La nefropatia diabetica e la gravidanza

Olga Lamacchia, Mauro Cignarelli
Unità di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro, Università degli Studi di Foggia

Il diabete mellito (DM) e la gravidanza sono noti influenzarsi reciprocamente potendo interagire variamente dalle fasi del concepimento a quelle del post-partum. Le complicanze materno-fetali in donne affette da diabete mellito, nonostante si siano ridotte nelle ultime decadi, sono ancor oggi molto più frequenti e severe rispetto a quelle della popolazione generale, soprattutto nelle pazienti che presentano già prima della gravidanza complicanze micro o macrovascolari. Pertanto, la pianificazione della gravidanza assume una enorme importanza, in quanto da una parte permette di effettuare un regime terapeutico preconcezionale, i cui obiettivi sono rappresentati essenzialmente dal raggiungimento di bassi valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) (senza però eccessive ipoglicemie) e dall'altra prevede l'identificazione e la valutazione delle complicanze croniche micro e macroangiopatiche, nonché il loro tempestivo trattamento. Nell'ambito di quelle microangiopatiche la nefropatia diabetica (ND), presente nel 5–10% delle donne diabetiche in gravidanza, costituisce una complicanza specificamente associata ad elevato tasso di complicanze sia materne sia fetali.

La fisiologia del rene in gravidanza

Durante la gravidanza il rene e le vie urinarie sono coinvolti nel temporaneo e reversibile riassetto fisiologico dell'organismo tipico dello stato gestazionale (Tabella 1).

Le modificazioni della funzione renale in gravidanza si affiancano a quelle della funzione cardiaca. Analogamente a quanto accade per quest'ultima, la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) aumenta dal 30 al 50%, raggiunge il massimo tra la 16ª e la 24ª settimana di gestazione e permane su tali livelli fino quasi al suo termine, quando si riduce leggermente a causa della stasi da posizione dovuta alla compressione sulla vena cava. L'iperfiltrazione è in gran parte dovuta a un aumento del flusso plasmatico renale legato, a sua volta, a una riduzione delle resistenze delle arteriole renali afferente ed efferente. L'ormone ovarico relaxina media la vasodilatazione renale durante la gravidanza. La relaxina è in grado di aumentare l'attività della gelatinosi vascolare che converte la endotelina (ET) nella forma ET (1-32) con successiva vasodilatazione renale e iperfiltrazione. Questi fenomeni sono conseguenza della ridotta reattività miogenica delle piccole arterie renali causata dalla stimolazione del recettore ET (B) che induce incremento della produzione di ossido nitrico (NO) (Tabella 2).

Tale aumento della funzione renale provoca una caduta dell'azotemia a valori, di solito, inferiori a 10 mg/dL (<1,6 mmol/L) e una riduzione della creatinina sierica a valori <0,7 mg/dL (62 mmol/L). Anche le concentrazioni di acido urico diminuiscono caratteristicamente durante la gravidanza sia per l'aumento della VFG sia per il suo ridotto riassorbimento tubulare pros-

Tabella 1 **Adattamenti in gravidanza**

Aspetti macrostrutturali
- ↑ dimensione di volume renale (1 cm, 30%)
- ↑ lunghezza del tubulo contorto prossimale (20%)
- ↑ dilatazione delle vie escretrici

Modificazioni emodinamiche
- ↑ flusso plasmatico renale
- ↑ filtrato glomerulare
- Modificazione della funzione tubulare

Modificazioni della sintesi di peptidi attivi
- Attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
- ↑ sintesi di prostaglandine
- ↑ trombossani

Tabella 2 **Modificazioni ormonali in gravidanza**

Increzione di relaxina
- ormone della famiglia dell'*insulin-growth factor*
- prodotto dal corpo luteo
- svolge un ruolo importante nel rimodellamento e nella crescita degli organi riproduttivi in gravidanza
- determina vasodilatazione renale NO dipendente

simale. L'escrezione urinaria di proteine risulta elevata come conseguenza non solo dell'aumentata filtrazione glomerulare e del ridotto riassorbimento tubulare renale, ma anche a causa di una alterazione della carica elettrostatica della barriera glomerulare.

