

Un caso clinico di un delicato equilibrio: sindrome di Gitelman e diabete gestazionale

Nefrologo in Corsia

Mauro Pezzotta¹, Roberta Magri², Valentina Stagnati², Annalisa Feliciani¹, Luciano A. Pedrini¹

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Nephrocare S.p.A, c/o Ospedale Bolognini di Seriate, ASST Bergamo Est, Italia

2 U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Bolognini di Seriate, ASST Bergamo Est, Italia



Mauro Pezzotta

Corrispondenza a:

Mauro Pezzotta
U.O. Nefrologia e Dialisi
NephroCare S.p.A. – ASST Bergamo Est
Via Paderno 21
24068 Seriate (Bg), Italia
Tel: +39 035 3063525
E-mail: mauro.pezzotta@gmail.com

ABSTRACT

La sindrome di Gitelman (GS) è una malattia rara autosomica recessiva caratterizzata da ipopotassiemia, ipomagnesiemia, alcalosi metabolica, ipocalcuria e iperaldosteronismo secondario. L'impatto della GS nelle pazienti gravide non è ancora ben chiaro, nonostante diversi casi clinici siano stati descritti in letteratura. In particolare, non vi sono dati sullo sviluppo di diabete gestazionale. In letteratura è stato recentemente descritto un alterato metabolismo del glucosio e della sensibilità dell'insulina nei pazienti affetti da GS. Riportiamo il caso clinico di una giovane donna affetta da GS che ha intrapreso la gravidanza e ha sviluppato diabete gestazionale. La nostra esperienza sembra ridimensionare il rischio materno-fetale in pazienti affette da GS, pur confermando la necessità di un monitoraggio assiduo dell'assetto ionico soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, e suggerisce l'utilità di un regime alimentare a basso contenuto glucidico al fine di prevenire l'insorgenza di diabete gestazionale, condizione sicuramente gravata da complicanze più temibili. Va inoltre ricordato come eventuali farmaci usati per mantenere l'omeostasi ionica debbano essere di comprovata sicurezza materno-fetale.

PAROLE CHIAVE: Sindrome di Gitelman, Diabete Gestazionale, Ipokaliemia, Iperaldosteronimo, malattia rara

Introduzione

La sindrome di Gitelman (GS) è una malattia rara (prevalenza di circa 1/40000), autosomica recessiva descritta per la prima volta da Gitelman et al. nel 1966 [1–2]. È caratterizzata da ipokaliemia, alcalosi metabolica, ipomagnesiemia e ipocalciuria e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone associata a normo/ipotensione arteriosa. È il risultato di una o più mutazioni, condizionanti diversi fenotipi, a carico del gene SLC12A3 sul cromosoma 16, che codifica per il co-trasportatore tiazido-sensibile del sodio-cloro presente nel tubulo contorto distale [3]. Recentemente, nei soggetti affetti da GS, è stato descritto un alterato metabolismo del glucosio e della sensibilità all'insulina e una relazione tra livelli ematici di glucosio, potassiemia e potassiuria [4–5]. L'impatto di tale malattia sull'adattamento fisiologico dell'organismo in gravidanza non è ancora ben chiaro, nonostante siano riportati diversi casi clinici in letteratura ed in particolar modo sono scarsi i dati relativi allo sviluppo di diabete gestazionale nelle pazienti affette da GS.

