3. Marzo

Ri-cablaggio metabolico in gravidanza

Il bambino comincia in noi molto prima del suo inizio.
Ci sono gravidanze che durano anni di speranza, eternità di disperazione.
Marina Cvetaeva

Il "ricablaggio metabolico" (o metabolic rewiring/reprogramming) si riferisce alla capacità delle cellule di alterare radicalmente le proprie vie metaboliche per adattarsi a nuove condizioni ambientali, stress o segnali interni.

Sebbene il termine sia ampiamente utilizzato in oncologia per descrivere come le cellule tumorali modificano il loro metabolismo per proliferare rapidamente, in un contesto più ampio di salute e fitness, si riferisce alla strategia per "riattivare" o resettare un metabolismo rallentato, spesso a causa di diete ipocaloriche prolungate o sedentarietà

Per la prima volta, sono stati mappati i cambiamenti metabolici che le diverse parti del corpo subiscono durante la gravidanza in un primate I risultati suggeriscono che le condizioni legate alla gravidanza come la preeclampsia e il diabete gestazionale potrebbero essere dovute a errori di "ricablaggio" quando si verificano questi cambiamenti.

Il team di **Shyh-Chang Ng** *dell'Accademia cinese delle scienze di Pechino* ha verificato una riduzione del timo per prevenire il rigetto del feto e in particolare ha studiato gli effetti dei metaboliti della gravidanza su cellule staminali:

Cell Proliferation
in basic and clinical sciences
Open Access

Adult progenitor rejuvenation with embryonic factors
https://doi.org/10.1111/cpr.13459

Durante l'invecchiamento, le proprietà rigenerative delle cellule staminali adulte diminuiscono, poiché vanno incontro a senescenza replicativa e perdono sia la capacità proliferativa che quella di differenziazione. Al contrario, i progenitori embrionali e fetali possiedono tipicamente capacità proliferative elevate e manifestano una risposta rigenerativa più robusta in caso di lesioni e trapianti, nonostante siano sottoposti a numerosi cicli di mitosi. Resta sconosciuto il modo in cui i progenitori embrionali e fetali ritardano la senescenza e mantengono le loro capacità proliferative e di differenziazione dopo numerosi cicli di mitosi. Non è inoltre chiaro se fattori embrionali definiti possano ringiovanire i progenitori adulti per conferire estese capacità proliferative e di differenziazione, senza riprogrammare il loro destino specifico del lignaggio o indurre una trasformazione oncogenica.

Il team di Ng ha dimostrato che una combinazione minima di LIN28A, TERT e sh-p53 (LTS), che sono tutti strettamente regolati e svolgono ruoli importanti durante lo sviluppo embrionale, può ritardare la senescenza nei progenitori muscolari adulti dimostrando che fattori regolati embrionalmente alla mitoormesi e al ringiovanimento dei progenitori, con implicazioni per la degenerazione muscolare legata all'invecchiamento.

Per analizzare il ruolo che i metaboliti della gravidanza il team di Ng haprelevato 273 campioni di tessuto da 12 macachi granchivori (*Macaca fascicularis*), sia quando le scimmie erano in ciascuno dei tre trimestri di gravidanza, sia quando non erano incinte. I campioni provenivano da 23 siti corporei, tra cui utero, fegato, midollo spinale, pelle, sangue e cinque regioni del cuore.

Sono stati analizzati i campioni alla ricerca di metaboliti, confrontando ciascun sito durante lo stato di non gravidanza con il suo equivalente durante i tre trimestri.
Come previsto, quando i macachi non erano gravidi, i loro metaboliti erano distribuiti in modo abbastanza uniforme tra le varie parti del corpo, dice Ng. Ma con sua sorpresa, la gravidanza ha portato lo scambio a essere ***"riprogrammato in modo drammatico".***

Nel primo trimestre, ad esempio, l'utero ha diminuito gli scambi con il cuore e i muscoli scheletrici, "accoppiandosi" invece con la placenta in via di sviluppo.

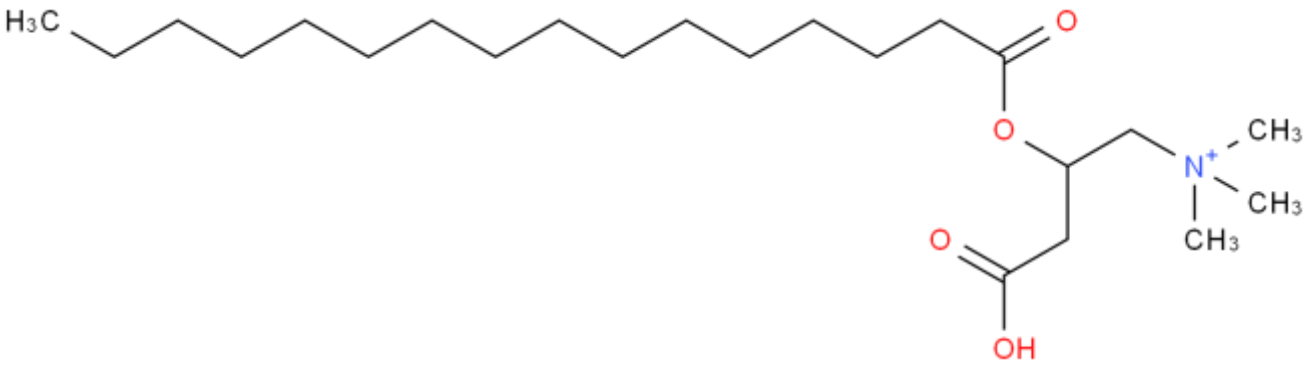
Durante il secondo trimestre, la placenta completamente formata ha iniziato a inviare "tutta una serie di metaboliti" al cuore, alle ovaie e al fegato, mentre l'utero si è gradualmente spostato verso l'accoppiamento con il cuoio capelluto entro il terzo trimestre.