La gravidanza e la fisiopatologia della nefropatia diabetica

Diversi fattori sono noti essere responsabili dello sviluppo della ND e molti di questi sono o possono essere influenzati dalla gravidanza. Tali fattori includono:

1. la VFG
2. l'aumento dell'*intake* e dell'escrezione di proteine
3. l'ipertensione arteriosa
4. il controllo glicemico.

1. È ormai noto che l'iperfiltrazione glomerulare rappresenta il primo insulto in grado di condurre alla ND a causa del concomitante aumento della pressione capillare del glomerulo, nonché delle sue alterazioni strutturali, fenomeni che potrebbero portare a un deterioramento della funzione renale. L'aumento del 40–60% della VFG che normalmente si verifica nel corso della gravidanza potrebbe, quindi, teoricamente accelerare la progressione della ND.
2. Le diete ad alto contenuto di proteine possono essere responsabili di iperaminoacidemia e di conseguente incremento della VFG. L'aumentato *intake* di proteine con la dieta, così come normalmente raccomandato durante la gravidanza, potrebbe pertanto esacerbare l'iperfiltrazione glomerulare e quindi accelerare il decorso della ND.
3. L'ipertensione arteriosa sembra svolgere un ruolo importante nella patogenesi così come nella progressione della ND. L'ipertensione indotta dalla gravidanza interessa il 15–20% di tutte le donne con diabete mellito tipo 1 (DMT1) e una proporzione anche maggiore di quelle affette da ND, per cui la gravidanza potrebbe esercitare un effetto negativo sulla nefropatia in un numero considerevole di donne con diabete.
4. Lo scarso controllo glicemico è considerato un importante fattore in grado di aumentare la VFG. Recenti evidenze hanno dimostrato che un rigido controllo glicemico sia in grado di migliorare la funzione renale e di rallentare la progressione della nefropatia.

Sulla base dei fattori menzionati, la gravidanza potrebbe attivare i classici meccanismi coinvolti nella patogenesi della ND. Purtroppo, come questi fattori possano interagire è essenzialmente motivo di speculazione, dato che solo pochi studi, condotti su un numero esiguo di donne diabetiche in gravidanza, hanno esaminato gli effetti a breve e lungo termine della gravidanza sulla funzione renale e nella gran parte di questi mancano donne di controllo non diabetiche.

La funzione renale durante la gravidanza in donne con nefropatia diabetica

Mentre nelle donne normali si assiste nel corso della gravidanza (come descritto in precedenza) a un fisiologico aumento della VFG di circa il 50% con conseguente decremento della creatininemia, nella gran parte delle donne con ND non si nota invece un aumento della *clearance* della creatinina (1–3). La formula MDRD (*modification of diet in renal disease*), che stima il GFR (*glomerular filtration rate*) usando una combinazione di *markers* sierici e parametrici clinici, è diventata il metodo clinico standard per valutare la funzione renale nei pazienti con malattia renale cronica. L'accuratezza di questa formula non è stata ben studiata in donne in gravidanza e pertanto le linee guida escludono la sua applicazione in queste pazienti, in quanto la riduzione dei livelli sierici di creatinina in gravidanza non riflette solo l'incremento del GFR renale, ma anche l'emodiluizione legata a un aumento del 30–50% di espansione del volume plasmatico. Inoltre, la formula MDRD sottostima il GFR a mano a mano che questo supera 60 mL/min/m^2. Questa inaccuratezza è ancora più pronunciata a causa degli alti livelli di GFR abituali nelle donne in gravidanza. Le formule basate sul peso, come quella di Cockroft-Gault, potrebbero invece sovrastimare il GFR poiché l'incremento del peso corporeo in gravidanza non riflette tipicamente l'aumento

