

L'ADATTAMENTO MATERNO E LA PLACENTAZIONE

I. CETIN, G. PARDI

Clinica Ostetrica Ginecologica, Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, Polo Didattico
"San Paolo",
Università di Milano

- Testo articolo
- Immagini
- Bibliografia

Il processo di acquisizione di nuovi dati e di nuove tecnologie, ha portato con una velocità e dei tempi strettissimi a rivoluzionare negli ultimi anni il concetto della fisiopatologia della maggior parte degli eventi gravidici.

Mentre fino ad alcuni decenni fa, semplicisticamente sino all'introduzione dell'ecografia in ostetricia, la maggior parte degli eventi venivano correlati al parto, unico e primo momento in cui avveniva la "scoperta" del neonato, l'ecografia ha consentito di rivoluzionare questo concetto e di consentire una conoscenza del nascituro già molto prima della sua nascita. Questo evento ha modificato non solo le possibilità diagnostiche, ma ha anche cambiato radicalmente l'adattamento materno (ed in questo caso anche paterno) psicologico alla presenza di un feto, che non è percepito solo attraverso i movimenti, ma anche visto e quindi reso più concretamente presente.

L'aumento delle conoscenze relative allo sviluppo del feto e della placenta ha anche consentito di acquisire nuove conoscenze e sviluppare modelli fisiopatologici relativi alla relazione tra interfaccia materna e fetale nelle prime fasi della gravidanza.

Placentazione

La placentazione ha inizio quando la blastocisti entra in contatto con l'epitelio che riveste la cavità uterina, portando ad una serie di eventi noti come impianto. Essenzialmente questo processo è rappresentato dal contatto tra cellule del trofoblasto che aderiscono ai tessuti materni e presenta differenze nelle diverse specie, da un contatto superficiale come quello che avviene negli ungulati fino ad una penetrazione profonda come è il caso della specie umana. In quest'ultimo caso, l'endometrio viene trasformato durante la gravidanza in un tessuto altamente specializzato, la decidua.

Il periodo "finestra"

L'ipotesi dell'esistenza di una fase materna di recettività endometriale all'impianto (*window hypothesis*) era già stata postulata negli anni '50 da Psychoyos (1) nel ratto e da McLaren e Michie (2) nel topo. Nell'uomo la conoscenza dei meccanismi di adesione cellulare è aumentata enormemente negli ultimi anni e questo ha portato allo studio dei fenomeni molecolari alla base dei fenomeni dell'adesione e successivamente della penetrazione interstiziale dell'embrione. Dati ottenuti in condizioni di riproduzione assistita e di *embryo-transfer* indicano che la "finestra" è di circa 4 giorni nella donna, nei giorni 20-24 del ciclo, o 7-11 giorni dopo il picco del LH, che precede l'ovulazione di circa 36 ore (3).

Fase di adesione

Diversi studi hanno evidenziato come durante la fase di adesione vi sia la progressiva espressione di molecole di adesione, cosiddette integrine, da parte della superficie cellulare endometriale. La differenziazione dell'epitelio varia sia in relazione alla sede, fundica, centrale ed istmica, che tra regioni superficiali, mediali e basali dell'epitelio ghiandolare e tra epitelio ghiandolare ed epitelio luminale (4)

.Questa espressione è probabilmente regolata dall'aumento degli steroidi di origine materna. I recettori endometriali interagiscono con i rispettivi ligandi espressi sulla superficie del trofotoderma della blastocisti. In questa fase è stata dimostrata anche la presenza a livello endometriale di fattori inibenti l'interazione cellula-cellula, come il fattore mucinico MUC1. Il probabile ruolo di questi fattori è quello di regolare l'impianto, forse come un meccanismo di selezione di embrioni anomali. Questa ipotesi sembra supportata dall'osservazione che in gravidanze umane associate a poliabortività vi è un'inadeguata differenziazione di questi fattori endometriali, consentendo l'impianto di embrioni non adatti al proseguimento della gravidanza (5).