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di AC, di 32 anni, affetta da GS, giunta alla nostra osservazione prima della seconda gravidanza. Non erano disponibili dati relativi alla prima gravidanza, perché era stata seguita in altro centro. Nel periodo antecedente la gravidanza la paziente, in terapia con KCl 600 mg 3cpX2/die, magnesio pidolato 2.25 gX2/die, spironolattone 100Mg/die, manteneva una potassiemia media intorno a 3 mEq/L. Con nota familiarità per diabete mellito tipo II, la paziente era risultata normoglicemica a controlli occasionali prima della gravidanza e non presentava altri fattori di rischio per diabete (normopeso, regolare attività fisica). La gravidanza è stata programmata sospendendo anticipatamente la terapia con Spironolattone per i possibili effetti antiandrogenici [6] e aumentando la dose di potassio per os e la frequenza dei controlli ematochimici. Per tutta la durata della gravidanza sono stati monitorati in modo costante i livelli plasmatici di K⁺, Mg⁺, e urinari di K⁺, oltre ai controlli di routine previsti nel periodo gestazionale. Durante la gravidanza il valore medio di K⁺ è stato pari a 2.8 mEq/L con livelli più bassi nel primo quadrimestre (~ 2.5 mEq/L) associati alla comparsa di segni e sintomi clinici quali astenia, debolezza muscolare, nausea e vomito che, in aggiunta alla terapia orale, hanno reso necessario le infusioni endovenose. La potassiemia è incrementata nell'ultimo trimestre di gravidanza raggiungendo i valori massimi poco prima del parto. I livelli plasmatici di Mg sono stati costantemente al disotto dei limiti (0.6 mg/dL), nonostante la supplementazione per os ed ev. (Fig. 1). La potassiuria si è confermata elevata, come previsto. Al sesto mese di gravidanza, la paziente, ha mostrato valori patologici della curva da carico di glucosio. Posta diagnosi di diabete gestazionale intorno alla 24esima settimana, con curva da carico di glucosio che era stata eseguita per una glicemia basale superiore a 92 mg/dl (98 mg/dl), è stata avviata una dieta specifica che ha permesso un buon controllo glicemico. La glicemia media basale si è mantenuta al di sotto dei 97 mg/dl. Il valore massimo di emoglobina glicata raggiunto durante il periodo di gestazione è stato di 32 mmol/mol. La gravidanza ha avuto un decorso regolare, con un normale accrescimento fetale. Il parto è stato espletato per via vaginale alla 39.2 settimana con anestesia epidurale. Il neonato, sano, di sesso maschile, peso 3.1 Kg, presentava un indice di Apgar di 9 dopo il primo minuto e di 10 dopo 10 minuti. Immediatamente dopo il parto i valori di potassiemia sono diminuiti in modo drastico imponendo l'osservazione della puerpera e l'infusione ev di supplementi di K⁺ e Mg⁺. È stata immediatamente ripresa la terapia con spironolattone e, per il possibile passaggio del farmaco nel latte materno, il bambino è stato allattato artificialmente. Nei 6 mesi dopo il parto si è documentato il progressivo incremento della potassiemia fino alla normalizzazione con la sola terapia per os.