della massa muscolare e quindi la produzione di creatinina. L'accuratezza della formula MDRD in donne in gravidanza è stata formalmente valutata nel 2007 per la prima volta in uno studio prospettico (4). Smith et al. (4) hanno confrontato la performance della formula MDRD (basata su età, sesso e livelli sierici di creatinina) con quella della *clearance* della inulina in tre gruppi di donne: donne in gravidanza sane, donne con preeclampsia, donne in gravidanza con malattia renale cronica prima della gravidanza. Tra le donne sane la *clearance* della creatinina, misurata mediante raccolta delle urine delle 24h, risultava essere sovrapponibile al valore del GFR misurato mediante *clearance* della inulina. La formula MDRD sottostimava il GFR di circa 40 mL/min. Tra le donne in gravidanza con preeclampsia o malattia renale cronica la formula MDRD sottostimava il GFR di 23,3 e di 27,3 mL/min rispettivamente. Comunque, il valore medio del GFR nei tre gruppi era di circa 60 mL/min, un valore di GFR per cui la formula non è ideale anche in donne non in gravidanza.

Nel corso di ND la donna in gravidanza presenta invece un aumento significativo sia della albuminuria sia della proteinuria totale. Comunque, un aumento dell'escrezione totale di proteine superiore ai 300 mg/24h si può osservare anche nelle donne che all'inizio della gravidanza sono normoalbuminuriche.

La quantificazione della proteinuria in gravidanza è indicata solo in due condizioni cliniche. La prima è il monitoraggio della proteinuria in donne in gravidanza con preesistente malattia renale proteinurica. In questa condizione il rapporto proteinuria:creatininuria (P:C) dovrebbe essere usato per monitorare variazioni di proteinuria. La seconda invece è rappresentata dalla diagnosi di preeclampsia. In questo caso l'uso del rapporto P:C per stimare l'escrezione di proteine totali delle 24h è piuttosto controverso ed è consigliato nei casi in cui il risultato della misurazione della escrezione delle 24h è equivoco.

Gli effetti della gravidanza sulla nefropatia diabetica

Sebbene gli effetti della gravidanza sulla funzione renale siano noti, rimane difficile stabilire se la gravidanza sia in grado di alterare la progressione della ND. Differenti ipotetici meccanismi sono stati proposti per spiegare l'impatto della gravidanza sulla storia naturale della ND:

- così come un aumento della filtrazione glomerulare può essere causa di lesioni microvascolari renali e di modificazioni glomerulari caratteristiche della ND, un incremento del GFR in gravidanza potrebbe ipoteticamente avere lo stesso effetto;
- un'aumentata escrezione urinaria di proteine, presente tra l'altro fisiologicamente nella gravidanza, può provocare o incrementare il danno renale nella donna affetta da diabete;
- inoltre, la sospensione in gravidanza della precedente terapia con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (RAAS) potrebbe accelerare la progressione della nefropatia in alcune donne.

A dispetto delle premesse, numerosi studi hanno dimostrato che la gravidanza non sembra accelerare il danno renale nella donna diabetica con o senza precedenti di nefropatia.

Diversi studi hanno cercato di determinare se la gravidanza sia in grado di influire sul decorso della ND. Anche se la gravidanza in queste donne spesso si associa a un marcato aumento di proteinuria, questo generalmente è un evento transitorio e acuto e non sembra avere significative conseguenze. Nella gran parte dei casi infatti, anche in quelli in cui si sviluppi proteinuria massiva durante la gravidanza, essa tende a ridursi dopo il parto e ritornare ai livelli antecedenti pregravidici. È molto difficile stabilire gli effetti a lungo termine della gravidanza sul decorso della ND poiché è impossibile e non etico realizzare uno studio caso-controllo prospettico e randomizzato. In generale gli studi su questo argomento possono essere divisi in tre tipi:

- studi longitudinali retrospettivi e prospettici che esaminano la progressione della ND in donne che intraprendano una o più gravidanze. Il tasso medio di progressione di queste donne è confrontato con quello atteso nelle diabetiche non gravide con ND;
- studi trasversali e caso-controllo che confrontano la prevalenza della ND in donne che hanno avuto gravidanze rispetto a coloro che non ne hanno avute;
- studi longitudinali o trasversali che esaminano l'effetto della parità sulla incidenza di ND o sulla progressione della ND verso l'insufficienza renale.

