odds ratio di 1.4 dove l'odds ratio viene definito come un dato statistico che misura il grado di correlazione tra due fattori che possono essere, come in questo caso, un fattore di rischio e una malattia. Se il valore è maggiore di 1, allora il fattore di rischio può essere implicato nella comparsa della malattia. L'emorragia post-partum viene definita come una perdita ematica  $\geq 500$  cc dopo parto per via vaginale e  $\geq 1000$  cc dopo taglio cesareo con poi diversi livelli di gravità che necessitano di determinati interventi. Facendo riferimento agli studi analizzati si può dire che il parametro preso in considerazione è stata la presenza o meno di emorragia post-partum senza però considerare la quantificazione della perdita ematica che poi non ha permesso di fare il confronto tra le

---

<sup>22</sup> (22) Radoń-Pokracka M, Adrianowicz B, Płonka M, Danił P, Nowak M, Huras H. Evaluation of pregnancy outcomes at advanced maternal age. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 7(12): 1951-6

varie popolazioni. Inoltre, in questi studi non c'è un cut-off univoco di perdita ematica che permette di fare la diagnosi di emorragia post-partum.

Relativamente alla modalità di parto, invece, dall'analisi è emerso che il ricorso al taglio cesareo è stato superiore nel gruppo di donne  $\geq 40$  anni, sia per il taglio cesareo in generale (59% vs 31.2%;  $p < 0.001$ ), sia per il taglio cesareo primario (39% vs 21.6%;  $p < 0.05$ ). Anche in letteratura è stato evidenziato che con l'aumentare dell'età materna aumenta anche l'incidenza di TC e la scelta di eseguire un taglio cesareo può essere determinata da diversi fattori. Ad esempio, in Danimarca, i tassi di taglio cesareo sono aumentati del 49% tra il 1998 e il 2015 e il TC rappresenta il 21% di tutte le nascite. Il taglio cesareo porta con sé dei rischi e potrebbe determinare conseguenze sia a breve che a lungo termine per madre e/o neonato e comporta anche dei rischi per le future gravidanze. In generale è stata trovata anche in letteratura un'associazione positiva tra età materna avanzata e aumento dei tassi di taglio cesareo. Rispetto alla categoria di riferimento, le donne nullipare di età compresa tra 35 e 39 anni avevano il doppio del rischio di taglio cesareo mentre per le donne di 40 anni o più, il rischio era più che triplicato. Per le donne pluripare di età compresa tra 35 e 39 anni il rischio era più moderato<sup>23</sup>.

In alcuni studi è stato evidenziato che l'aumento dei tassi di taglio cesareo è dovuto principalmente a distress materno/fetale o a mancata progressione del travaglio. Inoltre, in alcuni casi, la scelta di eseguire un taglio cesareo elettivo dipende dal medico a causa della possibile presenza di patologie materne sia pregresse alla gravidanza che correlate a quest'ultima. È bene evidenziare però che il TC risulta in un aumento delle ammissioni in terapia intensiva neonatale rispetto al parto vaginale a causa anche dei possibili risultati avversi neonatali.

Infine, per quanto riguarda il neonato è risultato che il peso neonatale è significativamente inferiore nel gruppo di donne con età  $\geq 40$  anni ( $2956.35 \pm 817.04$  vs  $3240.40 \pm 551.44$  grammi;  $p < 0.05$ ), sebbene poi questa differenza non sia più presente dopo correzione in percentili per età gestazionale. Questo dato va interpretato nel senso che in donne con età  $\geq 40$  anni non cambia il tasso di crescita fetale ma i bambini vengono partoriti prima e quindi

---

<sup>23</sup> (23) Rydahl E, Declercq E, Juhl M, Maimburg RD. Cesarean section on a rise – does advanced maternal age explain the increase? A population register-based study. PLOS One. 2019; 14(1): 1-16

presentano un più basso peso. Oltre al peso neonatale in grammi, anche il punteggio Apgar al 1° minuto è risultato significativamente più basso ( $8.48 \pm 1.68$  vs  $8.83 \pm 0.84$ ;  $p < 0.05$ ).