Una conseguenza importante è che un ambiente materno "anormale" può consentire lo sviluppo di embrioni intrinsecamente anomali, che possono essere associati anche ad una placentazione anomala. Negli aborti spontanei è stato osservato un difetto della migrazione intra-vascolare da parte del trofoblasto (6) e questa alterazione potrebbe, se la gravidanza prosegue, rappresentare una causa di patologia fetale e placentare più tardiva.

Diversi tipi di integrine vengono espressi anche da parte della superficie cellulare dell'embrione nella fase pre-impianto. Queste molecole di adesione mediano l'interazione con i ligandi extracellulari: Aplin (4) ha ipotizzato che il meccanismo di adesione coinvolga l'interposizione di ligandi a ponte (Fig. 1) tra il trofotoderma e l'epitelio uterino. Tra i ligandi, osteopontina, laminina, fibronectina sono espressi nell'epitelio uterino e promuovono l'adesione mediata da integrine.

Le cellule ghiandolari endometriali producono anche diversi tipi di citochine, una famiglia di molecole che sono in grado di regolare crescita e differenziazione cellulare agendo a livello autocrino o paracrino. È stata dimostrata di recente la produzione di citochine, in particolare interleuchina (IL) e *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF), e l'espressione dei loro recettori da parte di cellule ghiandolari endometriali, con un aumento significativo durante la fase luteinica media.

L'assenza di LIF in topi resi geneticamente incapaci di esprimere questa citochina è stata associata ad incapacità di impianto della blastocisti (7) probabilmente tramite un effetto sulla differenziazione cellulare del trofoblasto ed anche per la capacità di questa citochina di produrre proteasi indispensabili per la penetrazione nell'endometrio (8).

Decidualizzazione

Oltre alle reazioni epiteliali, anche lo stroma extracellulare (matrice extracellulare: ECM) subisce una notevole serie di alterazioni della sua struttura, note come decidualizzazione. Questo processo avviene se l'utero riceve un adeguato supporto ormonale con un'adeguata sequenza di estrogeni e progesterone, ed è indipendente dall'influenza dell'embrione. Le cellule stromali si differenziano da fibroblasti in grosse cellule deciduali, qualche volta binucleate (9) ed aumentano proporzionalmente i macrofagi ed i linfociti. L'architettura della matrice stromale viene profondamente modificata, a partire dalla metà della fase secretiva, con la presenza di edema, differenziazione delle arteriole spirali e comparsa di cellule deciduali perivascolari e subluminari.

La caratterizzazione molecolare di queste modificazioni istologiche è di notevole interesse perché l'interazione tra trofoblasto e parte stromale ed endoteliale dell'endometrio è fondamentale per la placentazione. È chiara quindi l'importanza dell'adesione e della migrazione nella matrice extracellulare materna. La blastocisti esprime durante la fase dell'impianto un repertorio di integrine che interagiscono con i ligandi presenti nella decidua e che comprendono fibronectina, fibrina, laminina, vibronectina e collagene (4). Il ruolo dell'interazione tra integrine e proteine della matrice (ligandi) è non solo quello di agire come "colla", ma principalmente quello di trasdurre i segnali all'interno di una cellula tramite il suo recettore (integrine), fornendo un meccanismo cellulare per rispondere ai segnali provenienti dall'ambiente esterno. Questo meccanismo potrebbe essere quindi il modo utilizzato dalla decidua per controllare il comportamento delle cellule del trofoblasto durante la fase di invasione. Infatti la decidualizzazione è un processo unico di quelle specie con una placentazione invasiva emochoriale.

La preparazione della decidua ed il mantenimento della gravidanza dopo l'impianto avvengono in presenza di estrogeni e progesterone e quindi anche in presenza di recettori per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PR). Questi sono stati identificati sia nell'endometrio ghiandolare che nello stroma endometriale; mentre l'espressione del recettore ER aumenta fino al momento dell'ovulazione e poi diminuisce gradualmente, il recettore PR aumenta durante la fase proliferativa e nella fase secretiva iniziale, poi diminuisce l'espressione nell'epitelio ghiandolare, mentre si mantiene elevata nello stroma. Inoltre l'espressione di questo recettore è stata dimostrata anche nell'endotelio delle arteriole spirali (10).

