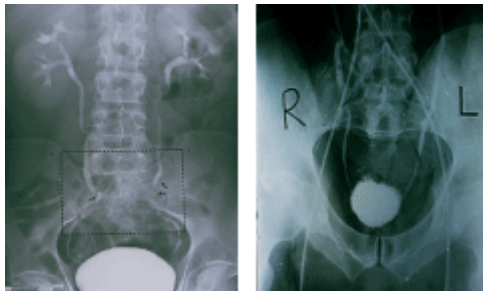


Modificazioni emodinamiche e funzionali renali nella gravidanza normale

Dott. Giuseppe Gernone - Putignano (Bari)Base2007Base2007

La corretta conoscenza delle modificazioni emodinamiche, della fisiologia renale e dei cambiamenti clinici e funzionali che si realizzano nel corso della gravidanza, è la premessa indispensabile per la comprensione dei fenomeni, fisiologici o patologici, che è possibile riscontrare nel corso della sua evoluzione. Il rene accresce le proprie dimensioni di ca 1 cm; ciò è dovuto all'incremento del volume intravascolare e di quello interstiziale conseguenza della ritenzione idrica legata all'aumentata idrofilia della componente mucopolisaccaridica della sostanza fondamentale indotta dagli estrogeni. Sul piano istologico ciò si manifesta con un aumento delle dimensioni del glomerulo ed una maggiore capacità del sistema collettore.¹⁾ Una dilatazione di varia entità della pelvi renale e degli ureteri si riscontra in oltre i 2/3 delle gravide; essa è legata: da un canto all'ipotonia muscolare ed alla ridotta attività peristaltica ureterale indotta dagli elevati livelli plasmatici di progesterone, dall'altro alla compressione dell'utero sugli ureteri, in corrispondenza del margine superiore della piccola pelvi, dove questi si incrociano con le arterie iliache "Iliac sign".²⁾ (Fig. 1)

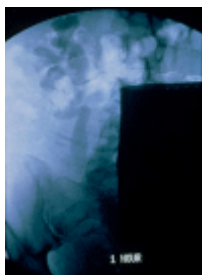


Dilatazione dei calici e degli ureteri durante la gravidanza ed "Iliac sign"²⁾

Tali modificazioni insorgono precocemente nel corso del I trimestre di gravidanza e persistono solitamente sino a 12 settimane dopo il parto. Sul piano clinico ciò riveste particolare importanza: in primo luogo perché all'interno degli ureteri dilatati possono raccogliersi più di 200 ml di urine con conseguente raccolta urinaria incompleta; in secondo luogo per la maggiore vulnerabilità delle gravide alle infezioni urinarie in conseguenza dell'ostruzione e della stasi urinaria; in ultimo per la difficile diagnosi differenziale in caso di ostruzione ureterale legata ad altre cause. In rari casi è anche possibile una "Overdistension syndrome" caratterizzata da dolore addominale, insufficienza renale moderata ed ipertensione arteriosa che richiede una valutazione urologica per l'eventuale posizionamento di "stents" ureterali.³⁾ (Fig. 2). I principali cambiamenti emodinamici indotti dalla gravidanza comprendono:

- incremento della portata cardiaca
- riduzione delle resistenze vascolari periferiche e conseguente riduzione della pressione arteriosa (PA)
- espansione del volume plasmatico

Tali cambiamenti insorgono precocemente nel corso della gravidanza raggiungendo il picco nel corso del II trimestre e restando sostanzialmente invariati sino al termine della stessa.⁴⁾