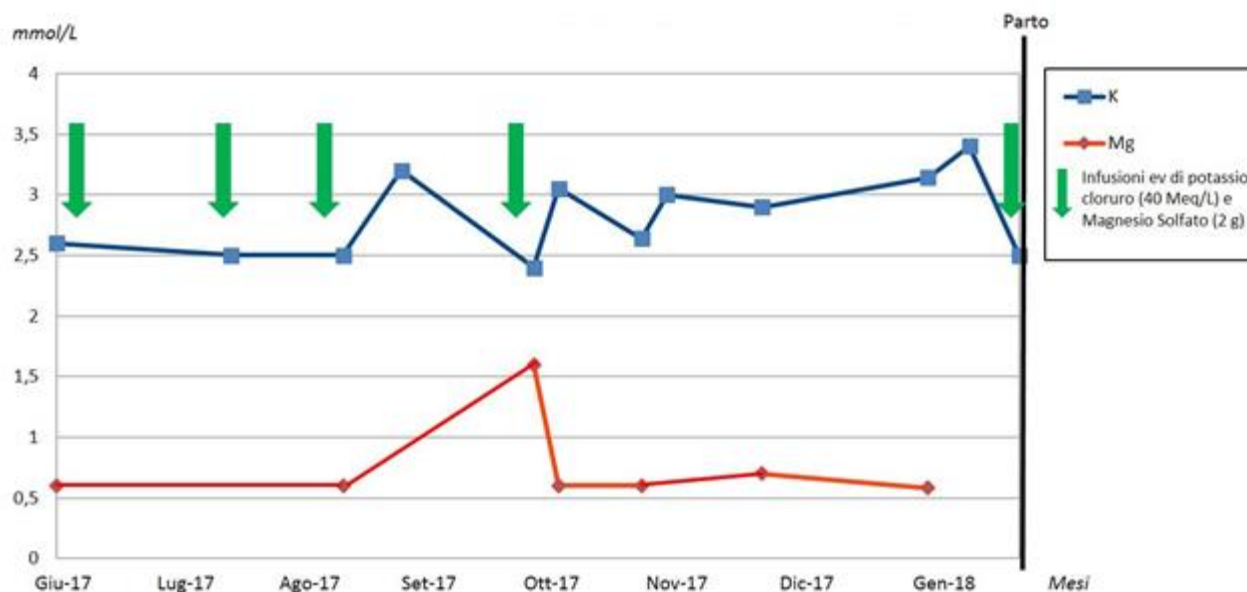


Figura 1: Andamento di potassiemia e magnesiemia

Discussione

L'omeostasi degli elettroliti in gravidanza è il risultato di un complesso bilanciamento tra fattori natriuretici e anti-natriuretici. I principali protagonisti sono: l'aumento della frazione di filtrazione glomerulare (GFR), il peptide natriuretico atriale (ANP), l'aldosterone, il progesterone e il deossicorticosterone. Nei primi mesi della gravidanza è descritto un aumento significativo della natriuresi, dovuto in parte all'incremento del GFR con aumento della frazione di filtrazione del sodio (Na), e l'incremento del ANP che è significativo nelle prime 12 settimane di gestazione [7–8]. Questi fenomeni sono contrastati dall'azione anti-natriuretica dell'aldosterone (per attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone) e del deossicorticosterone (idrossilazione extra-surrenalica del progesterone) che raggiungono i loro massimi livelli già nel primo trimestre di gravidanza. Il risultato di questo bilancio è una espansione del volume ed un aumento del sodio corporeo totale con aumento della perdita urinaria di potassio [8]. Quest'ultima viene contrastata dall'aumento del progesterone che, per competizione inibitoria sul recettore tubulare dei mineralcorticoidi, aumenta la natriuresi e contrasta l'azione kaliuretica dell'aldosterone [8–9–10]. I livelli ematici di progesterone aumentano progressivamente sino a raggiungere il proprio picco massimo 4 settimane prima del parto [8–10]. Questo spiegherebbe l'osservazione in letteratura di un abbassamento della potassiemia di solo 0.2-0.3 mmol/L nel primo trimestre di gravidanza con stabilizzazione nei mesi successivi [8–11].

Nei casi di GS in gravidanza questo meccanismo risulta insufficiente per compensare le perdite renali di K⁺, a cui si associano le possibili perdite nei primi mesi secondarie alla nausea e al vomito e un progressivo incremento di fabbisogno di K⁺ da parte del feto [11–12]. Nella Tabella 1 riportiamo un riassunto schematico dei casi descritti in letteratura di GS e gravidanza (Tabella 1) [16].

Nel nostro caso abbiamo documentato livelli plasmatici di K⁺ più bassi e più clinicamente significativi nel primo trimestre di gravidanza, rimasti al di sotto dei limiti di norma, nonostante le

infusioni di KCl, che hanno tuttavia ottenuto benefici sulla sintomatologia soggettiva. Nel secondo del terzo trimestre i valori medi di K⁺ si sono stabilizzati su valori lievemente più elevati senza necessità di infusioni ev, raggiungendo il picco poche settimane prima del parto. La letteratura scientifica evidenzia come bassi livelli plasmatici di K⁺ possano condizionare un maggior rischio di mortalità e morbilità fetale, in particolare oligoidroamnios [6], nonché di aritmie nella madre. Nel nostro caso, nonostante la difficoltà a normalizzare i livelli di potassiemia, non sono state osservate complicanze o alterazioni nella crescita fetale. Anche nella letteratura viene riportata la difficoltà alla normalizzazione dei livelli plasmatici degli elettroliti, tuttavia non vengono riportate complicanze maggiori a carico del feto e delle gestanti, la più frequente risulta essere l'oligoidroamnios (Tabella 1) [16].