In letteratura, per quanto riguarda il peso neonatale, si riporta più spesso i tassi di SGA e di basso peso alla nascita senza però riportare l'effettivo peso neonatale e anche in questo caso si rende impossibile il confronto, nei diversi studi, dei pesi tra le diverse popolazioni. Viene sempre evidenziato che le donne con età materna avanzata hanno un rischio maggiore di avere un figlio pretermine o SGA senza però fare confronti della media di peso alla nascita tra popolazione di studio e popolazione di controllo.

Il peso alla nascita è importante perché è fortemente associato con la mortalità infantile, possibili difetti alla nascita, problemi di sviluppo nell'infanzia e il rischio di diverse malattie in età adulta. I fattori che causano la riduzione del peso alla nascita includono parto pretermine, gravidanza gemellare, l'età materna al parto, le malattie materne pregresse, il genere del feto, restrizioni dell'apporto energetico e regolazione dietetica durante la gravidanza e infine gravidanza ottenuta tramite tecniche di riproduzione assistita. Il basso peso alla nascita, associato con una nutrizione fetale inadeguata e restrizione di crescita fetale, aumenta il rischio di seria morbilità e mortalità neonatale.

In Korea, ad esempio, è stato fatto uno studio sulla tendenza di peso alla nascita considerando il numero di nati vivi totale dal 1993 al 2016 che è stato di 12.856.614. Il numero di nascite per anno è progressivamente diminuito, da 72.300 nel 1993 a 40.600 nel 2016. Questo indica un decremento di 31.700 negli ultimi 24 anni. Il peso medio era di 3.360 nel 1993 e di 3.200 nel 2016, una diminuzione di 160 gr durante il periodo di studio. Il peso medio alla nascita è rimasto uguale o è diminuito ogni anno ad eccezione tra 1994 e 1995 e tra 2001 e 2002. La proporzione di parto pretermine è aumentata significativamente tra 1995 e 2016, così come c'è stato un aumento dei tassi di basso peso alla nascita tra 1993 e 2016. C'è stato anche un aumento delle gravidanze multiple nel periodo di studio. Nel 1993, l'età media materna è stata di 27.55 anni, e nel 2016 è stata di 32.40 anni, cioè un aumento di 4.85 anni. Il tasso di età materna avanzata è stato di 3.8% nel 1993 e di 26.3% nel 2016, che rappresenta un aumento significativo. L'analisi, esplorando le variabili relative al peso corporeo medio, ha mostrato correlazioni negative con il peso alla nascita e nascite pretermine, basso peso alla nascita, nascite multiple, età materna media ed età materna avanzata e ogni variabile ha

mostrato significatività statistica. Il declino del peso medio è dovuto a diversi cofattori che possono essere rappresentati dall'aumento dei parti pretermine, il basso peso alla nascita, gravidanze multiple e l'età materna avanzata appunto<sup>24</sup>.

Nei diversi studi analizzati non è stato fatto riferimento al peso percentile, cosa che potrebbe indicare che non è stato calcolato, impedendo quindi la valutazione e l'aggiustamento del peso in base all'epoca gestazionale.

Per quanto riguarda il punteggio Apgar, nella maggior parte degli studi esaminati, è stato rilevato in quali neonati era presente un Apgar < 7 senza però contare il valore generale che tale punteggio assume per ogni neonato come è stato fatto invece in questo caso. Inoltre, non sempre è stato considerato l'Apgar al 1' minuto, ma a volte solo il valore a 5' e 10' minuti.

### 6.3 PUNTI DI FORZA E LIMITI

Il punto di forza principale di questo studio è stato sicuramente quello di considerare una vasta gamma di elementi che hanno permesso poi il confronto di diverse variabili che in altri studi non è stato fatto. Solitamente ci si concentra maggiormente sui caratteri patologici della gravidanza ad un'età materna avanzata tralasciando invece altri aspetti che potrebbero restare comunque nella fisiologia ma avere una deviazione verso la patologia. Infatti, nella maggior parte degli studi analizzati si fa riferimento, ad esempio, a emorragia post-partum o a basso peso alla nascita o SGA senza però considerare i valori effettivi di perdita ematica o di peso alla nascita e senza quindi fare poi la media di questi valori e la loro deviazione standard per permettere il confronto tra le diverse popolazioni.