Alcuni studi longitudinali eseguiti su donne con ND sono presentati nella **Tabella 3** (1, 2, 5–13).

Sei di questi studi hanno stabilito che la gravidanza non è in grado di influire sul declino della funzione renale, laddove uno studio ha concluso che la gravidanza non ha effetti deleteri sulla progressione della ND quando le donne iniziano la gestazione con una *clea-*

Tabella 3 **Gravidanza e nefropatia diabetica**

	Numero di soggetti	Follow-up (mesi)	Progressione accelerata	Progressione verso l'IRC
Kitzmiller 1981 (2)	23	9–35	No	3
Dicker 1986 (6)	5	6–12	No	0
Grenfell 1986 (7)	20	6–120	No	2
Reece 1988 (8)	31	1–86	No	6
Reece 1990 (9)	11	10–45	No	0
Kimmerle 1995 (10)	29	4–108	No	8
Biesenbach 1992 (11)	5*	13–42	Sì	5
Purdy 1996 (12)	11*	6–138	Sì	7
Mackie 1996 (13)	6*	6–96	No	3
Gordon 1996 (1)	34	34 (media)	Sì	3

** Soggetti con disfunzione renale all'inizio del follow-up. IRC: insufficienza renale cronica*

rance della creatinina superiore a 90 mL/min e con meno di 1 g di proteinuria/24h (1). In nessuno di questi studi erano presenti donne di controllo non gravide. In essi è stato piuttosto confrontato il declino della funzione renale in donne diabetiche con quello di donne non gravide ma affette da ND. Almeno due studi hanno suggerito che la gravidanza è in grado di accelerare il decadimento della funzione renale in donne con ND avanzata, cioè che presentavano non solo proteinuria ma anche alti livelli sierici di creatinina o ridotta *clearance* della creatinina. Biesenbach et al. (11) hanno studiato 5 donne diabetiche tipo 1 con ND (*clearance* della creatinina <75 mL/min) e ipertensione. Il tasso medio di declino della funzione renale è risultato essere molto più elevato di quello atteso sia nel corso della gravidanza sia nel periodo di follow-up. Tutte le donne hanno sviluppato insufficienza renale terminale dopo il parto nel corso di circa 42 mesi e il deterioramento della funzione renale è stato verosimilmente legato all'aggravarsi dell'ipertensione nel corso della gravidanza. Purdy et al. (12) hanno studiato invece donne con ND moderata e severa (creatinina sierica di circa 1,4 mg/dL) riscontrando un incremento del rischio del 40% di riduzione permanente della funzione renale che, rispetto a donne con lo stesso grado di ND ma non in gravidanza, ha condotto a una rapida progressione verso l'insufficienza renale. Di contro, Mackie at al. (13) hanno studiato 6 donne con ND moderata (creatinina sierica di circa 1,4 mg/dL) osservate per 8 anni dopo la gravidanza e hanno dimostrato che questa non avrebbe provocato effetti sistemici a lungo termine sulla funzione renale nonostante una certa variabilità individuale di quest'ultima. Quattro studi trasversali hanno esaminato la prevalenza di ND nelle donne con gravidanza confrontandola con quella di donne nullipare. Kaaja et al. (14) hanno paragonato 28 donne dopo 7 anni dalla gravidanza con 17 donne nullipare senza riscontrare alcuna differenza. Carstensen et al. (15) hanno studiato 22 donne nullipare con DMT1 e le hanno confrontate con 22 donne di pari età e durata della malattia ma che avevano condotto a termine gravidanze. Nel corso di circa 17,7 anni di osservazione dalla nascita dell'ultimo bambino e nel corso di circa 24 anni dall'insorgenza del diabete non si riscontrarono differenze nell'incidenza di complicanze microvascolari tra i due gruppi. Hemachandra et al. (16) hanno confrontato 80 donne nullipare con 80 donne che avevano condotto a termine gravidanze senza rilevare differenze di prevalenza di complicanze microvascolari. Due piccoli studi prospettici controllati hanno paragonato, durante un breve periodo di osservazione, l'incidenza della ND tra donne nullipare e donne che avevano avuto gravidanze. Il primo (Hemachandra et al.) ha studiato un gruppo di 30 primipare per un periodo medio di circa 11,8 mesi dopo la gravidanza confrontandolo con 30 nullipare studiate per lo stesso periodo di follow-up senza osservare differenze nella incidenza di ND. Il secondo [Miodovnik M et al. (17)] ha preso in esame 23 donne gravide con DMT1 paragonandole a 23 donne di controllo non gravide. Le donne di entrambi i gruppi furono trattate nello stesso modo durante il

