

## L-Arginina e ipertensione in gravidanza

I. NERI, F. MONARI, V. DE PACE, F. FACCHINETTI, A. VOLPE

RIASSUNTO: L-Arginina e ipertensione in gravidanza.

I. NERI, F. MONARI, V. DE PACE, F. FACCHINETTI, A. VOLPE

*Il ruolo svolto dal sistema L-Arginina-ossido d'azoto (L-Arg-NO) nella genesi dell'ipertensione gestazionale è consolidato da numerosi studi in vitro ed in vivo. Infatti è stato dimostrato che l'inibizione della produzione di NO determina nell'animale da esperimento i medesimi segni e sintomi che si verificano in corso di preeclampsia (1-4).*

*Recentemente la nostra attenzione si è focalizzata sulla capacità della L-Arginina di modificare la storia ostetrica delle donne affette da ipertensione cronica, che come è noto rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di preeclampsia. A questo proposito sono state prese in esame 62 gravide affette da ipertensione preesistente alla gravidanza afferenti all'Ambulatorio di Patologia Ostetrica del Dipartimento Integrato Materno-Infantile dell'Università di Modena. Scopo dello studio è la valutazione della percentuale di conversione in preeclampsia, la quantità complessiva di farmaco antipertensivo utilizzato durante la gravidanza e inoltre la valutazione dell'effetto della L-Arginina sulla pressione arteriosa misurato tramite Holter-24 ore.*

*Considerando l'outcome materno-fetale, è stato osservato come il gruppo trattato con L-Arginina presenti rispetto al gruppo osservazione un'epoca gestazionale al parto più avanzata ( $38.1 \pm 2.8$  vs  $36.9 \pm 3.7$ ), peso fetale maggiore ( $3048 \pm 741$  vs  $2933 \pm 950$ ) e minor ricorso al taglio cesareo ( $20.6\%$  vs  $27.6\%$ ). Inoltre, il gruppo trattato con L-Arginina presenta una minor percentuale di parti al di sotto della 37<sup>a</sup> settimana ( $26.5\%$  vs  $34.5\%$ ) e minor percentuale di neonati con peso inferiore a 2500 grammi ( $20.6\%$  vs  $24.1\%$ ).*

KEY WORDS: Ipertensione cronica - L-Arginina - Ossido d'azoto - Holter pressorio-24 ore - Preeclampsia.

Il ruolo svolto dal sistema L-Arginina-ossido d'azoto (L-Arg-NO) nella genesi dell'ipertensione gestazionale è consolidato da numerosi studi in vitro ed in vivo. Infatti è stato dimostrato che l'inibizione della produzione di NO determina nell'animale da esperimento i medesimi segni e sintomi che si verificano in corso di preeclampsia (1-4). Sono stati inoltre condotti numerosi studi sia nell'animale da esperimento che nell'uomo inerenti gli effetti dei donatori di NO quali trinitroglicerina o isosorbide dinitrato. Nonostante tali donatori mostrino un effetto spiccato sulla pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, il loro

utilizzo clinico è limitato poiché causano emicrania ingravescente in una elevata percentuale di casi (5-7). Inoltre la somministrazione del donatore espone al rischio di produrre NO in eccesso che, come noto, innesca la produzione di perossinitriti. Si tratta di sostanze in grado di determinare effetti opposti a quelli del NO stesso e quindi di peggiorare la funzionalità endoteliale (8, 9). Va sottolineato che la produzione di perossinitriti è maggiore proprio nelle pazienti preeclampatiche. Queste considerazioni hanno indotto a studiare gli effetti della L-Arginina, substrato fisiologico alla produzione di NO, nell'ottica di prevenire effetti collaterali dovuti ad una produzione in eccesso.

È stato osservato come la somministrazione in acuto di L-Arginina sia in grado di migliorare la circolazione utero-placentare in donne portatrici di feti con ritardo di crescita intrauterino (10) e di diminuire la pressione arteriosa sia in donne non gravide sia in gravide normotese ed ipertese (11). Inoltre è stato ampia-

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia  
Clinica Ostetrica, Dipartimento Integrato Materno-Infantile  
Relazione presentata in occasione del Congresso  
"Integratori e fitofarmaci nelle patologie ostetrico-ginecologiche"  
Modena, 8 marzo 2008

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

mente dimostrato che l'effetto ipotensivo è mediato dalla produzione di NO. Esiste infatti una stretta correlazione tra riduzione dei valori pressori e increzione ematica di nitriti e L-citrullina, metabolita che rappresenta in modo stechiometrico la produzione di NO (12).

