

aggiorna@fadoi

L'OPINIONE DELL'ESPERTO

A cura di Giuliano Pinna Marco Grandi

I DISTURBI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA

Dario Manfellotto* e Natalia Lazzarin **

* Direttore Dipartimento Discipline Mediche, Centro Ipertensione arteriosa e gestazionale, Ospedale Fatebenefratelli -Isola Tiberina, Roma

Presidente Eletto FADOI, Società scientifica di Medicina Interna

e-mail dario.manfellotto@afar.it skype [dariomanfellotto](#)

** Dipartimento Discipline Mediche, Centro Ipertensione arteriosa e gestazionale, Ospedale Fatebenefratelli -Isola Tiberina, Roma

INTRODUZIONE

Il termine “Disturbi ipertensivi della gravidanza” descrive un ampio spettro di condizioni che interessano la gravidanza, da un lieve rialzo della pressione arteriosa fino all’ipertensione grave associata alla compromissione della funzione di diversi organi. Questa condizione clinica può avere importanti ricadute sulla salute del feto e della madre tanto da rappresentare, ancora oggi, la principale causa di mortalità materna ed uno dei più importanti fattori di mortalità e morbilità perinatali. Per

questo motivo, da sempre, questa complessa sindrome ha attratto l'attenzione dei clinici e dei ricercatori. Ne troviamo notizia sin dai tempi di Ippocrate che nei suoi trattati parlava di "eclampsia" descrivendola come una sindrome simile all'epilessia e la considerava la più grave delle complicanze della gravidanza. Da allora questa malattia dalle molteplici sfaccettature ha continuato a costituire il centro di interesse dei più importanti gruppi di ricerca e ha portato alla pubblicazione di una mole di lavori imponente. A fronte di questa moltitudine di dati, tuttavia, il clinico che si trovi ad affrontare, "al letto della paziente, un caso di ipertensione gestazionale si trova di fronte notevoli dubbi che riguardano tutti gli aspetti di questa malattia che vanno dalla classificazione alla gestione ed alla terapia. Questi dubbi in molti casi rendono difficoltoso capire quale sia il percorso migliore da seguire per salvaguardare la salute della madre e del feto.

Con questa "opinione dell'esperto" ci siamo posti l'obiettivo di valutare gli aspetti più importanti delle complicanze ipertensive della gravidanza cercando di mettere in luce le controversie che le riguardano. In questo percorso riporteremo la nostra personale opinione che nasce molti anni di esperienza clinica e di ricerca.

IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA: QUANDO FARE LA DIAGNOSI?

La risposta a questo quesito, apparentemente ovvia, non è semplice. Classicamente si parla di ipertensione quando durante la gravidanza i valori sistolici superino i 140 mmHg ed i valori diastolici superino i 90 mmHg anche in una sola misurazione. Negli ultimi anni, tuttavia, le più importanti Società scientifiche hanno pubblicato diverse linee guida che a fronte di questi valori soglia universalmente ritenuti validi suggeriscono di distinguere diverse forme di ipertensione gestazionale in base ai valori pressori. Le linee guida europee suggeriscono di considerare due forme di ipertensione gestazionale: una moderata, caratterizzata da valori pressori di 140–159/90–109 mmHg ed una grave in presenza di valori pressori superiori a 160/110 mmHg (1-2).

Le linee guida inglesi, invece, prevedono una classificazione dell'ipertensione gestazionale in tre gradi: lieve 140-149/90-99mmHg, moderata 150-159/100-109, grave \geq 160/110 mmHg (3-4).