Lo spazio intervilloso della placenta è bagnato da sangue che origina dalle arterie spirali decidualizzate. Le arterie spirali sono ramificazioni radiali delle arterie arcuate uterine, che subiscono modificazioni durante il ciclo mestruale con allungamento, ispessimento e *coiling*, probabilmente sotto lo stimolo di fattori angiogenetici come il VEGF, PGF e IGF-I.

Fase di invasione

Prima di aderire alla parete uterina, la superficie esterna della blastocisti consiste di un unico tipo di cellule trofoblastiche, il citotrofoblasto (Fig. 2).

Dopo che la blastocisti ha penetrato l'epitelio uterino, va incontro ad una fase di rapida espansione cellulare. Si formano due strati cellulari di cui il più esterno mostra la perdita della separazione cellulare ed è trasformato nel sinciziotrofoblasto. Il continuo aumento del suo spessore è associato alla comparsa di vacuoli confluenti intrasinciziali e di trabecole, che vengono progressivamente invase da cellule del citotrofoblasto, con una considerevole crescita longitudinale delle trabecole. Questo processo porta allo sviluppo dei villi placentari primari. Alla periferia dei villi si trovano le colonne cellulari del trofoblasto che infiltrano il tessuto interstiziale ed i vasi materni già dal 12° giorno dopo il concepimento. Il sangue materno che viene liberato dai vasi erosi penetra nel sistema lacunare e stabilisce le prime fasi della circolazione materna placentare. Successivamente, cellule mesenchimali del disco embrionale diffondono lungo la parte interna del trofoblasto a formare il mesenchima extraembrionario e da questo momento il piatto choriale (villi secondari) consiste di tre strati: il mesenchima che rappresenterà il futuro tessuto connettivo, uno strato intermedio discontinuo di citotrofoblasto e il sinciziotrofoblasto a contatto con lo spazio intervilloso. Questi segmenti sono chiamati colonne cellulari e la loro crescita longitudinale è principalmente dovuta alle proprietà invasive delle cellule del citotrofoblasto. Alcune di queste cellule migrano attraverso il trofoblasto ed invadono profondamente l'endometrio formando un tutt'uno con le componenti tissutali materne, la cosiddetta zona giunzionale.

I primi capillari fetali si differenziano dalle cellule mesenchimali, fino a formare villi vascolarizzati, i villi terziari. Le prime cellule emangiogenetiche sono formate dalle stesse cellule mesenchimali che iniziano la formazione dei capillari all'interno dei villi.

Dal momento in cui si forma la circolazione fetale intraplacentare, il sangue fetale e il sangue materno nello spazio intervilloso arrivano a stretto contatto, ma sono sempre separati dalla barriera placentare che è rappresentata da: 1) uno strato continuo di sinciziotrofoblasto che ricopre i villi e delimita lo spazio intervilloso; 2) uno strato in parte discontinuo di citotrofoblasto; 3) la lamina basale del trofoblasto; 4) tessuto connettivale derivato dal mesenchima extraembrionario; 5) l'endotelio fetale. Nei mesi successivi della gravidanza questa barriera va incontro a modificazioni quantitative più che qualitative; il sinciziotrofoblasto si riduce di spessore, il citotrofoblasto è presente in proporzioni sempre inferiori, fino a coprire solo il 20% della superficie villare a termine ed inoltre il diametro medio dei villi si riduce. Per questi motivi si ha una progressiva riduzione della distanza di diffusione materno-fetale da valori tra 50 e 100 µm nel secondo mese, fino a 4-5 µm al termine di gravidanza (11).

Nel secondo mese di gravidanza le pareti delle arterie spirali mostrano modificazioni necrotiche endoteliali accompagnate da degenerazione della parete muscolare (12) portando ad una trasformazione delle pareti dei vasi, che perdono le caratteristiche di elasticità e risultano costituite soltanto da materiale amorfo extracellulare.

La trasformazione dei vasi materni prosegue fino al secondo trimestre, estendendosi ai segmenti vascolari miometriali (13) e rappresentando uno dei meccanismi più rilevanti per una corretta placentazione. In questa fase inizia infatti la definizione della circolazione utero-placentare che è alla base degli scambi placentari tra mamma e feto ed il cui flusso aumenta più di dieci volte in una gravidanza normale (14).