Overdistension sindrome²⁾

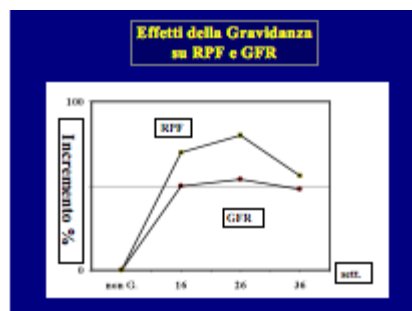
La portata cardiaca aumenta del 30 - 50 % rispetto ai valori basali. Ciò è dovuto all'incremento del pre-carico conseguente all'aumento del volume plasmatico; alla riduzione del post-carico per la caduta delle resistenze vascolari periferiche (RVP) ed all'aumento della frequenza cardiaca di 15 - 20 bpm. Nelle fasi iniziali della gravidanza l'incremento della gittata sistolica sembra prevalente nel determinare l'incremento della portata cardiaca; nelle fasi tardive è la frequenza cardiaca a giocare il ruolo principale.⁵⁾ La portata cardiaca è inoltre influenzata dalla postura, soprattutto nelle fasi più avanzate della gravidanza, per cui aumenta in decubito laterale sinistro mentre si riduce del 20 - 30 % in posizione supina dato il ridotto ritorno venoso indotto dalla compressione dell'utero sulla vena cava inferiore.⁶⁾ La PA si riduce rapidamente nel corso della gravidanza in conseguenza della riduzione delle RVP, raggiungendo valori inferiori di circa 10-15 mm/Hg nel corso del II trimestre allorché si attesta intorno a 105/60 mm/Hg⁷⁾. (Fig. 3)



Modificazioni della PA durante la gravidanza⁷⁾

Si assiste quindi ad un progressivo lieve incremento della PA a partire dalla 28^a settimana di gravidanza per ritornare a valori pre-gravidici una settimana circa dopo il parto. Nonostante, quindi, si definisca ipertensione diastolica in gravidanza una PAd i cui valori siano 3 di 90 mm/Hg, viene raccomandata un'attenta osservazione della paziente già quando tali valori superano i 75 mm/Hg nel II trimestre e gli 85 mm/Hg nel III trimestre.⁸⁾ I fattori responsabili della riduzione delle RVP non sono del tutto noti, uno dei principali sembra essere la ridotta risposta vascolare agli effetti pressori indotti dal sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone e dalla Noradrenalina^{9) 4)}. Altri meccanismi proposti riguardano l'aumento delle Prostaciline endoteliali¹⁰⁾, una maggior produzione di Ossido Nitrico (NO)¹¹⁾, la riduzione della rigidità Aortica¹²⁾. Il possibile ruolo di Prostaglandine, Estrogeni e Prolattina rimane da stabilire benché, negli animali, estrogeni e prolattina riducano le resistenze vascolari ed aumentino la portata cardiaca¹³⁾. La sintesi di NO aumenta durante la gravidanza e può contribuire alla vasodilatazione del circolo sistemico e renale e quindi alla riduzione della PA. In alcuni studi di gravidanze su cavie l'inibizione cronica della sintesi di NO o la somministrazione acuta di inibitori della sintesi di NO normalizza i parametri emodinamici ed induce ipertensione arteriosa¹⁴⁾. Un possibile stimolo all'accresciuta sintesi di NO è dato dall'ormone ovarico Relaxina la cui concentrazione a sua volta aumenta in risposta all'azione della gonadotropina corionica (HCG)¹⁵⁾. Un'espansione del volume plasmatico si realizza già a partire dalla 4 settimana di gravidanza e risulta pari a ca 1.1 - 1.6 lt al termine di essa, cioè il 30 - 50 % in più rispetto ai valori basali¹⁶⁾. Essa sembra comunque secondaria alla riduzione delle RVP ed alla conseguente maggiore capacità vascolare piuttosto che ad un'effettiva ipervolemia, soprattutto in considerazione del fatto che l'attività reninica plasmatica è aumentata ed i livelli di peptide natriuretico atriale sono leggermente ridotti (in caso di effettiva ipervolemia, al contrario, l'attività reninica plasmatica sarebbe ridotta ed i livelli di peptide natriuretico atriale aumentati)^{13) 17)}. L'espansione del volume plasmatico tuttavia si associa ad un minor incremento del volume eritrocitario (20 - 30 % nelle donne che assumono un supplemento di Fe++; 15 - 20 % in coloro che non lo assumono)¹⁸⁾ per cui si determina emodiluizione ed un apparente stato anemico od "Anemia fisiologica della gravidanza" caratterizzato da valori medi di emoglobina di 11 g/l nel I trimestre e 10.5 g/l nel II⁴⁾. La conseguente riduzione della viscosità ematica a sua volta riduce la resistenza al flusso ematico, facilita la perfusione placentare e migliora il lavoro cardiaco. Il mancato riscontro dell'anemia fisiologica sembra essere associato ad un maggiore rischio di morte endouterina fetale.¹⁹⁾ L'incremento del volume intravascolare si accompagna alla ritenzione di ca 900 mEq di Sodio e di circa 6 - 8 litri di acqua distribuiti principalmente a livello dell'unità feto-placentare; un edema di modesta