Tipicamente i pazienti con GS presentano ridotti livelli plasmatici di Mg per aumentata perdita urinaria [1–2]. Il metabolismo di Mg e K⁺ è strettamente correlato: ove vi sia carenza di entrambi la sola supplementazione di K⁺ può non essere sufficiente a correggere l'ipokaliemia se non viene corretta l'ipomagnesiemia [13]. Anche nel nostro caso la somministrazione di Mg ev ha ottenuto il solo miglioramento dei sintomi, ma non la correzione dei livelli ematici che sono rimasti bassi per tutta la gravidanza. Dalla letteratura non emerge che la carenza di Mg in gravidanza possa condizionare un aumento della mortalità e morbilità neonatale, nonostante ciò sia stato descritto in modelli animali [12–14].

I dati riportati sembrano quindi suggerire che la normalizzazione dei livelli di K e Mg plasmatico non sia condizione essenziale per un favorevole outcome fetale ed ostetrico nelle pazienti affette da GS [11–12–14]. Tuttavia, riteniamo che la supplementazione di K⁺ e Mg⁺ per os nei pazienti con GS sia necessaria e vada verosimilmente aumentata. In particolar modo, le infusioni ev di potassio e magnesio dovrebbero essere guidate più dalla clinica e dalla presenza di sintomatologia, molto probabili nel primo trimestre gestazionale, che dai singoli valori ematici, che tuttavia riteniamo utile monitorare in modo frequente [7–15–16].

Il controllo della potassiemia ha un impatto sul metabolismo glucidico. Fisiologicamente il controllo della glicemia in gravidanza è mantenuto grazie ad un aumentato rilascio di insulina da parte del pancreas per compensare l'aumentata resistenza indotta dagli ormoni placentari tipicamente rilasciati durante la gravidanza [19]. La secrezione dell'insulina da parte delle B-cellule pancreatiche è dipendente da canali K-dipendenti sulla superficie cellulare e dal calcio. L'ipokaliemia sembra indurre una chiusura precoce di tali canali che come conseguenza avrebbe un ridotto picco insulinico [20]. I pazienti affetti da GS presentano quindi un'alterata secrezione di insulina pur mantenendo una sensibilità dell'insulina simile ai controlli sani. Il picco di insulina è più basso e più tardivo rispetto ai controlli sani, determinando valori di glicemia alterati dopo carico di glucosio orale [20].

Il diabete gestazionale aumenta la morbilità e la mortalità materne e fetali. I neonati sono a rischio di distress respiratorio, ipoglicemia, ipocalcemia, iperbilirubinemia, policitemia e iperviscosità. Nella maggioranza dei casi tale condizione insorge nel secondo trimestre; l'incidenza è variabile e differente nelle diverse popolazioni ed in base ai criteri utilizzati [18–19]. Lo scarso controllo del diabete nella gravidanza comporta un maggiore rischio di macrosomia fetale, ipertensione, preeclampsia, aborto spontaneo e distocia di spalla [19].