In tutte le linee guida, inoltre, la patologia ipertensiva della gravidanza viene suddivisa in diversi sottogruppi la definizione dei quali presenta notevoli differenze nelle diverse

linee guida. Tra queste ci sembra opportuno consigliare di far riferimento alla più recente revisione delle linee guida della ISSHP, pubblicata nel 2014, che propongono di suddividere l'ipertensione gestazionale nei quattro gruppi riportati nella tabella I (5-6-):

- Ipertensione cronica, preesistente alla gravidanza
- Ipertensione gestazionale
- Preeclampsia insorta "*de novo*" o sovrapposta ad ipertensione cronica
- "White coat hypertension"

Tab. I : criteri classificativi secondo la ISSHP

L'ipertensione cronica si presenta con un'incidenza di circa l'1-5% e si definisce preesistente l'ipertensione se diagnosticata prima della gravidanza o evidenziata entro le prime 20 settimane di gestazione. Si parla di ipertensione gestazionale quando l'aumento della pressione compare dopo la 20° settimana di gravidanza. Nella maggior parte dei casi l'ipertensione gestazionale ha un decorso benigno con normalizzazione dei valori pressori dopo il parto. Al contrario la preeclampsia determina un incremento significativo del rischio di complicanze materne, fetali e neonatali. Classicamente la preeclampsia viene definita come la presenza di ipertensione e proteinuria (>300 mg nelle 24 ore). Nel 2014, tuttavia, la ISSHP ha modificato i criteri diagnostici della preeclampsia suggerendo di definirla come la presenza di ipertensione associata a proteinuria significativa o ad altre disfunzioni d'organo, come insufficienza epatica o renale, complicanze ematologiche o neurologiche, insufficienza placentare o ritardo di crescita intrauterino (tabella II).

- **Proteinuria:** > 300 mg nelle 24 ore o almeno 1 g/L [2 +]

- **Danno d'organo materno:**
 - Insufficienza renale: creatinina > 2.3 mg/dl
 - Danno epatico: transaminasi elevate, almeno due volte i valori normali, dolore al quadrante superiore destro o epigastrio
 - Complicanze neurologiche: eclampsia, alterazione dello stato mentale, cecità, ictus, iperreflessia accompagnata da cloni, grave cefalea con iperreflessia, scotomi
 - Complicanze ematologiche: trombocitopenia (< 150.000 /dL, CID, emolisi)

- **Disfunzione placentare:** riduzione accrescimento fetale

Tabella II : criteri diagnostici della preeclampsia secondo la ISSHP (6)

Risulta quindi evidente che, utilizzando questa nuova classificazione, la proteinuria non sarebbe considerata più un elemento essenziale per la definizione della malattia anche se tale affermazione è ancora molto criticata e discussa in ambito internistico e nefrologico. Per tale motivo la ISSHP propone di distinguere due forme di preeclampsia, con proteinuria e senza proteinuria. È stato dimostrato che il grado di proteinuria non determina una stratificazione del rischio di una evoluzione sfavorevole della malattia l'importante è la presenza o l'assenza di proteinuria. Circa questa ultima condizione studi recenti suggeriscono, inoltre, di definire proteinuria gestazionale l'insorgenza di proteinuria in gravidanza senza altre caratteristiche evidenti di preeclampsia o malattia renale (7). Non è chiaro, tuttavia, quanto questo requisito possa condizionare l'esito della gravidanza. La ISSHP suggerisce che la proteinuria gestazionale possa rappresentare sia un evento legato alle modificazioni dello stato gravidico che persiste durante la gravidanza senza evolvere in preeclampsia e scompare dopo il parto, sia un segno precoce di preeclampsia. Per tale motivo viene comunque raccomandato che per queste pazienti venga istituito un programma di

stretto controllo clinico e di laboratorio (6). Va sottolineato, comunque, come in questo documento ISSHP sia raccomandato di non considerare né la presenza di iperuricemia né il livello della proteinuria di per se stessi come una indicazione al parto (8).

In presenza di ipertensione preesistente alla gravidanza, la ISSHP sconsiglia la diagnosi di preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica sulla base di un aumento della sola pressione arteriosa. In questi casi appare più corretto parlare di preeclampsia in presenza di almeno uno degli elementi già elencati. La diagnosi può essere più complessa in presenza di ipertensione cronica e patologia renale preesistente alla gravidanza. In tali casi la diagnosi di preeclampsia si pone qualora compaia un altro elemento come un danno epatico, la trombocitopenia o una sintomatologia neurologica.