entità è tuttavia comunemente presente, prevalentemente a carico degli arti inferiori; si tratta però di un edema "benigno" poiché non è esteso agli arti superiori ed al volto com'è caratteristico della preeclampsia.²⁰⁾ Al termine della gravidanza, dunque, si assiste ad un incremento del volume ematico che risulta superiore del 50 % circa rispetto al basale; ciò rappresenta una riserva funzionale, e dunque un meccanismo protettivo per la madre, nei confronti della perdita di sangue che si verifica con l'espletamento del parto (500 ml circa in caso di parto fisiologico; 600 – 1000 ml in caso di parto cesareo) od in caso di emorragie del periparto.²¹⁾ La gravidanza normale è caratterizzata da un aumento della perfusione renale, alcalosi respiratoria, modificazione degli elettroliti plasmatici. Il RPF aumenta progressivamente nel corso della gravidanza fino a raggiungere un incremento di circa il 70 % alla fine del I trimestre e decrescere verso valori pregravidici nelle ultime settimane; correlativamente si determina un aumento del GFR che raggiunge il 50 % circa nel corso della 16^a settimana per poi stabilizzarsi sino alla 26^a settimana e subire una modica riduzione dopo tale periodo, ritornando a livelli pre-gravidici entro circa 3 mesi dal parto²²⁾. (Fig. 4)