La nostra paziente intorno al sesto mese di gravidanza ha sviluppato il diabete gestazionale. Non abbiamo dosato i livelli plasmatici di insulina, ma tuttavia ipotizziamo che le alterazioni elettrolitiche abbiano avuto un ruolo prioritario rispetto a pazienti non affetti da GS. La sola dieta, riducendo il carico orale di glucosio, è stata sufficiente a controllare i valori glicemici post-prandiali, tipici di questa condizione, e non si sono osservate complicanze materno-fetali; ciò a conferma

dell'ipotesi che non si modifica la sensibilità dell'insulina ma si riduce il picco di secrezione [20]. In letteratura vi è la descrizione di un solo caso di GS, gravidanza e diabete gestazionale [16], tuttavia non vi sono dati sufficienti per fare un confronto.

Circa l'impiego di farmaci attivi sull'asse mineral-corticoide del potassio va detto che la sicurezza in gravidanza dello spironolattone non è mai stata documentata poiché, attraversando la placenta, potrebbe avere un impatto sul feto maschile con rischio di femminizzazione per effetto anti-androgenico in particolare nel primo trimestre [6–17]. In letteratura sono state riportate gravidanze in pazienti affette da sindrome di Bartter o sindrome di Gitelman [12] con impiego di spironolattone dopo la 12esima settimana senza alcuna femminizzazione del neonato maschio; in due casi è stato descritto oligoidroamnios [6]. L'antialdosteronico eplerenone, privo di effetti anti-androgenici, ha un profilo di sicurezza maggiore rispetto allo spironolattone (FDA-classe B) [6–16]. L'amiloride è un'alternativa affidabile [16]. Gli ACEi vanno evitati per il noto effetto teratogeno. I FANS (es. indometacina) sono stati occasionalmente utilizzati in gravidanza in pazienti con Sindrome di Bartter in cui è presente un aumento ematico di prostaglandine, condizione non dimostrata nella GS [16].

Conclusioni

La nostra esperienza, limitata ma supportata dai dati in letteratura, suggerisce un ridimensionamento del rischio materno-fetale nelle pazienti con GS che decidono di intraprendere una gravidanza. Riteniamo che la supplementazione di K⁺ e Mg⁺ per os nei pazienti con GS sia necessaria e vada verosimilmente aumentata in gravidanza, sebbene la completa normalizzazione dei livelli plasmatici di tali elementi non sia essenziale per un favorevole decorso della gravidanza. Anche la clinica deve guidare le modifiche posologiche dei supplementi e l'eventuale necessità delle infusioni ev, al fine di evitare una eccessiva medicalizzazione della gravidanza e ottimizzare le terapie e le risorse. Particolare attenzione va posta nel primo e anche nel secondo trimestre di gravidanza, con una maggior frequenza dei controlli sull'assetto elettrolitico e dei sintomi clinici; essi appaiono infatti i più delicati e dove diversi fattori possono concorrere a rompere l'equilibrio idro-elettrolitico già precario. L'insufficienza dei dati in letteratura ed il basso rischio di complicanze che corrono le pazienti gravide con GS suggeriscono di evitare l'utilizzo di spironolattone in gravidanza e che, nei casi in cui sia necessario, la scelta debba ricadere sull'eplerenone. Potrebbe essere utile programmare la gravidanza, quando possibile, per permettere la sospensione dello spironolattone almeno nel primo trimestre. Infine, l'alterato metabolismo glucidico nei pazienti con GS dovrebbe ragionevolmente consigliare una dieta a basso contenuto glucidico anche nei casi in cui non vi sia un riscontro di valori glicemici alterati.