periodo dei 9 mesi di gravidanza e osservate successivamente per 14 mesi. Nessuna paziente o donna di controllo ha sviluppato ND, suggerendo che la gravidanza non risulta associarsi ad accelerata progressione della complicanza microvascolare.

Nel loro insieme questi studi suggeriscono che la gravidanza non si associa né allo sviluppo né alla progressione della ND preesistente. Alcuni studi però indicano che in donne con moderata o avanzata ND la gravidanza può accelerare la progressione della complicanza microangiopatica verso l'insufficienza renale terminale. Questo dato deve essere pertanto considerato scrupolosamente allorquando si valutino donne diabetiche ad elevato rischio.

Gli effetti della nefropatia diabetica sugli *outcomes* della gravidanza

La presenza di ND incide fortemente sugli *outcomes* della gravidanza principalmente per tre motivi (1, 2, 7, 8, 18):

- aumentato rischio di complicanze materne ipertensive;
- aumentato rischio di prematurità fetale legata al peggioramento dell'ipertensione materna e all'insorgenza di preeclampsia;
- aumentato rischio di ridotta crescita intrauterina e di stress fetale (Tabella 4).

La gran parte delle donne con ND presenta ipertensione preesistente ma, anche nelle pazienti che non sono precedentemente ipertese, le complicanze perinatali sono frequentemente associate all'ipertensione che si sviluppa durante la gravidanza. La preeclampsia è una complicanza frequente della ND anche se la definizione di questa condizione in donne con preesistente ipertensione e proteinuria è piuttosto arbitraria. Questo particolare può spiegare alcune delle differenze che si riscontrano nella frequenza di preeclampsia riportate nella Tabella 4. Infatti, si parla di preeclampsia quando l'incremento pressorio (pressione sistolica >140 e/o pressione diastolica >90 mmHg) rilevato dopo la 20ª settimana di gestazione in donne precedentemente normotese si accompagna a proteinuria di circa 0,3 g/L. L'etiopatogenesi di questa sindrome non è ancora nota tuttavia, sin dal 1972 Page, formulò alcune ipotesi, basate su osservazioni sperimentali, che hanno permesso di comprendere meglio l'evoluzione della malattia. Tali osservazioni furono poi ampliate da Zeeman, Dekker et al. negli anni '90, ottenendo un quadro più completo della fisiopatologia di questa sindrome. Secondo questi autori alcuni fattori, come ipertensione essenziale preesistente, patologie renali preesistenti, eccessivo incremento ponderale durante la gravidanza, diabete e fattori immunologici innescherebbero un circolo vizioso che porterebbe alla evoluzione del quadro tipico della preeclampsia. Ricerche più recenti (19) hanno dimostrato che un elemento fondamentale nel determinismo della preeclampsia è rappresentato da alterazioni a carico della placenta. La presenza del feto non è necessaria, è sufficiente quella del trofoblasto in condizioni di vitalità, come dimostra l'osservazione di casi di preeclampsia in donne portatrici di mola vescicolare non tempestivamente riconosciuta. Nelle donne sane si hanno modificazioni del numero e del calibro