E' infine utile far riferimento alla condizione indicata come "*White coat hypertension*" con la quale vengono definite quelle donne che durante la visita ambulatoriale mostrano valori pressori elevati. Non è chiaro se questa condizione possa avere una rilevanza clinica. Alcuni studi sembrano infatti suggerire che durante la gravidanza la "*White coat hypertension*" costituisca un fattore di rischio per la preeclampsia.

Per tale motivo, in questi casi si suggerisce di utilizzare diverse misurazioni della pressione arteriosa e utilizzare il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa delle 24 ore (9-10).

FATTORI DI RISCHIO VECCHI E NUOVI

Da molti anni l'attenzione dei ricercatori si è indirizzata alla ricerca di indicatori o quanto meno elementi predittivi che aiutino il clinico a individuare i casi a rischio in epoca antecedente alla comparsa della sindrome clinica. Nel corso delle ricerche sono via via emersi diversi marcatori potenzialmente in grado di predire lo sviluppo dell'ipertensione gestazionale, ma al momento, nessuno di questi ha rivelato un ruolo certo. Non c'è dubbio, tuttavia, che malattie croniche come il diabete e l'ipertensione cronica, l'età avanzata, la familiarità, l'obesità e la primiparità e una precedente gravidanza complicata da ipertensione rappresentino fattori predisponenti. Tale evidenza giustifica il progressivo aumento dell'incidenza dei disturbi ipertensivi della

gravidanza nei paesi industrializzati dove si assiste ad un progressivo aumento dell'obesità ed a una continua tendenza a procrastinare l'età della gravidanza.

A questi fattori negli ultimi anni si è aggiunto il sempre maggiore ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). È noto infatti che le gravidanze insorte dopo PMA presentano una maggiore incidenza di ipertensione gestazionale (10-13). I motivi di tale aumentata incidenza sono in parte legati in parte all'età media delle pazienti che frequentemente supera i 40 anni ma esistono evidenze sottolineano che per motivi non del tutto chiariti la stimolazione ormonale e l'infertilità di per sé stessa rappresentino un fattore predittivo indipendente. Uno studio canadese riporta complessivamente un rischio 2 volte aumentato di preeclampsia nelle gravidanze ottenute dopo PMA (14). Tra le tecniche di PMA inoltre il ricorso alla donazione di gameti rappresenta inoltre fattore di rischio aggiuntivo. Si ipotizza infatti che la diversità dei gameti innescherebbe una reazione immunitaria (simile in tutto al rigetto di trapianto) dovuta alla completa diversità fra antigeni fetali e materni che solitamente non supera il 50%. (15). Tale anomala reazione immunitaria determinerebbe quindi un anomalo processo di placentazione che giustificherebbe l'aumentata incidenza di ipertensione gestazionale e delle altre complicanze ostetriche quali il ritardo di crescita intrauterino il distacco intempestivo della placenta. Alcuni Autori riportano inoltre, un aumento del rischio di preeclampsia nelle gravidanze ottenute dopo crioconservazione degli embrioni ipotizzando che la crioconservazione possa indurre cambiamenti nell'espressione genica e nello sviluppo dell'embrione e del trofoblasto tali da determinare l'aumentata probabilità a sviluppare la malattia.

PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE GESTAZIONALE OVVERO IL "SACRO GRAAL" DELLA PATOLOGIA OSTETRICA

La reale causa alla base dei disturbi ipertensivi della gravidanza è ancora non chiara . In particolare si è certi che alla base della malattia vi sia un danno endoteliale diffuso in grado di giustificare le alterazioni multisistemiche tipiche della preeclampsia. C'è

accordo inoltre sull'ipotesi che un'anomalia del processo di sviluppo e differenziazione della placenta sia l'evento patogenetico centrale. E' interessante sottolineare la complessità di questa ipotesi che pone, alla base di una sindrome potenzialmente in grado di danneggiare tutti gli organi ed apparati, la formazione della placenta che si verifica nelle primissime fasi della gravidanza ma i cui effetti saranno evidenti solo molte settimane dopo.