Effetti della gravidanza su RPF e GFR²²⁾

L'aumento del GFR determina un incremento della creatinuria con conseguente aumento della clearance della creatinina che persiste elevata per tutta la gravidanza.⁴⁾ La concentrazione della creatinina plasmatica scende così a valori di 0.46 ± 0.13 mg/dl²³⁾ per cui un "normale" livello di 0.8 mg/dl, in gravidanza, può rappresentare l'espressione di una malattia renale misconosciuta. Analogamente si riducono anche l'urea plasmatica (18 ± 3 mg/dl)²³⁾ e l'uricemia (2.5 - 4 mg/dl)²⁴⁾ Anche in questo caso il riscontro di valori considerati normali al di fuori della gravidanza deve essere considerato espressione di compromessa funzionalità renale. Una persistente iperventilazione riflette la diretta stimolazione del centro respiratorio da parte del progesterone; questa determina una riduzione dei livelli plasmatici di PCO_2 del 25 % circa con conseguente alcalosi respiratoria e compenso renale caratterizzato da un'aumentata escrezione di bicarbonato (bicarbonato plasmatico compreso tra 18 e 22 mmol/l) e più elevato pH urinario.²⁵⁾ Sodio ed osmolalità plasmatica si riducono in gravidanza, pur in presenza di un pool sodico totale aumentato, per l'emodiluizione conseguente all'aumento dell'acqua corporea. La concentrazione di sodio plasmatico si riduce di ca 5 mEq/l mentre l'osmolalità plasmatica di ca 10 mOsm/l (il riscontro di sodiemia pari a 133 – 136 mEq/l e di osmolalità plasmatica di 276 mOsm/l è dunque da ritenersi normale durante la gravidanza). Ciò è dovuto ad una riduzione della soglia di sensibilità degli osmocettori, che controllano il release dell'ormone antidiuretico (ADH) e la sete^{26) 27)}. Di fatto nelle donne non gravide la secrezione di ADH avviene quando l'osmolalità plasmatica supera i 285 mOsm/l mentre nelle donne gravide ciò si verifica per valori compresi tra 276 e 278 mOsm/l. Anche per quanto riguarda la sete il valore soglia osmotico è, nelle donne non gravide, 290 mOsm/l ed una consapevole necessità di bere viene avvertita quando questo raggiunge 298 mOsm/l; nelle donne gravide questi valori soglia sono rispettivamente di 280 e 288 mOsm/l.²⁸⁾ La riduzione della soglia di sensibilità degli osmocettori sembra essere indotta dagli elevati livelli di HCG i quali oltre ad un'azione diretta esplicherebbero tali effetti inducendo il rilascio di Relaxina. La soppressione dell'azione della Relaxina indotta dalla somministrazione di anticorpi anti-relaxina o dall'ovariectomia conduce ad una normalizzazione della sodiemia nelle cavie gravide.¹⁵⁾ L'escrezione di sodio e acqua rimane comunque regolata dagli introiti, per cui una dieta ricca di sodio o la restrizione sodica inducono un'escrezione renale appropriata, accresciuta o ridotta, di sodio così come la capacità di produrre urine massimamente concentrate o diluite in relazione al bilancio idrico. Pertanto tentare di correggere l'iponatriemia non solo non è necessario ma anche non realizzabile.²⁷⁾ La comparsa di poliuria è rara in corso di gravidanza,

benché il rilascio di Vasopressinasi da parte della placenta incrementi di circa quattro volte il metabolismo dell'ADH, poiché nella maggior parte dei casi si verifica una corrispondente aumentata secrezione di ADH capace di mantenere una sufficiente attività antidiuretica ^{26) 29)}; una poliuria, pertanto, può verificarsi od esacerbarsi in donne con diabete insipido sub-clinico o conclamato ²⁹⁾. Alcune donne manifestano poliuria anche in assenza di diabete insipido sub-clinico (normalizzazione della diuresi e della capacità di concentrazione urinaria nel puerperio): Diabete insipido gestazionale; esso probabilmente è legato alla presenza di maggiori livelli di Vasopressinasi o ad una ridotta capacità di secrezione dell'ADH clinicamente irrilevante al di fuori della gravidanza ²⁹⁾. Normalmente tali forme risultano insensibili alla somministrazione di ADH verosimilmente per il rapido catabolismo dell'ormone; è possibile tuttavia ricorrere all'uso di dDAVP un analogo sintetico dell'ADH resistente all'azione delle Vasopressinasi. Il metabolismo del potassio nel corso della gravidanza rimane sostanzialmente invariato sebbene si verifichi una ritenzione di circa 350 mEq necessaria per lo sviluppo dell'unità feto-placentare e l'incremento del volume eritrocitario; esso si riduce di circa 0.4 mEq/l al di sotto del valore limite. Nonostante la presenza di elevati livelli plasmatici di Aldosterone non compare dunque una marcata ipopotassiemia. Ciò è dovuto all'azione antagonista svolta dagli elevati livelli di Progesterone nei confronti dell'attività kaliuretica dell'Aldosterone. Sicché in alcune donne affette da Iperaldosteronismo primitivo è possibile assistere ad una remissione delle manifestazioni cliniche e laboratoristiche ³⁰⁾. Il riscontro di glicosuria è frequente in corso di gravidanza; ciò è dovuto all'aumentato carico di glucosio che giunge a livello tubulare, dato l'incremento del GFR, associato ad una meno efficiente capacità di riassorbimento tubulare ³¹⁾. Allo stesso modo è presente un'aumentata escrezione urinaria di alcuni amminoacidi; in particolare: glicina, istidina, treonina, serina e alanina ³²⁾.