Adattamento materno

Modificazioni cardiovascolari

Il sistema cardiovascolare materno subisce profondi rimodellamenti durante la gravidanza. Le modificazioni della gittata e della frequenza cardiaca e delle resistenze vascolari periferiche sono state ben caratterizzate nella seconda metà della gravidanza. Clark et al. (15) hanno studiato 10 gravidanze normali a 36-38 settimane e successivamente 12 settimane dopo il parto, mediante cateterizzazione dell'arteria radiale e di quella polmonare e valutazione della gittata cardiaca con metodo di termodiluizione. Questi Autori hanno dimostrato un aumento del 43% della gittata cardiaca, conseguenza di un aumento del 17% della frequenza e del 27% del volume di eiezione, quest'ultimo secondario ad un aumento significativo del volume plasmatico. Inoltre hanno evidenziato una riduzione del 21% delle resistenze vascolari periferiche e del 34% delle resistenze vascolari polmonari, mentre non hanno riscontrato differenze significative nei valori di pressione arteriosa. La mancanza di tale aumento è dovuta sia ad una dilatazione ventricolare che alla diminuzione delle resistenze periferiche, che consentono sia alla circolazione polmonare che alla circolazione sistemica di mantenere volumi di eiezione maggiori con pressioni arteriose invariate.

Queste modificazioni sono state studiate anche longitudinalmente con metodiche non-invasive ed è stato evidenziato che l'aumento della gittata cardiaca misurata con Doppler ed ecocardiografia cross-sezionale a livello della valvola aortica, polmonare e mitralica risulta già significativo a 5 settimane di amenorrea (16). La gittata cardiaca riportata con questa metodica aumenta da un valore medio di 4,88 l/min prima del concepimento ad un valore di 7,21 l/min a 32 settimane. Meno evidente è l'aumento della frequenza cardiaca, che aumenta ancora nel secondo trimestre, fase in cui si ha un aumento delle dimensioni tele-diastoliche dell'atrio e del ventricolo sinistro, suggerendo un aumento del ritorno venoso. In un altro studio longitudinale, l'aumento della gittata cardiaca, accompagnato da una caduta delle resistenze periferiche sono risultati già significativi a 8 settimane (17). L'aumento della gittata cardiaca, dei volumi cardiaci e la diminuzione delle resistenze periferiche raggiungono il picco a 24 settimane, e l'ampiezza di questi fenomeni è stata dimostrata essere maggiore nelle donne che hanno già partorito (18). Inoltre sempre in questo studio Clapp e Capeless (18) hanno evidenziato come le modificazioni cardiovascolari fossero ridotte ma ancora significativamente presenti un anno dopo il parto. Il rimodellamento vascolare sembra quindi persistere dopo il parto ed essere accentuato in una seconda gravidanza.

I mediatori di queste profonde modificazioni cardiovascolari materne non sono stati dimostrati, sebbene Longo abbia postulato che essi siano dovuti alle modificazioni ormonali e che siano indirettamente correlate alla steroidogenesi fetale che influenzerebbe il compartimento materno (19). Infatti l'aumento di volume plasmatico avviene come conseguenza di un aumentato riassorbimento renale di sodio e della ritenzione idrica, mediati da un aumento della produzione di aldosterone attraverso il sistema renina-angiotensina. Tutto questo sembra essere in relazione alla produzione placentare di estrogeni che è a sua volta dipendente dalla disponibilità del substrato deidroepiandrosterone prodotto dal surrene fetale. L'aumento del volume eritrocitario viene invece mediato dall'effetto eritropoietico del HPL, del progesterone e forse della prolattina.