Si pensa, dunque, che la patogenesi dei disturbi ipertensivi della gravidanza si articoli su due livelli. Un "primo livello" caratterizzato da una ridotta perfusione placentare cui, in alcuni casi, segue un "secondo livello" in cui si manifesta la tipica sindrome multistematica.

Nelle gravidanze destinate a sviluppare la preeclampsia, l'anomalo processo di placentazione determinerebbe un quadro di ischemia placentare responsabile della liberazione in circolo di uno o più fattori in grado di favorire il danno endoteliale generalizzato che sembra essere alla base delle molteplici manifestazioni cliniche dei disturbi ipertensivi della gravidanza. Negli anni sono stati chiamati in causa diversi fattori in grado determinare il danno endoteliale diffuso ma per nessuno esistono evidenze definitive tanto che alcuni autori considerano questo aspetto come il "Sacro Graal" della ricerca. Tra questi, un ruolo importante potrebbe essere svolto dalla relaxina prodotta dal corpo luteo in seguito allo stimolo gonadotropina corionica. La relaxina potrebbe, infatti, contribuire al processo di vasodilatazione che caratterizza la gravidanza fisiologica promuovendo la produzione di ossido (NO) attraverso l'attivazione del recettore endoteliale dell'endotelina B (NO). Un crescente numero di evidenze dimostra l'importanza dei fattori angiogenetici circolanti, ipotizzando che la preeclampsia sia caratterizzata da un alterato rapporto tra fattori pro-angiogenetici e fattori anti-angiogenetici. In particolare, è stata attribuita una grande importanza alla variante del recettore solubile del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) nota come *fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) e all'endoglina (15-16). Il VEGF è un fattore in grado di promuovere l'angiogenesi, la cui produzione aumenta notevolmente durante la gravidanza fisiologica. Lo sFlt-1 ha elevate capacità anti-angiogenetiche poiché legandosi al VEGF ne impedisce il legame al recettore di membrana, antagonizzandone gli effetti. Diversi studi hanno dimostrato un'aumentata produzione di sFlt-1 in placentate di donne con preeclampsia (17). Il ruolo del sFlt-1 venne per la prima volta

evidenziato da Maynard e collaboratori (18). Questi ricercatori dopo aver realizzato un modello in vitro attraverso il quale analizzare il processo angiogenetico hanno dimostrato che l'aggiunta di siero di donne preeclampatiche determinava, contrariamente al siero di donne con gravidanza fisiologica, un'inibizione di tale processo. Gli stessi autori hanno rilevato che, nello stesso modello in vitro, l'aggiunta di sFlt-1 determinava un'inibizione dell'angiogenesi che poteva essere contrastata dall'aggiunta di VEGF. Queste osservazioni forniscono un ulteriore supporto all'ipotesi che le proprietà antiangiogenetiche del siero di pazienti preeclampatiche siano legate all'inibizione del di VEGF mediata dal sFlt-1. Allo stesso modo, si pensa che, alte sostanze ad azione antiangiogenetica, come l'endoglina, possano avere un ruolo nella patogenesi della preeclampsia. Diversi studi condotti in vivo ed in vitro sembrano confermare il ruolo di questi fattori tanto da poter essere considerati elementi predittivi di preeclampsia. E' stato, infatti, osservato un incremento dei livelli ematici di queste proteine in epoca antecedente alla comparsa dei segni clinici della preeclampsia. Se queste osservazioni verranno confermate da ulteriori studi il dosaggio di queste proteine potrebbe rappresentare un test diagnostico di grande importanza nell'identificazione dei casi a rischio. Studi futuri potrebbero, inoltre, evidenziare interventi farmacologici in grado di ripristinare l'equilibrio tra fattori angiogenetici a antiangiogenetici in modo da prevenire o modificare il corso della malattia preeclampatica.