Tabella 4 ***Outcomes* della gravidanza in donne affette da nefropatia diabetica**

	Kitzmiller (2)	Grenfell (7)	Reece (10)	Gordon (1)	Rosenn (18)
N	26	20	31	45	61
Preeclampsia (%)	15	55	35	53	51
Parto cesareo (%)	-	72	70	80	82
Sopravvivenza perinatale (%)	89	100	94	100	94
IUGR (%)	21	-	19	11	11
Parto					
<34 settimana (%)	31	27	23	16	25
>35 settimana (%)	29	50	45	36	47

IUGR: ridotta crescita intrauterina

delle arterie spirali che portano il flusso ematico uterino da 50 mL/min intorno alla 9ª–10ª settimana di gestazione a 500 mL/min al termine di gravidanza. Nelle pazienti preeclamptiche il flusso placentare risulta sensibilmente ridotto. Il motivo di questa ipoperfusione sembrerebbe risiedere nell'inadeguata invasione delle arterie spirali della decidua e del miometrio da parte del citotrofoblasto durante la fase di placentazione. Questo fenomeno provocherebbe, inoltre, una reattività alle catecolamine endogene causando una marcata riduzione del calibro delle arterie utero-placentari. Tutto ciò impedisce la formazione di un distretto circolatorio a bassa resistenza e ad alta capacità che irrora lo strato intervilloso.

Pertanto, in queste pazienti l'ipertensione cronica, la riduzione della *clearance* della creatinina e il progredire della ND sono associate a un maggior rischio di *distress* fetale e conseguente ridotta crescita intrauterina. L'*outcome* fetale è inoltre spesso rappresentato da prematurità come risultato di un peggioramento delle condizioni materne che richiedono l'anticipazione del parto. Ciononostante la sopravvivenza perinatale di bambini nati da madri con ND è diventata, nel corso delle ultime due decadi, quasi del 100%. L'aumentato rischio di prematurità, comunque, è associato a un elevato rischio di morbilità a lungo termine. Infatti, Kimmerl et al. (10) hanno osservato in 5 bambini su 36 nati da madri con ND e controllati per circa 11 anni dal parto, severi ritardi psicomotori e associati in gran parte alla prematurità.

L'*outcome* della gravidanza è chiaramente legato alla funzione renale di base. Donne con valori di creatinina sierica di base >1,5 mg/dL o con valori di proteinuria >3 g/24h presentano un elevato rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita, preeclampsia e parto cesareo. Gordon et al. (1) hanno riportato un'età media gestazionale al parto di circa 34,3 settimane con il 92% di gravidanze complicate da preeclampsia nelle donne ad elevato rischio (creatinina sierica >1,5 mg/dL o proteinuria >3 g/24h), rispetto a un'età gestazionale di circa 36,3 settimane al parto con il 36% di gravidanze complicate da preeclampsia nelle donne a basso rischio. Questa osservazione conferma che è possibile identificare donne ad elevato rischio di complicanze perinatali già alla ventesima settimana. Sembra che il miglior predittore dell'*outcome* della gravidanza sia rappresentato dal grado di proteinuria di base, a meno che la *clearance* della creatinina non sia marcatamente ridotta.