L'insorgenza precocissima di queste modificazioni giustificherebbe la presenza di un controllo ormonale, ma nelle fasi precoci questa regolazione è più probabilmente di origine materna. Questa ipotesi trova supporto anche in studi effettuati su animali dopo somministrazione di estrogeni ed in gravidanze umane durante un ciclo in cui è stata effettuata un'induzione farmacologica dell'ovulazione. In queste pazienti l'aumento degli estrogeni endogeni è stato associato ad un aumento significativo della gittata cardiaca e del volume di eiezione e ad una riduzione delle resistenze periferiche, mentre la frequenza cardiaca e la

pressione arteriosa sono rimaste invariate (20). Pertanto, gli estrogeni risultano associati a quelle modificazioni cardiovascolari materne che rappresentano i principali meccanismi dell'adattamento materno alla gravidanza.

La regolazione autonoma dell'attività cardiaca risulta anche essere modificata in gravidanza: la variabilità della frequenza cardiaca battito-battito diminuisce significativamente, con una riduzione delle oscillazioni cardiovascolari soprattutto notturne, dovuta ad una riduzione dell'attività vagale (21). Il controllo autonomo della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa risultano alterati in gravidanze complicate da ipertensione gestazionale e preeclampsia, con un aumento sia dell'attività del simpatico che del parasimpatico (22). Queste condizioni, che sono associate ad anomalie della placentazione, sono quindi anche accompagnate da un mancato adattamento del sistema cardiovascolare.

Tono vascolare periferico

Uno dei principali meccanismi alla base del mantenimento di valori invariati o addirittura diminuiti della pressione arteriosa in gravidanza, nonostante il notevole aumento della gittata cardiaca e del volume plasmatico, è rappresentato dalla diminuzione delle resistenze periferiche associata ad una marcata vasodilatazione periferica. Questo meccanismo è mediato da sostanze prodotte a livello endoteliale. Negli ultimi anni sono stati identificati diversi mediatori endoteliali della diminuzione del tono vascolare che agiscono stimolando la produzione di guanosina ciclica monofosfato (cGMP) da parte della muscolatura liscia, provocando il rilassamento della stessa.

Anche l'ossido nitrico (NO) agisce attraverso questo meccanismo ed è uno dei mediatori principali del mantenimento del tono vascolare in uno stato di vasodilatazione. L'NO è un gas solubile che agisce a livello paracrino e/o autocrino e che viene prodotto tramite ossido nitrico sintetasi (NOS) nella reazione arginina-citrullina. L'infusione periferica di L-arginina provoca una riduzione delle resistenze periferiche in soggetti adulti normali (23) ed una diminuzione della pressione arteriosa sia in donne con gravidanza fisiologica che associata a preeclampsia (24). Studi effettuati su animali hanno dimostrato che la produzione di NO è 'up'-regolata in gravidanza, ma risultati discordanti sono stati ottenuti in gravidanze umane che hanno riportato sia un aumento (25) che una diminuzione (26) delle concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di NO. Questi dati suggeriscono che la produzione endoteliale di NO possa essere parzialmente responsabile della regolazione dell'adattamento materno vascolare in gravidanza.

Modificazioni metaboliche

Il metabolismo materno subisce una serie di adattamenti durante la gravidanza per sostenere la crescita del feto e della placenta. Una delle modificazioni materne più evidenti in gravidanza è rappresentata dall'aumento del peso corporeo. Questo aumento può variare in condizioni di normalità da 7 a 15 kg ed è associato sia alla deposizione di tessuto per la crescita del feto e della placenta, che all'aumento dei depositi tissutali materni, principalmente a carico della componente lipidica. In gravidanza aumenta anche il fabbisogno energetico, ma l'incremento calorico stimato è solo di circa 200 Kcal al giorno, quindi un incremento pari a circa il 10% delle calorie di una dieta normale.

Il *metabolismo lipidico* va incontro a modificazioni sia della concentrazione che della proporzione delle componenti lipidiche circolanti. Queste modificazioni regolano la disponibilità di substrati lipidici per la circolazione fetale, anche se alcuni composti non passano direttamente la placenta. Questo è il caso delle lipoproteine plasmatiche materne; il loro profilo plasmatico si modifica notevolmente in gravidanza e, sebbene non vi sia un passaggio diretto dalla circolazione materna a quella fetale, la placenta possiede dei recettori per le lipoproteine che consentono il loro 'uptake' e metabolismo placentare con successivo rilascio dei loro prodotti al feto (27). Tuttavia, altri prodotti del metabolismo lipidico materno come gli acidi grassi liberi (FFA), il glicerolo ed i corpi chetonici sono in grado di attraversare la placenta direttamente e sono quindi disponibili per il feto senza subire modificazioni nella placenta. Sebbene l'efficienza del 'transfer' placentare sia diversa per ognuno di questi, il maggior fattore determinante del trasferimento fetale è il gradiente di concentrazione materno-fetale.