BIBLIOGRAFIA

1. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966; 79:221-235.
2. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E et al. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update. *Endocrine* 2012 Feb; 41(1):53-7. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9556-0>
3. Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, et al. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. *Nephron Physiol* 2004; 96(3):65-78. <https://doi.org/10.1159/000076752>
4. Ren H, Qin L, Wang W, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman Syndrome. *Am J Nephrol* 2013; 37(2):152-157. <https://doi.org/10.1159/000346708>
5. Yuan T, Jiang L, Chen C, et al. Glucose Tolerance and insulin responsiveness in Gitelman Syndrome patients. *Endocr Connect* 2017 May; 6(4):243-252. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0014>
6. Riester A., Reincke M. Progress in primary aldosteronism: Mineralocorticoid receptor antagonist and management of primary aldosteronism, in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2015 Jan; 172(1):R23-30. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0444>
7. Basu a, Dillon RDS, Taylor R et al. Is normalisation of serum potassium and magnesium always necessary in Gitelman Syndrome for a successful obstetric outcome? *BJOG* 2004 Jun; 111(6):630-634. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00148.x>
8. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric Nephrology: renal Hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Dec; 7(12):2073-2080. <https://doi.org/10.2215/CJN.00470112>
9. Elabida B, Edwards A, Salhi A, et al. Chronic potassium depletion increase adrenal progesterone production that is necessary for efficient renal retention of potassium. *Kidney Int* 2011 Aug; 80(3):256-262. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.15>
10. Wingo CS, Greenle MM. Progesterone: non just a sex hormone anymore? *Kidney Int* 2011 Aug; 80(3):231-233. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.131>
11. De Haan J, Geers T, Berghout A. Gitelman Syndrome in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 Oct; 103(1):69-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.05.007>
12. De arriba G, Sanchez-Heras M, Basterrechea MA. Gitelman Syndrome during pregnancy: a therapeutic challenge. *Arch Gynecol Obstet* 2009 Nov; 280(5):807-809. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-0994-3>
13. Hunag CL, Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 Oct; 18(10):2649-2652. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070792>
14. Almonte RA, Health DL, Whitehall J, et al. Gestational magnesium deficiency is deleterious to fetal outcome. *Biol Neonate* 1999 Jul; 76(1):26-32. <https://doi.org/10.1159/000014128>
15. Kwan TK, Falk MC. Second Pregnancy outcome in a patient with Gitelman Syndrome without the use of parental electrolyte supplementation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011 Feb; 51(1):94-95. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01248.x>
16. Moustakakis MN, Bockorny M. Gitelman Syndrome and pregnancy. *Clin Kidney J* 2012 Dec; 5(6):552-555. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs126>
17. Shah A. Ambiguous genitalia in a newborn with spironolactone exposure. Abstract. 93rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston 2011-06.
18. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2012 Oct; (210):1-327.
19. Tieu J1, McPhee AJ, Crowther CA, et al. Screening for gestational Diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Aug 3; 8:CD007222. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007222.pub4>
20. Yuan T1, Jiang L, Chen C, et al. Glucose tolerance and insulin responsiveness in Gitelman syndrome patients. *Endocr Connect* 2017 May; 6(4):243-252. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0014>