Terapia dell'ipertensione in gravidanza

Il controllo aggressivo della pressione arteriosa è quindi fondamentale per ottimizzare l'*outcome* della gravidanza, ma la scelta dell'antipertensivo in questo stato è piuttosto limitata. I farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina sono molto efficaci nella prevenzione e nel trattamento della ND ma il loro uso è controindicato in gravidanza a causa degli effetti tossici sul feto tra cui l'ipotensione fetale, l'anuria, l'*oligoidramnios*, la riduzione della crescita intrauterina, l'ipoplasia polmonare, la displasia renale tubulare e l'insufficienza renale neonatale. Tali effetti si verificano in seguito all'esposizione fetale agli ACE-inibitori (ACE-i) durante il secondo e il terzo trimestre e sono responsabili di un rischio di mortalità del 25%. Simili effetti sono stati riscontrati anche nei feti esposti durante il secondo e il terzo trimestre a inibitori del recettore dell'angiotensina II. In realtà anche l'esposizione agli ACE-i durante il primo trimestre è riportato associarsi alla comparsa di importanti malformazioni congenite, quali anomalie del sistema nervoso centrale e dell'apparato cardiovascolare. Quindi è necessario sospendere farmaci appartenenti alla categoria degli ACE-i o dei bloccanti del recettore dell'angiontesina II prima del concepimento o, in caso di esposizione a tali farmaci durante il primo trimestre, è necessario effettuare periodicamente valutazioni ecografiche per escludere la presenza di malformazioni congenite. I dati relativi alla sicurezza di farmaci, quali antialdosteronici o inibitori della renina sono piuttosto scarsi ma, essendo nota la teratogenicità degli ACE-i e soprattutto il ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone nello sviluppo fetale, l'impiego di questi farmaci in gravidanza è controindicato. L'indicazione di prima scelta rimane l'alfa-metildopa, non perché essa rappresenti il farmaco migliore, ma perché è il più studiato e sicuro nei confronti della prognosi del bambino anche a distanza, seguito dalla nifedipina, dal labetalolo e dalla clonidina come illustrato nelle **Tabelle 5** e **6** (20–26).

Sebbene sia ampiamente accettato che in gravidanza l'ipertensione moderata e severa debba essere trattata farmacologicamente, pochi dati esistono in letteratura sull'impatto del trattamento antipertensivo in donne microalbuminuriche e normotese in termini di riduzione di preeclampsia e di parto pretermine. Nielsen et al. (27) hanno recentemente dimostrato che l'uso precoce di antipertensivi in donne microalbuminuriche, anche se normotese, si traduce in un minor numero di parti pretermine verosimilmente per una

Tabella 5 **Trattamento farmacologico dell'ipertensione lieve-moderata in gravidanza**

Obiettivo: mantenere la PAD <80–90
Farmaco di prima scelta: metildopa 500 mg x 2 o x 4
Farmaci di seconda scelta:
- nifedipina 20–40 mg x 2 (a lunga durata d'azione)
- labetalolo 200–600 mg x 2 – x 3
- pindololo (A) 5–15 mg x 2
- oxprenololo 20–80 mg x 2 – x 3

Farmaci di terza scelta:
- clonidina 0,05–0,2 mg x 2 – x 4
- metildopa + un farmaco di seconda scelta

Indicazioni particolari:
- diuretici solo in presenza di malattie cardiache o renali con sodiosensibilità
- da evitare: ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina

Precauzioni: controllare i segni di β-blocco fetale/neonatale in donne trattate con β-bloccanti

Tabella 6 **Trattamento dell'ipertensione grave in gravidanza**

Livello di diagnosi: PAD >110
Obiettivo: mantenere la PAD tra 90–100
Farmaci di prima scelta:
- labetalolo: somministrato sia in boli refratti (50 mg ogni 20–30 min) o in infusione continua (20–160 mg/h). Scarsi gli effetti collaterali materni
- nifedipina: somministrazione orale o per via sublinguale di 10 mg

Precauzioni:
- non usare nifedipina se in corso terapia con magnesio solfato
- controllo della frequenza cardiaca fetale nel trattamento acuto

minore incidenza di preeclampsia. Il meccanismo dell'effetto positivo di una precoce introduzione di terapia antipertensiva in gravidanza in donne con microalbuminuria non è noto, ma probabilmente potrebbe essere legato al miglioramento della disfunzione endoteliale. In conclusione, il trattamento antipertensivo in gravidanza non è solo in grado di ridurre i livelli di pressione arteriosa ma di agire positivamente su altre manifestazioni della preeclampsia legate alla disfunzione endoteliale.

Considerazioni conclusive

La nefropatia diabetica (ND) è presente nel 5–10% delle donne diabetiche in gravidanza.