Tra le frazioni lipidiche, l'aumento più importante si verifica per i trigliceridi. L'aumento dei trigliceridi plasmatici in gravidanza è maggiore dell'aumento dei fosfolipidi e del colesterolo. L'aumentata attività lipolitica del tessuto adiposo durante l'ultima parte della gravidanza, mediata da una condizione di resistenza periferica all'insulina, aumenta la disponibilità dei substrati per la sintesi epatica dei trigliceridi. Questo effetto, insieme a quello stimolante degli estrogeni sulla sintesi delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL), è in parte responsabile dell'aumento dei livelli circolanti di trigliceridi.

Considerata l'impermeabilità della placenta alle lipoproteine, non è ancora chiaro il ruolo del loro aumento in gravidanza; negli animali la riduzione sperimentale dell'iperlipoproteinemia ottenuta mediante inibitori della sintesi di colesterolo ha effetti teratogeni secondari (27) .

La deposizione di lipidi nei tessuti materni avviene principalmente nella prima metà della gravidanza, che rappresenta quindi una situazione di relativo anabolismo ed è necessaria per la preparazione alla fase successiva caratterizzata dall'ipertrigliceridemia e da uno stato prevalentemente catabolico. In relazione all'epoca di gravidanza, anche le concentrazioni di VLDL e LDL aumentano progressivamente e questo è riflesso, come già visto, dall'aumento di trigliceridi e colesterolo che a termine è rispettivamente del 250% e del 25% (27) .L'ipertrigliceridemia è dovuta quindi principalmente ad un aumento del rilascio di lipoproteine soprattutto della classe VLDL nella circolazione piuttosto che ad una ridotta eliminazione. Gli estrogeni probabilmente influiscono su questi aspetti del metabolismo lipidico della gravidanza, sebbene le LDL siano maggiormente influenzate dall'effetto combinato dell'aumento di estrogeni e progesterone. Inoltre, l'attività della lipasi placentare delle lipoproteine aumenta con l'avanzare della gravidanza, mentre resta invariata l'attività della lipasi epatica e del tessuto adiposo. Questi adattamenti fisiologici sono finalizzati ad ottimizzare il trasferimento di acidi grassi essenziali al feto.

Nelle donne con preeclampsia è stata dimostrata la presenza di livelli di trigliceridi e di acidi grassi liberi significativamente aumentati, con concentrazioni prima del parto due volte superiori a quelle riscontrate in donne con gravidanze fisiologiche (28) .Nelle gravidanze normali l'aumento di acidi grassi liberi avviene dopo l'aumento delle lipoproteine, al termine del secondo trimestre o inizio del terzo trimestre, raggiunge il picco a termine e ritorna a valori pre-gravidici entro 2-3 giorni dopo il parto. Nelle donne che poi sviluppano preeclampsia invece questo aumento è già dimostrabile prima della 20a settimana (29) .L'aumento proporzionale di malondialdeide, prodotto dalla perossidazione di trigliceridi ed acidi grassi liberi, può contribuire alla disfunzione delle cellule endoteliali che è tipica della preeclampsia (28)