TRATTARE O NON TRATTARE, QUANDO TRATTARE?

Non esiste consenso sui livelli pressori oltre i quali sia opportuno iniziare il trattamento antipertensivo né sugli obiettivi da raggiungere. Non ci sono inoltre dimostrazioni che la normalizzazione dei valori pressori elimini i rischi di comparsa e/o di evoluzione della preeclampsia e alcuni studi suggeriscono, persino, che i farmaci antipertensivi potrebbero compromettere la crescita fetale modificando la perfusione placentare

(19-20). Per tali motivi esistono notevoli discrepanze nelle indicazioni proposte dalle diverse linee guida. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia e della Ipertensione arteriosa suggeriscono di non intraprendere il trattamento farmacologico in caso di ipertensione lieve-moderata (140-160/90-109 mmHg) in assenza di proteinuria o di altri segni di danno d'organo (1). Anche le linee guida ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) suggeriscono di iniziare il trattamento farmacologico in presenza di valori sistolici di 160 mm e valori diastolici di 105 mmHg (4).

E' inoltre interessante un recente studio randomizzato che sembra dimostrare che non vi siano differenze significative, in termini di esiti avversi fetali e neonatali in donne sottoposte ad un più rigido controllo dei valori pressori rispetto a donne con un minor controllo valori pressori. In questo stesso studio tuttavia viene evidenziato come il minor controllo dei valori pressori si associ ad un aumentato rischio di ipertensione materna grave (21).

Non c'è consenso neppure riguardo la strategia terapeutica di elezione. Per quando riguarda l'approccio non farmacologico l'analisi della letteratura dimostra che nessuna delle strategie sinora utilizzate si associa a benefici significativi. In particolare, è ormai noto che approcci quali la riduzione di peso o il controllo dell'apporto di sodio, efficaci nel ridurre la pressione al di fuori della gravidanza, in presenza di ipertensione gestazionale risultino privi di effetti antiipertensivi ed il loro utilizzo viene persino sconsigliato. Anche per altre strategie come la somministrazione di calcio, magnesio e agenti antiossidanti, ampi studi clinici hanno dimostrato che nessuno di questi trattamenti è efficace sia sul piano della prevenzione che su quello terapeutico (22,23). Tra i farmaci antipertensivi l'Alfametildopa è stato il primo utilizzato in gravidanza ed è stato a lungo considerato il farmaco di scelta, non perché migliore ma perché il più studiato e sicuro. La sicurezza dell'Alfametildopa è stata confermata da studi di follow-up condotti su bambini nati da donne trattate con questo farmaco durante la gravidanza. Tuttavia, l'efficacia terapeutica è modesta ed il controllo pressorio si ottiene con dosaggi elevati.

Una recente revisione della letteratura della Cochrane che includeva 22 trials e 1732 donne ha infatti dimostrato che, rispetto ai farmaci antipertensivi più utilizzati in gravidanza quali i calcioantagonisti e beta-bloccanti, l'Alfametildopa presenta la

minore efficacia nella prevenzione dell'ipertensione grave (24-25). I calcioantagonisti, in particolare la Nifedipina, rappresentano per molti la classe di farmaci di prima scelta nella terapia dell'ipertensione gestazionale (22). La Nifedipina induce una importante vasodilatazione periferica con riduzione delle resistenze e del lavoro cardiaco. Il farmaco, inoltre, agisce rapidamente e può essere utilizzato per lunghi periodi per il trattamento dell'ipertensione gestazionale. È sicuro per la madre ed il feto e si associa a modesti effetti collaterali materni quali tachicardia ed edemi alle estremità. E' stato inoltre dimostrato che non determina modificazioni a livello del flusso ombelicale fetale suggerendo che non influenzi la perfusione placentare. Diversi recenti ampi studi hanno dimostrato che la somministrazione di questi farmaci in gravidanza non si correla ad una aumentata incidenza di eventi malformativi fetali. Alcuni, tuttavia, segnalano un aumentato rischio di convulsioni neonatali. Questo ultimo evento sembra, tuttavia, correlato all'ipocalcemia neonatale secondaria al trattamento. I betabloccanti, soprattutto il Labetalolo, sono considerati da molti altri autori farmaci di prima scelta per la terapia dell'ipertensione in gravidanza. Sono stati tuttavia pubblicati diversi lavori che, a fronte dell'assenza in un aumento di malformazioni fetali, dimostrano un aumento dell'incidenza di bambini con ritardo di crescita intrauterino (26).