Autori	Età alla diagnosi (GS)	N° Gravidanze		Sintomi	Complicanze gestazionali	Tipo di parto	Neonato Sesso (M- F) Peso (g)	Sett. parto	K Medio (mmol/L)	Mg Medio	Trattamento
		Età alle Gravidanze									
1996 Jones JM et al	35 aa 1° trimestre di Gravidanza	1	35	Convulsioni	Oligoidroamnios	Vaginale indotto	M Sano 2509 g	37 Sett	3,2	1.3 mEq/L	Supplem. OS di K e Mg
		2	37	Asintomatica	Oligoidroamnios	Vaginale indotto	F Sana 2410 g	36 Sett	Non disp.	N/A	Supplem. OS di K e Mg
2004 Basu A et al.	17 aa Prima della gravidanza	1	24	Asintomatica sino al 3° trimestre Dal 3° trimestre astenia	Nessuna	Vaginale	M Sano 2620 g	35 Sett	2,3-2,8	0.53-0.58 mmol/L	Supplem. OS di K e Mg
		2	25	Asintomatica	Nessuna	Vaginale	F Sana 2910 g	38 Sett	3,1	0.56 mmol/L	Supplem. OS di K e Mg
		3	27	Asintomatica	Nessuna	Vaginale	F Sana 3480 g	38 Sett	Non disp.	Non disp.	Non Disp.
2005 Talaulikar GS et al.	20 aa Prima della gravidanza	1	22	Astenia e crampi.	Nessuna	Vaginale	Neonato Sano	Non Disp.	2,3-3,4	04-0,7 mmol/L	Supplem. OS di K e Mg 3 Osped. con infusioni ev
2006 Srinivas SK et al.	17 aa 2° trimestre di Gravidanza	1	17	Nausea, vomito, debolezza muscoli prossimali. Fibrillazione ventricolare con arresto e convulsioni. ECG QTc allungato.	Nessuna	Vaginale indotto	F Sana 3250 g	41 Sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg
2008 De Haan J et al.	Non disponibile Prima della gravidanza	1	24	Asintomatica	Oligoidroamnios e placenta previa	Cesareo	F Sana 3970 g	38 Sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. EV di K e Mg
		2	27	Fatica Debolezza muscolare	Nessuna	Cesareo	M Sano 3845 g	38 Sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg
2009 De Arriba G et al	18 aa Prima della gravidanza	1	36	Parestesie agli arti, crampi e mialgie	Oligoidroamnios	Cesareo	Neonato Sano 3000 g	Non Disp.	2,4-2,8	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg + spironolattone
2010 Daskalakis G et al	20 aa 1° trimestre di gravidanza	1	20	Stanchezza Debolezza muscolare, riduzione della	Oligoidroamnios	Cesareo podalica	F Sana 3350 g	39 Sett	3	0,68 mmol/L	Supplem. OS di K e Mg

				forza muscolare arti inferiori.							
2010 McCarthy F et al	32 aa 1° trimestre di gravidanza	1	32	Ipotensione posturale Debolezza muscolare	Oligoidroamnios	Cesareo	F Sana 2490 g	38 Sett	2,6-3,3	0,47-0,66 mmol/L	Supplem. OS di K e Mg. Alla 38 Sett infusioni ev
2011 Raffi et al.	22 aa Prima della gravidanza	1	27	Non Disp.	Diabete Gestazionale (macrosomia)	Cesareo	M 3080 g	Non Disp.	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg + amiloride (1° trimestre) 1 Osped. con infusioni ev.
2011 Morton A et al.	21aa Prima della gravidanza	1	Non disp.	Asintomatico	Nessuna	Vaginale	F Sana 3630 g	39 Sett	2,6-2,9	Non disp.	Eplerenone
2010 Kwan et al.		2	30	Nessuna descrizione	Diabete Gestazionale	Cesareo	Non Disp.	39 Sett	Non disp.	Non disp.	Non Disp
2010 S. Shanbag et al.	37 aa 1° trimestre di gravidanza	1	37	Crampi Debolezza muscolare	Nessuna	Cesareo	Non Disp.	Non Disp.	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg
2011 Mascetti L et al.	Non disp.	1	27		Nessuna	Non disp.	M Sano 4080 g	40 Sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS solo di K + amiloride
		1	32		Nessuna	Non disp.	F Sana 3380 g	38 Sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg + amiloride
		1	28	Debolezza muscolare Convulsioni tetaniche	Nessuna	Non disp.	F Sana 2420 g	37 Sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg + amiloride
		1	33		Nessuna	Non disp.	M Sano 2810 g	41 sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg + amiloride
		1	33		Nessuna	Non disp.	M Sano 2640 g	38 sett	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg + amiloride
2011 Calo LA et al.	Prima della gravidanza	2	39	Nausea e vomito alternate a periodi di asintomaticità	Nessuna	Non disp.	F Sana 2900 g	termine	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg
		1	24		Nessuna	Non disp.	F Sana 3125 g	termine	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg
					Nessuna	Non disp.	F Sana 3400 g	termine	Non disp.	Non disp.	Supplem. OS di K e Mg

Tabella 1: Modificata da: Moustakis et al, Clin Kidney J; 2012; 5:553-554 [16]