Il metabolismo lipidico in gravidanza subisce anche modificazioni qualitative. Holman et al. (30) hanno dimostrato che diminuisce la percentuale di acidi grassi poliinsaturi (PUFA) nella frazione dei fosfolipidi. Inoltre tra il primo ed il terzo trimestre avviene una riduzione significativa della percentuale di acido arachidonico (AA) e docosaesaenoico (DHA) (31) .Sicuramente la dieta materna è uno dei principali determinanti del livello degli acidi grassi circolanti, ma queste modificazioni sembrano essere maggiormente dovute ad una modificazione del metabolismo materno, probabilmente attraverso fattori che regolano la sintesi dei PUFA dal loro precursore acido linoleico (LA) e linolenico (LNA). Questa regolazione risulta alterata in gravidanze complicate da diabete gestazionale, che sono caratterizzate da aumentata resistenza periferica all'insulina. In questa condizione, come in condizioni di obesità, viene modificata l'attività enzimatica che regola il metabolismo degli acidi grassi liberi. È stato dimostrato che in donne con diabete gestazionale che necessitano soltanto di terapia dietetica vi è una riduzione della percentuale di LA ed un aumento di DHA. Inoltre il *body mass index* (BMI) pregravidico è indipendentemente correlato con la percentuale di alcuni acidi grassi liberi (32) .

In gravidanza si modificano anche significativamente le concentrazioni di *leptina*, un ormone polipeptidico prodotto dal gene dell'obesità (*ob*) ed espresso dagli adipociti. Le concentrazioni circolanti di leptina sono significativamente correlate con il contenuto di massa grassa e con il BMI e presentano un dimorfismo sessuale con concentrazioni più elevate nel sesso femminile. L'assenza di leptina in topi femmine resi geneticamente privi del gene *ob* provoca obesità ed infertilità (33) .

Le concentrazioni di leptina normalizzate per la massa grassa aumentano significativamente in

gravidanza e predicono l'incremento ponderale gravidico (34). Le modificazioni di leptina aumentano parallelamente a quelle dell'insulina, che anch'essa aumenta significativamente durante la gravidanza. Infatti le concentrazioni di leptina materna raggiungono i valori più elevati nel terzo trimestre, un periodo caratterizzato dall'iperinsulinemia e da uno stato di insulino resistenza. Oltre alla massa grassa, anche l'insulina ed altri ormoni di regolazione del metabolismo possono alterare il rilascio di leptina. In questo modo si produrrebbe una regolazione dell'*intake* calorico e del consumo energetico che fanno parte dell'adattamento materno.

Un ulteriore adattamento metabolico a cui va incontro l'organismo materno è quello che avviene a carico del *metabolismo degli aminoacidi*. Infatti in gravidanza si riduce significativamente la concentrazione di azoto alfa-aminoacidico e di aminoacidi circolanti misurati a digiuno. Per la maggior parte degli aminoacidi questa diminuzione avviene già a partire dal primo trimestre (35). Nel secondo trimestre si osservano concentrazioni plasmatiche significativamente inferiori rispetto a quelle di donne non gravide per tutti gli aminoacidi eccetto lisina, istidina e treonina (36). Pertanto la concentrazione plasmatica materna di azoto alpha aminoacidico totale risulta significativamente ridotta in gravidanza (Fig. 3). In questo stesso studio è stato evidenziato che queste modificazioni non sono presenti nella circolazione materna di gravidanze associate a ritardo di crescita intrauterino (IUGR), che presentano concentrazioni aminoacidiche simili a quelle presenti in donne non gravide (36), come evidenziato nella Figura 3 per l'azoto alpha aminoacidico totale. Questo mancato adattamento si verifica anche in condizioni di IUGR con normalità dei parametri fetali biofisici e biochimici (37) ed indipendentemente dall'epoca gestazionale. Quest'ultimo dato suggerisce che questa modificazione metabolica materna venga a mancare precocemente nella storia naturale di questa malattia. Inoltre le concentrazioni materne aminoacidiche più elevate si associano ad una significativa riduzione dei gradienti transplacentari degli aminoacidi, suggerendo che anche il metabolismo placentare sia alterato.

In gravidanza il metabolismo materno subisce quindi una serie di adattamenti che modificano il metabolismo dei diversi nutrienti. Le interazioni metaboliche della gravidanza creano una situazione che è stata descritta come "accelerated starvation" (38), caratterizzata da modificazioni più marcate delle concentrazioni di glucosio, aminoacidi gluconeogenici, trigliceridi e corpi chetonici che aumentano maggiormente dopo il pasto, creando una situazione di anabolismo. Al contrario dopo il digiuno notturno si ha una diminuzione più accentuata, favorendo una condizione in cui aumenta il catabolismo.