SODIO	133 mEq/l *
POTASSIO	3.4 mEq/l *
CREATININA	1 mg/dl
UREA	36 mg /dl
ACIDO URICO	5.5 mg/dl
BICARBONATO	21 mEq/l *
Hgb	10.5 g/l *

Questo è il risultato degli esami di laboratorio di una donna gravida. Gli asterischi segnalano i valori anormali, ma trattandosi di una donna in gravidanza i risultati sono perfettamente normali; non vi sono invece asterischi per creatinina, azotemia ed acido urico benché tutti questi siano elevati per una gravidanza normale. Dunque la consapevolezza dei cambiamenti che riverificano in gravidanza consente il precoce riconoscimento di uno stato di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Garland HO et al.: Changes in body weight, kidney weight and proximal tubule length during pregnancy in the rat. *Renal Physiol* 1978; 1: 42
2. Dure-Smith Pet al.: *Radiology* 1970 Sep; 96 (3): 545
3. Klein EA et al.: Urologic problems of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1984; 39: 605
4. Chapman AB et al.: Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54: 2056
5. Robson SC et al.: Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060
6. Kerr MG et al.: The mechanic effects of the gravid uterus in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1965; 72: 513
7. Friedman EA: Hypertensive disease in pregnancy: Blood pressure and oedema. In *The Kidney in pregnancy*. Wiley Medical 1976; 97
8. Lindheimer MD, Katz AI: Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, 1985; 313: 675
9. Gant NF et al: Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 253

10. Knock GA, Poston L: Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1668
11. Weiner CP, Thompson LP: Nitric oxide and pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21: 367
12. Edouard Da et al: Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *Am J Physiol* 1998; 274: H1605
13. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1127
14. Danielson LA, Conrad KP: Acute blockade of nitric oxide synthase inhibits renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *J Clin Invest* 1995; 96 : 482
15. Novak J et al: Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. *J Clin Invest* 2001; 107: 1469
16. Bernstein IM et al: Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 669
17. Nadel AS et al: Interrelationships among atrial peptides, renin, and blood volume in pregnant rats. *Am J Physiol* 1988; 254: R793
18. Hytten FE: Diagnostic indices in pregnancy. *Documenta Geigy*. Basel 1973
19. Stephansson O et al.: Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000; 284: 2611
20. Lindheimer MD, Katz AI: Sodium and diuretics in pregnancy. *N Engl J Med* 1973; 288: 891
21. Pritchard JA: Changes in blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; 26: 393
22. Davison JM: Overview: Kidney function in pregnant women. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:248
23. Sims EAH, Krantz KE: Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal women. *J Clin Invest* 1958; 37: 1764
24. Dunlop W, Davison JM: The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 13
25. Lim VS et al: Acid-base regulation in pregnancy. *Am J Physiol* 1976; 231(6) : 1764
26. Davison JM et al: Changes in the metabolic clearance of vasopressin and in plasma vasopressinase throughout human pregnancy. *J Clin Invest* 1989; 83 (4): 1313
27. Lindheimer MD et al: Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 257: F159
28. Davison JM et al.: Serial evaluation of vasopressin release and thirst in human pregnancy : Role of human chorionic gonadotrophin in the osmoregulatory changes of gestation. *J Clin Invest* 1988; 81: 798
29. Durr JA: Diabetes insipidus during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 276
30. Ehrlich EN, Lindheimer MD: Effect of administered mineralcorticoids or ACTH in pregnant women. Attenuation of kaliuretic influence of mineralcorticoids during pregnancy. *J Clin Invest* 1972 Jun; 51 (6): 1301
31. Davison JM et al.: The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82 : 374
32. Hytten FE et al.: The aminoaciduria of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 424.