Successivamente sono stati verificati gli effetti della somministrazione a lungo termine; al riguardo sono stati pubblicati tre trial randomizzati. Germain et al. (13) hanno dimostrato come una supplementazione di L-Arg per os alla dose di 0.1 g/Kg/die per due settimane sia in grado di migliorare il notching bilaterale delle arterie uterine nel primo trimestre di gravidanza. Successivamente Rytlewski et al. (14) hanno dimostrato che la supplementazione di L-Arg alla dose di 3 g/die per tre settimane è in grado di ridurre i valori pressori in gravide preeclampatiche già in terapia antipertensiva classica. Dati discordanti di Staff (15) mostrano come 12 g/die/os per 5 giorni siano inefficaci nel ridurre i valori pressori in donne preeclampatiche. Tale discordanza è plausibile considerando che in questo lavoro la valutazione degli effetti antipertensivi è stata eseguita dopo soltanto 5 giorni di trattamento.

Un nostro recente lavoro ha dimostrato che in gravide affette da ipertensione gestazionale associata o no a proteinuria, la somministrazione di L-Arg 20 g/500mL i.v. per 5 giorni seguita da 4 g/die/os per due settimane era in grado di ridurre i valori pressori sistolici e diastolici e di procrastinare significativamente l'epoca del parto. Tale effetto era maggiormente evidente nelle donne ipertese in assenza di proteinuria, che inoltre mostravano una ridotta percentuale di conversione in preeclampsia (16).

Recentemente la nostra attenzione si è focalizzata sulla capacità della L-Arginina di modificare la storia ostetrica delle donne affette da ipertensione cronica che, come è noto, rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di preeclampsia. A questo proposito sono state prese in esame 62 gravide affette da ipertensione preesistente alla gravidanza afferenti all'Ambulatorio di Patologia Ostetrica del Dipartimento Integrato Materno-Infantile dell'Università di Modena. Scopo dello studio è stato la valutazione della percentuale di conversione in preeclampsia, la quantità complessiva di farmaco antipertensivo utilizzato durante la gravidanza ed inoltre la valutazione dell'effetto della L-Arginina sulla pressione arteriosa misurato tramite Holter-24 ore.

Ciascuna gravida inclusa nello studio è stata sottoposta ad Holter pressorio-24 ore a 16-18 settimane gestazionali e successivamente randomizzata a ricevere L-Arginina per os alla dose di 4 g/die o a semplice osservazione indipendentemente dalla terapia antipertensiva in corso. Dopo 15 giorni e dopo due mesi dall'inizio della terapia è stato ripetuto l'Holter pressorio-24

ore per valutare l'effetto a breve e lungo termine della supplementazione con arginina.

L'analisi finale è stata eseguita su 56 donne, 26 nel gruppo L-Arg e 30 nel gruppo osservazione poiché 6 pazienti sono uscite dallo studio: 2 per mancata compliance e 4 per l'aggravarsi delle condizioni cliniche che hanno reso necessario l'espletamento urgente del parto. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi, L-Arg ed osservazione, per quello che riguarda età materna ( $34.8 \pm 4.2$  vs  $33.5 \pm 4$ ) ed indice di massa corporea (ICM) ( $30 \pm 6.7$  vs  $31.4 \pm 6.5$ ).

Considerando l'outcome materno-fetale è stato osservato come il gruppo trattato con L-Arginina presenti, rispetto al gruppo osservazione, un'epoca gestazionale al parto più avanzata ( $36.1 \pm 2.8$  vs  $36.9 \pm 3.7$ ), peso fetale maggiore ( $3048 \pm 741$  vs  $2933 \pm 950$ ) e minor ricorso al taglio cesareo ( $20.6\%$  vs  $27.6\%$ ). Inoltre il gruppo trattato con L-Arginina presentava una minor percentuale di parti al di sotto della 37ª settimana ( $26.5\%$  vs  $34.5\%$ ) e minor percentuale di neonati con peso inferiore a 2500 grammi ( $20.6\%$  vs  $24.1\%$ ).

Per quello che riguarda la valutazione dell'effetto sulla pressione arteriosa a breve termine, sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi nei valori pressori diastolici. Infatti, considerando l'Holter pressorio-24 ore all'inclusione e dopo 15 giorni di trattamento, si osserva come nel gruppo trattato con Arginina vi sia un effetto significativo sulla pressione diastolica ( $80.6 \pm 6.4$  vs  $78.3 \pm 8.2$ ,  $p < 0.04$ ) che invece non si osserva nel gruppo osservazione nel quale al contrario si assiste ad un aumento significativo dei valori pressori ( $78.2 \pm 12.3$  vs  $79.7 \pm 10.4$ ,  $p < 0.02$ ). Invece, appaiono sovrapponibili i valori sistolici che sono rispettivamente  $126.8 \pm 9.3$  vs  $127.5 \pm 7.2$  nel gruppo Arginina e  $128 \pm 14$  vs  $130.9 \pm 12$  nel gruppo osservazione. La comparazione degli effetti a lungo termine della L-Arginina sui valori pressori non ha dato risultati di rilievo con ogni probabilità per l'effetto confondente della terapia antipertensiva di base. A questo proposito si è infatti osservato come nel gruppo trattato l'aumento della terapia (considerato tale quando superiore del 30% della dose iniziale) si è reso necessario solo nel 33% dei casi rispetto al 66.7% del gruppo osservazione ( $p < 0.05$ ).