ACE inibitori e Sartani infine sono controindicati in gravidanza poiché l'assunzione di questi farmaci sembra correlarsi con una maggiore incidenza di aborti, morte intrauterina, ridotto accrescimento fetale, danno renale fetale, persistenza del dotto arterioso e ipotensione neonatale.

Risulta quindi evidente la difficoltà nel fornire indicazioni circa la linea di condotta ottimale per la gestione dei disturbi ipertensivi della gravidanza. Da questo punto di vista può essere utile tenere in considerazione le raccomandazioni della ISSHP riassunte nella tabella IV, nella quale comunque viene citata l'idralazina, non più disponibile in Italia.

1. Le donne preeclampsia dovrebbero essere ricoverate o seguite in regime ambulatoriale solo in centri specializzati.
2. La valutazione clinica delle donne con preeclampsia dovrebbe includere la misurazione della pulsossimetria, ove possibile.
3. La rilevazioni dei parametri ematochimici dovrebbe essere effettuata almeno due volte a settimana o in presenza di un cambiamento clinico. La valutazione dell'acido urico, benché controversa, dovrebbe essere inclusa, ma non utilizzata per valutare il momento del parto.
4. La terapia antipertensiva va istituita urgentemente con valori superiori a 160-170/110 mmHg. I farmaci di prima scelta nell'emergenza sono la nifedipina, il labetalolo e l'idralazina. Nella gestione a lungo termine la metildopa e la nifedipina rimangono i farmaci più comunemente utilizzati. Gli ACE-inibitori dovrebbero essere evitati.
5. Non c'è accordo su quali siano i valori pressori ottimali. ISSHP ritiene che i dati esistenti non permettano di dare indicazioni certe. Le linee guida canadesi raccomandano di ottenere valori al di sotto di 130-155/90-105 mmHg in assenza di condizioni di comorbidità e le linee guida NICE consigliano di mantenere la pressione sistolica al di sotto di 150mmHg e la pressione diastolica tra 80 e 100 mmHg. La ISSHP ritiene che sia importante mantenere la pressione arteriosa sistolica superiore a 110 mmHg e la pressione diastolica sopra 80 mmHg al fine di evitare una ridotta perfusione placentare.
6. Ci sono evidenze sufficienti circa l'utilità del solfato di magnesio nella prevenzione dell'eclampsia.
7. La ISSHP ritiene che la preeclampsia lieve e la preeclampsia grave debbano essere trattate con la stessa attenzione.

Tabella IV: Indicazioni della ISSHP nella gestione della paziente con preeclampsia(6)

Dopo la gravidanza?

Sin da studi pubblicati nei primi anni '70 emergono evidenze che dimostrano che la gravidanza complicata da ipertensione gestazionale debba essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione cronica e malattie cardiovascolari a distanza con una incidenza di malattia ischemica e morte per patologia coronaria più elevata una rispetto alla popolazione generale. Alcuni studi suggeriscono, inoltre, una correlazione tra i disturbi ipertensivi della gravidanza e la "Sindrome Metabolica"(27). Tale sindrome, inquadrata per la prima volta nel 1988 da Reaven, viene considerata un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari ed è caratterizzata da alterazioni antropometriche e biochimiche che, in parte, si ritrovano nella gravidanza fisiologica (30). E' noto, infatti, che durante la gravidanza si instaura un certo grado di insulinoresistenza, iperlipidemia ed un aumento dei fattori della coagulazione (31).