Il limite sicuramente è stato quello di avere una popolazione relativamente piccola che ha impedito di individuare altri elementi che negli altri studi sono stati trovati. Infatti, ad esempio, per quanto riguarda le principali patologie ostetriche considerate non sono state

---

<sup>24</sup> (24) Kim HE, Song IG, Chung SH, Choi YS, Bae CW. Trends in birth weight and the incidence of low birth weight and advanced maternal age in Korea between 1993 and 2016. J Korean Med Sci. 2019; 34(4): 1-9

rilevate differenze statisticamente significative tra le due popolazioni, cosa che invece è stata messa in evidenza nella maggior parte degli studi analizzati.

Infine, per quanto riguarda le caratteristiche neonatali, dal momento che sono state visionate solamente le cartelle cliniche materne, non c'è stata la possibilità di individuare correttamente tutti i neonati che hanno avuto complicanze dopo la nascita, dal momento che queste vengono segnalate solamente nella cartella neonatale. Le uniche informazioni certe che sono state riprese dalle cartelle cliniche materne sono quelle relative al sesso, al peso in grammi e al punteggio APGAR a 1'-5' minuti ed eventualmente a 10' minuti. Per quanto riguarda il peso percentile, come è stato già detto, è stato ricavato facendo il calcolo in base alle settimane gestazionali al parto e al peso in grammi alla nascita permettendo quindi la correzione del peso a seconda dei percentili per età gestazionale.

## 7. CONCLUSIONI

L'Ostetricia dei giorni nostri deve affrontare nuove sfide che, partendo dai mutamenti sociali e culturali, hanno inevitabili ripercussioni cliniche ed assistenziali. La ricerca di una stabilità lavorativa, nonché la tendenza al dilazionare nel tempo le scelte di procreazione portano la popolazione femminile ad affrontare la gravidanza ad un'età sempre maggiore: con estrema semplificazione i 40 anni di oggi sono i 30 anni di 20 anni fa. Questi mutamenti socio-culturali tuttavia si scontrano con una realtà "biologica" femminile che non ha avuto nel tempo la stessa tendenza evolutiva, pertanto l'avvio di una gravidanza oltre ad avere notevoli difficoltà nella sfera della fertilità, presenta diverse complicazioni dovute all'età materna.

Questi concetti ormai sono conosciuti ed esplorati da diversi anni, tuttavia il pregio del presente studio risiede nel fornire un'osservazione puntuale sulla popolazione marchigiana odierna. Il vantaggio di avere dati sulla popolazione locale deriva fondamentalmente dall'analisi del contesto socio-culturale locale, nonché biologico e clinico, da confrontare con la realtà assistenziale locale e la rete dei punti nascita della Regione Marche. Può essere paradigmatico, ad esempio, il dato della maggiore incidenza di pPROM nelle donne con età  $\geq 40$  anni, in quanto la pPROM, nel contesto regionale, costituisce patologia che porta necessariamente alla movimentazione di risorse sanitarie quali la rete di trasporto in utero, la distribuzione regionale di centri attrezzati per la nascita prematura e la disponibilità del numero di posti di terapia intensiva neonatale. Avere a disposizione dati osservazionali aggiornati e locali costituisce pertanto uno strumento fondamentale per il decisore politico regionale sanitario, nonché tutta la rete assistenziale, per una proiezione nel tempo, un adeguamento delle dotazioni e un'allocazione delle risorse che seguano il trend socio-culturale e assistenziale in atto.