L'*outcome* della gravidanza in donne affette da ND è legato alla funzione renale di base.

In donne con ND moderata o avanzata la gravidanza può accelerare la progressione della complicanza microangiopatica verso l'insufficienza renale terminale. Questo dato deve essere considerato scrupolosamente allorquando si valutino donne diabetiche ad elevato rischio.

Il controllo aggressivo della pressione arteriosa in gravidanza è quindi fondamentale per ottimizzare l'outcome della gravidanza perché in grado sia di ridurre i livelli di pressione arteriosa sia di agire positivamente su numerose manifestazioni della preeclampsia legate alla disfunzione endoteliale.

Bibliografia

1. Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. Obstet Gynecol 87: 401–409, 1996.
2. Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 141: 741–751, 1981.
3. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy: Pregnancy performance and fetomaternal outcome. Am J Obstet Gynecol 159: 56–66, 1988.
4. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. BJOG 115: 109–112, 2008.
5. Landon MB. Diabetic nephropathy and pregnancy. Clin Obstet Gynecol 50: 998–1006, 2007.
6. Dicker D, Feldberg D, Peleg D, et al. Pregnancy complicated by diabetic nephropathy. J Perinat Med 14: 299–307, 1986.
7. Grenfell A, Brudenell JM, Doddridge MC, et al. Pregnancy in diabetic women who have proteinuria. QJ Med 59: 379–386, 1986.
8. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy: Pregnancy performance and fetomaternal outcome. Am J Obstet Gynecol 159: 56–66, 1988.
9. Reece EA, Winn HN, Hayslett JP, et al. Does pregnancy alter the rate of progression of diabetic nephropathy? Am J Perinatol 7: 193–197, 1990.
10. Kimmerle R, Zass RP, Cupisti S, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: Long-term outcome for mother and child. Diabetologia 38: 227–235, 1995.
11. Biesenbach G, Stoger H, Zazgornik J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type I diabetic patients with impaired renal function. Nephrol Dial Transplant 7: 105–109, 1992.

12. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. Diabetes Care 19: 1067–1074, 1996.
13. Mackie AD, Doddridge MC, Gamsu HR, et al. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate renal impairment. Diabetes Med 13: 90–96, 1996.
14. Kaaja R, Sjoberg L, Hellsted T, et al. Long-term effects of pregnancy on diabetic complications. Diabet Med 13: 165–169, 1996.
15. Carstensen LL, Frost-Larsen K, Fugleberg S, et al. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus? Diabetes Care 5: 1–5, 1982.
16. Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, et al. The influence of pregnancy on IDDM complications. Diabetes Care 18: 950–954, 1995.
17. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? Am J Obstet Gynecol 174: 1180–1191, 1996.
18. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, et al. Outcome of pregnancy in women with diabetic nephropathy. Am J Obstet Gynecol 176: S179, 1997.
19. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science 308: 1592–1594, 2005.
20. Ismail AA, Medhat I, Tawfic TAS, Kholeif A. Evaluation of calcium-antagonist (nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 40: 39–43, 1993.
21. Fidler J, Smith V, Fayers P, De Swiet M. Randomized controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. Br Med J 286: 1927–1930, 1983.
22. Horvath JS, Phippard A, Korda A, et al. Clonidine hydrochloride - a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. Obstet Gynecol 66: 634–638, 1985.
23. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. Br Med J 290: 17–23, 1985.
24. Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzime inhibitors. Obstet Gynecol 80: 429–432, 1992.
25. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulfate and nifedipine: A cause of neuromuscular blockade. Br J Obstet Gynecol 101: 262–263, 1994.
26. Australasian Society for the study of Hypertension in pregnancy. Management of hypertension in pregnancy. Consensus statement. Melbourne: The Society p 1–46, 1993.
27. Nielsen LR, Müller C, Damm P, Mathiesen ER. Reduced prevalence of early preterm delivery in women with Type 1 diabetes and microalbuminuria - possible effect of early antihypertensive treatment during pregnancy. Diabet Med 23: 426–431, 2006.