Si pensa, pertanto, che la normale e fisiologica risposta alla gravidanza rappresenti uno "stress test" per il metabolismo glucidico e lipidico e la funzione vascolare materna. Nelle donne preeclamptiche vi sarebbe un'esaltazione di questi meccanismi fisiologici, con lo sviluppo di una vera e propria *sindrome metabolica*. In donne preeclamptiche sono state osservate, durante il puerperio, alterazioni metaboliche tipiche di questa sindrome, come l'aumento dei trigliceridi, la riduzione del colesterolo HDL e l'aumento dell'insulinemia e dell'emoglobina glicosilata, assenti o comunque molto meno frequenti in donne con una precedente gravidanza normale. Da questo punto di vista la presenza di disturbi ipertensivi della gravidanza potrebbe essere considerata un indicatore di una predisposizione a sviluppare a distanza una malattia metabolica e vascolari.

Iperensione gestazionale e perinatal programming

Per concludere è interessante fare un accenno all'affascinante teoria della "*programmazione perinatale*" ovvero all'ipotesi che le malattie dell'adulto abbiano origine nel periodo fetale e neonatale. Questa teoria mette in luce una relazione tra il basso peso alla nascita, che spesso caratterizza i nati da donne con ipertensione gestazionale, e lo sviluppo di malattie cardiovascolari nell'età adulta. In particolare

David Barker, il primo ad aver proposto questa ipotesi, suggeriva che alla base della malattia futura vi sia una mancata disponibilità di energia e di ossigeno durante la vita intrauterina (28). La mancanza di ossigeno sarebbe, dunque, responsabile di una iperattivazione mitocondriale del feto cui conseguirebbe un aumento stress ossidativo in grado di compromettere la funzione di molte cellule dell'organismo. Successivamente, Brenner e colleghi hanno avanzato l'ipotesi che la maggiore incidenza di malattie renali e cardiovascolari che si osserva in adulti nati di basso peso o pretermine potesse essere dovuta ad un'alterazione nella cosiddetta "programmazione" (*programming*) dello sviluppo del rene durante la vita intrauterina (29). In particolare, questi autori, basandosi sull'osservazione che la maggior parte dei nefroni si forma durante il terzo trimestre di gravidanza, ipotizzavano che il parto pretermine o una malattia materno-fetale in questa fase della gravidanza potessero determinare una riduzione del numero di nefroni causa dell'aumentato rischio di malattie a distanza. Questo dato è stato confermato da un articolo pubblicato recentemente su "The Lancet" da un gruppo di lavoro composto da ginecologi, internisti-nefrologi e pediatri-neonatologi, del quale fa parte uno degli autori di questa "opinione dell'esperto" (30). Tale articolo sottolinea che bambini nati di basso peso o nati prima del termine hanno un numero ridotto di nefroni ed un rischio notevolmente aumentato di malattie renali croniche quali proteinuria, riduzione della filtrazione glomerulare ed insufficienza renale grave. Sulla base di queste evidenze il gruppo di lavoro suggerisce che bambini nati di basso peso, prima del termine o dopo una gravidanza complicata da preeclampsia siano sottoposti ad una valutazione annuale della pressione arteriosa e della funzione renale dai 3 anni di vita e dal primo anno di vita in presenza di grande prematurità (nascita prima delle 32 settimane). Questo percorso potrebbe ridurre in modo significativo l'incidenza delle malattie renali e cardiovascolari e la progressione verso gli stadi più gravi di queste malattie.

Bibliografia

1. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice

- Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:3147–3197.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-35.
 - Hermes W, Tamsma JT, Grootendorst DC, Franx A, van der Post J, van Pampus MG, Bloemenkamp KW, Porath M, Mol BW, de Groot CJ. Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, 13:126.
 - National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. guidance nice.org.uk/cg107. London: NICE, 2013.
 - Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(1):IX-XIV.
 - Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 97–104.
 - Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008;26(2):295–302.
 - Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 2013;3(1):44–7.
 - O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68.
 - Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, Liu F, Li M, Sun S, Xing L, Zhu Y, Chen Y, Xu L, Zhou L, Huang H, Zhang D. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 20;6:35141.
 - Tarlatzi TB, Imbert R, Alvaro Mercadal B, Demeestere I, Venetis CA, Englert Y, Delbaere A. Does oocyte donation compared with autologous oocyte IVF

pregnancies have a higher risk of preeclampsia? *Reprod Biomed Online*. 2017 Jan;34(1):11-18.