## 8. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Abortività ripetuta. Società italiana della riproduzione. Online all'URL [http://www.sidr.it/cms/view/repronews/elenco\\_numeri/11\\_1\\_febbraio\\_2009/elenco\\_repronews/abortivit\\_ripetuta/s6526/c22493.html](http://www.sidr.it/cms/view/repronews/elenco_numeri/11_1_febbraio_2009/elenco_repronews/abortivit_ripetuta/s6526/c22493.html) (ultima consultazione 10/2020)

Bergholt T, Skjeldestad FE, Pyykönen A et al. Maternal age and risk of cesarean section in women with induced labor at term – A Nordic register-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 99(2): 283-9

Carolan M. Maternal age  $\geq$  45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery.* 2012; 29(5): 479-89

Carolan MC, Davey MA, Biro M, Kealy M. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013: 1-8

Certificato di assistenza al parto (CeDAP) – Analisi dell'evento nascita anno 2016. Ministero della salute – Direzione generale della digitalizzazione del sistema informativo sanitario e della statistica – Ufficio di statistica. 2019. Online all'URL [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2881](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2881) (ultima consultazione 10/2020)

Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martinez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 1-10

Cooke CM, Davidge ST. Advanced maternal age and the impact on maternal and offspring cardiovascular health. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 317(2): 387-94

De Viti D, Malvasi A, Busardò F, Beck R, Zaami S, Marinelli E. Cardiovascular outcomes in advanced maternal age delivering women. Clinical review and medico-legal issues. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(10): 1-16

Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE. 2015. Online all'URL <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in->

[pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021](#)

(ultima consultazione 10/2020)

Disordini ipertensivi in gravidanza. ISS e Ministero della salute. 2016. Online all'URL

<https://www.ostetrichebreccia.it/downloads/Dossier-ipertensione-gravidanza-2016.pdf>

(ultima consultazione 10/2020)

Emorragia post-partum: linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento.

AOGOI. 2009. Online all'URL [https://www.aogoi.it/media/1117/emorragia-post-](https://www.aogoi.it/media/1117/emorragia-post-partum.pdf)

[partum.pdf](https://www.aogoi.it/media/1117/emorragia-post-partum.pdf) (ultima consultazione 10/2020)

Fecondazione eterologa. Online all'URL [https://ivitalia.it/trattamenti-riproduzione-](https://ivitalia.it/trattamenti-riproduzione-assistita/fecondazione-eterologa/)

[assistita/fecondazione-eterologa/](https://ivitalia.it/trattamenti-riproduzione-assistita/fecondazione-eterologa/) (ultima consultazione 10/2020)

Ferrazzi E, Mentegazza V. Monitoraggio della gravidanza oltre i 40 anni. Riv. It. Ost. Gin.

2008; Num. 19: 865-7

Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal

age: a UK population-based cohort study. BJOG. 2016; 124(7): 1097-106

Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of

preterm birth: a large cohort study. PLOS One. 2018; 13(1): 1-10

Haslinger C, Stoiber B, Capanna F, Schäffer MK, Zimmermann R, Schäffer L. Postponed

pregnancies and risks of very advanced maternal age. Swiss Med Wkly. 2016: 1-6

Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE. 2019. Online all'URL

[https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-](https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365)

[and-management-pdf-66141717671365](https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365) (ultima consultazione 10/2020)

Illegittimità del divieto di fecondazione eterologa. Sentenza 162/2014 Corte costituzionale

In Italia mamme più vecchie e meno prolifiche d'Europa. Ansa.it. 2018. Online all'URL

[https://www.ansa.it/europa/notizie/rubriche/altrenews/2018/03/28/in-italia-mamme-piu-](https://www.ansa.it/europa/notizie/rubriche/altrenews/2018/03/28/in-italia-mamme-piu-vecchie-e-meno-prolifiche-deuropa_0febc7a4-2929-49ed-a696-9b76fe8ce181.html)

[vecchie-e-meno-prolifiche-deuropa\\_0febc7a4-2929-49ed-a696-9b76fe8ce181.html](https://www.ansa.it/europa/notizie/rubriche/altrenews/2018/03/28/in-italia-mamme-piu-vecchie-e-meno-prolifiche-deuropa_0febc7a4-2929-49ed-a696-9b76fe8ce181.html) (ultima

consultazione 10/2020)