I risultati di questo studio mostrano come la supplementazione con L-arginina ad epoche precoci di gravidanza sia in grado di migliorare l'outcome materno-fetale nelle donne affette da ipertensione cronica riducendo le complicanze ostetriche e la quantità di farmaco antipertensivo utilizzato. Questo fatto riveste una grande importanza considerando i recenti dati riguardo ad un possibile effetto di tali farmaci sulla flussimetria utero-placentare e sulla crescita fetale.

L'utilizzo della L-Arginina nell'ipertensione in gra-

vidanza è supportato da una cospicua quantità di dati scientifici che hanno dimostrato il coinvolgimento dell'ossido di azoto nella patogenesi di tale disturbo. Pertanto, alla luce di questo concetto e degli incorag-

gianti risultati dello studio, riteniamo che la supplementazione con L-Arginina debba essere considerata come una reale possibilità terapeutica nelle donne affette da ipertensione cronica.

## Bibliografia

1. SMARASON AK, ALLMAN KG, YOUNG D, REDMAN CW. *Elevated levels of serum nitrate, a stable and product of Nitric Oxide, in women with preeclampsia.* Br J Obstet Gynecol 1997;104:538-43.
2. BUHIMISCHI I, YALLAMPALLI C, CHWALISZ K, GARFIELD RE. *Preeclampsia-like conditions produced by Nitric Oxide inhibition: Effects of L-Arginine, D-Arginine and steroid hormones.* Hum Reprod 1995; 10:2723-30.
3. MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS EA. *Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology.* Pharmacol Rev 1991;43:109-42.
4. HELMBRECHT GD, FARHAT MY, LOCHBAUM L, et al. *L-Arginine reverses the adverse pregnancy changes induced by Nitric Oxide synthase inhibition in the rat.* Am J Obstet Gynecol 1996;175:800-5.
5. THALER I, AMIT A, JAKOBI P, ELDOR J. *The effect of Iso-sorbide Dinitrate on uterine artery and umbilical artery flow velocity waveforms at mid-pregnancy.* Obstet Gynecol 1996;88:838-43.
6. NERI I, VALENSISE H, FACCHINETTI F, MENGHINI S, ROMANINI C, VOLPE A. *24-hour ambulatory blood pressure monitoring: a comparison between transdermal glyceryl-trinitrate and oral nifedipine.* Hypert Preg 1999;18:107-13.
7. RAMSAY B, DE BELDER A, CAMPBELL S, MONCADA S, MARTINS JF. *A Nitric Oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal early pregnancy and in women at high risk of preeclampsia.* Eur J Clin Invest 1994;24:75-8.
8. MYATT L, ROSENFELD RB, EISAL BROCKMAN DE, GREER I, LYALL F. *Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrate formation and action.* Hypert 1996;28:488-93.
9. DAVIDGE ST. *Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia.* Semin Reprod Endocrinol; 1998; 16:65-73.
10. NERI I, MAZZA V, GALASSI MC, VOLPE A, FACCHINETTI F. *Effects of L-Arginine on utero-placental circulation in growth-retarded fetuses.* Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75: 208-12.
11. SIEROSZEWSKI P, SUZIN J, KAROWICZ-BILINSKA A. *Ultrasound evaluation of the intrauterine growth retardation therapy with NO donor (L-arginine).* Ginekol Pol. 2004;75:913-8.
12. FACCHINETTI F, LONGO M, PICCININI F, NERI I, VOLPE A. *L-Arginine infusion reduces blood pressure in preeclamptic women through Nitric Oxide release.* J Soc Gynecol Invest 1999; 6:207-7.
13. CERMIGNANI M, VALDES G, ROMANIK MC, REYES MS. *Evidence supporting a beneficial role for long-term L-Arginine supplementation in High risk pregnancies.* Hypert. 2004;43: 47-51.
14. RYTLEWSKI K, OLSZANECKI R, KORBUT R, ZDEB-SKI Z. *Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia.* Eur J Clin Invest 2005;35:32-37.
15. STAFF AC, BERGE L, LORENTZEN B, MIKKELSEN B, HENRIKSEN T. *Dietary supplementation with L-arginine or placebo in women with pre-eclampsia.* Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:103-107.
16. FACCHINETTI F, SAADE GR, NERI I, PIZZI C, LONGO M, VOLPE A. *L-Arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study.* Hypert Preg 2007; 26:121-130.