12. Booker C, Dodson W, Kunselman AR, Repke J, Legro R. Twenty-four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitor Heart Rate: A Potential Marker for Gestational Hypertension in at-Risk Women. *Am J Perinatol*. 2012 May; 29(5): 339–346.
13. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, Wennerholm UB, Gissler M, Skjærven R, Romundstad LB. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015 Jul;30(7):1724-31. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chong K, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Okun N, Pastuck M, Vallée-Pouliot K. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 May;37(5):451-63.
14. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2010 Dec;116(6):1387-92.
15. Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Pregnancy*. 2012; 7:298-343.
16. Cim N, Kurdoglu M, Ege S, Yoruk I, Yaman G, Yildizhan R. An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jul;30(13):1602-1607.
17. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):731-738. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08620. Epub 2017 Feb 6.

Circulating Levels of sFlt1 Splice Variants as Predictive Markers for the Development of Preeclampsia
Dipartimento Discipline Mediche, Centro Ipertensione arteriosa e gestazionale, Ospedale Fatebenefratelli -Isola Tiberina, Roma

18. ia. Souders CA, Maynard SE, Yan J, Wang Y, Boatright NK, Sedan J, Balyozian D, Cheslock PS, Molrine DC, Simas TA. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 2;16(6):12436-53. doi: 10.3390/ijms160612436.
19. Casey Berry, Mohamed G Atta. Hypertensive disorders in pregnancy *World J Nephrol* 2016 September 6; 5(5): 418-428.
20. Ben W J Mol, Claire T Roberts, Shakila Thangaratinam, Laura A Magee, Christianne J M de Groot, G Justus Hofmeyr Pre-eclampsia. *The Lancet* 2015
21. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–17
22. Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, Sibai BM. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(12):1635-1642.
23. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to

- moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD002252
24. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7): CD001449 Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy K, et al. The Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) randomised controlled trial – are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG* 2015. doi: 10.1111/1471- 0528.13568.
 25. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; DOI: 10.1111/1471-0528.13463.
 26. Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K, et al. b-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG* 2014;121:1090–6.
 27. Lei Q1, Zhou X1, Zhou YH1, Mai CY1, Hou MM1, Lv LJ1, Duan DM1, Wen JY1, Lin XH1, Wang PP1, Ling XB1, Li YM2, Niu JM2. Prehypertension During Normotensive Pregnancy and Postpartum Clustering of Cardiometabolic Risk Factors: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):455-63.
 28. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577–80.
 29. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):502-8. Epub 2006 Jan 16.
 30. Valerie A Luyckx, Norberto Perico, Marco Somaschini, Dario Manfellotto, Herbert Valensise, Irene Cetin, Umberto Simeoni, Karel Allegaert, Bjorn Egil Vikse, Eric A Steegers, Dwomoa Adu, Giovanni Montini, Giuseppe Remuzzi, Barry M Brenner, for the writing group of the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *thelancet*. 2017; 8: 30576-7
 31. Brenner BM, Charlton J, Luyckx V, Manfellotto D, Perico N, Remuzzi G, Somaschini M, Valensise H, Allegaert K, Benedetto Ch, Cetin I, Chevalier R, Cortinovis M, D'Anna R, Duvekot J, Escribano J, Fanos V, Ferrazzi E, Frusca T, Glassock RJ, Gyselaers W, Mecacci F, Montini G, Osmond C, Ramenghi L, Romagnani P, Santoro A, Simeoni U, Steegers EA, Vikse BE, for the writing group of the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron*. 2017;136(1):3-49