Induction of labour at term in older mothers. Scientific impact paper no. 34. RCOG. 2013. Online all'URL [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip\\_34.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_34.pdf) (ultima consultazione 10/2020)

Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. PLOS One. 2013; 8(2): 1-9

Kim HE, Song IG, Chung SH, Choi YS, Bae CW. Trends in birth weight and the incidence of low birth weight and advanced maternal age in Korea between 1993 and 2016. J Korean Med Sci. 2019; 34(4): 1-9

La fecondazione eterologa in Italia: legge, indicazioni, costi e limiti di età. Elena Crestanello. 2020. Online all'URL <https://www.periodofertile.it/fertilita/fecondazione-assistita/la-fecondazione-eterologa-in-italia-legge-indicazioni-costi-e-limiti-di-eta> (ultima consultazione 10/2020)

Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLOS One. 2017; 12(10): 1-15

Linea guida emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. Sistema nazionale per le linee guida ISS. Data di pubblicazione: 2016, data di aggiornamento: 2020. Online all'URL <http://old.iss.it/binary/moma/cont/LGEPPcorrige.pdf> (ultima consultazione 10/2020)

Linee guida AIPE 2013. SIGO. Online all'URL <https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/linee-guida-aipe-20131.pdf> (ultima consultazione 10/2020)

Linee guida gestione del parto pretermine. Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI. Online all'URL <https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2016/03/Gestione-del-Parto-Pretermine.pdf> (ultima consultazione 10/2020)

Linee guida induzione al travaglio di parto. Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI. Online all'URL <https://www.sigo.it/wp->

[content/uploads/2016/03/Induzione-al-Travaglio-di-Parto.pdf](https://www.siggo.it/wp-content/uploads/2016/03/Induzione-al-Travaglio-di-Parto.pdf) (ultima consultazione 10/2020)

Linee guida per il management dell'ipertensione in gravidanza AIPE. SIGO. 2007. Online all'URL <https://www.siggo.it/wp-content/uploads/2015/10/linee-guida-aipe1.pdf> (ultima consultazione 10/2020)

Marozio L, Picardo E, Filippini C et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(10): 1602-8

Martinelli KG, Garcia EM, Santos Neto ETD, Gama SGND. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: a meta-analysis. *Cad. Saude Publica.* 2018; 34(2): 1-14

McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV et al. The role of maternal age in twin pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(1): 1-15

Norme in materia di procreazione medicalmente assistita. Legge n.40 del 19 febbraio 2004; pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n.45 del 24 febbraio 2004

Orsini LF, Sansavini S, Fratto R, Bolletta M. Gravidanza oltre i 40 anni: rischi materni. *Riv. It. Ost. Gin.* 2008; Num. 19: 862-4

Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11): 1-21

Preterm labour and birth. NICE. 2015. Online all'URL <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645> (ultima consultazione 10/2020)

Procreazione medicalmente assistita. Ministero della salute. 2020. Online all'URL <http://www.salute.gov.it/portale/fertility/dettaglioContenutiFertility.jsp?lingua=italiano&id=4570&area=fertilita&menu=medicina> (ultima consultazione 10/2020)

Radoń-Pokracka M, Adrianowicz B, Płonka M, Danił P, Nowak M, Huras H. Evaluation of pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(12): 1951-6

Ragusa A, Claudio C. Prevenzione e trattamento medico dell'emorragia del postpartum in Urgenze ed emergenze in sala parto. Seconda edizione, Padova. PICCIN. 2017: 111-5

Rydahl E, Declercq E, Juhl M, Maimburg RD. Cesarean section on a rise – does advanced maternal age explain the increase? A population register-based study. PLOS One. 2019; 14(1): 1-16

Sydsjö G, Lindell Pettersson M, Bladh M, Skoog Svanberg A, Lampic C, Nedstrand E. Evaluation of risk factors' importance on adverse pregnancy and neonatal outcomes in women aged 40 years or older. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 1-10

Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. BJOG. 2016; 124(8): 1235-44