Anche alla fine della gravidanza, i muscoli scheletrici avevano scambi significativi con il midollo spinale. I ricercatori non hanno indagato sul motivo per cui si verificano questi cambiamenti di accoppiamento.

Quando il flusso "riprogrammato" dei metaboliti si discosta da ciò che è considerato normale durante la gravidanza, potrebbero verificarsi determinate condizioni, afferma Ng.

In un altro esperimento, i ricercatori hanno prelevato campioni di siero di sangue da 32 donne incinte, riscontrando un "enorme calo" nei livelli del metabolita corticosterone tra quelli con pre-eclampsia, dice Ng. Hanno poi privato le cellule della placenta umana del corticosterone in laboratorio, provocando un'infiammazione simile alla preeclampsia. "Il corticosterone è uno steroide chiave nella gravidanza umana", afferma Ng. "È stato sottovalutato."

Un secondo metabolita chiave sembra essere la **palmitoilcarnitina**, che aiuta a processare gli acidi grassi e a regolare il sistema immunitario.



Uno studio in corso sulle cellule staminali umane condotto da Ng suggerisce che potrebbero svolgere un ruolo nel diabete gestazionale.

Sulla base di queste o0sservazioni è stato redatto un ***"atlante" di 91 metaboliti*** che cambiano costantemente nei tessuti dei macachi granchivori gravidi. Ciò fornisce un quadro per il coinvolgimento dei metaboliti nella regolazione della salute durante la ***gravidanza umana***, afferma Ng.
"C'è un tesoro di piccole molecole e metaboliti che abbiamo trovato, [che] spero possa contribuire a stimolare ulteriori ricerche su nuove terapie"

Il team di **Georgia Papacleovolou** della Dvision of Women's Health, Guy's Campus, King's College London nel team

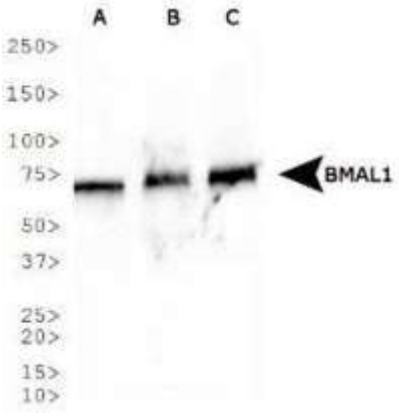
Papacleovoulou G et al
Gestational disruptions in metabolic rhythmicity of the liver, muscle, and placenta affect fetal size.
FASEB J. 2017 Apr;31(4):1698-1708.

Gli adattamenti metabolici materni sono essenziali per il successo della gravidanza.

***Abbiamo studiato come sono coordinati i processi metabolici gestazionali, se esiste un legame funzionale con gli orologi interni e se le interruzioni sono correlate ad anomalie metaboliche in gravidanza, studiando le vie metaboliche giorno/notte in modelli murini e campioni di donne incinte con animali normalmente cresciuti e di grandi dimensioni. -per-bambini in età gestazionale*.**

All'inizio della gravidanza dei topi, l'espressione dei geni lipogenici epatici era sovraregolata e disaccoppiata dall'orologio epatico. Nella fase finale della gravidanza dei topi, la ritmicità dei geni correlati al metabolismo energetico nel muscolo seguiva i modelli dei geni dell'orologio interno in questo tessuto e coincideva con una maggiore espressione del trasportatore dei lipidi nell'unità fetoplacentare.

I modelli diurni dei trigliceridi erano interrotti nelle placente umane derivanti da gravidanze con neonati di grandi dimensioni per l'età gestazionale e questo si sovrapponeva a un aumento dell'espressione di BMAL1.



Gli adattamenti metabolici all'inizio della gravidanza sono sganciati dall'orologio circadiano, mentre alla fine della gravidanza, la disponibilità di energia è mediata da aggiustamenti metabolici coordinati muscolo-placenta collegati agli orologi interni.

Le oscillazioni dei trigliceridi placentari nel terzo trimestre di gravidanza umana si perdono nei neonati di grandi dimensioni per l'età gestazionale e possono essere regolate da BMAL1. In sintesi, le interruzioni della ritmicità metabolica e circadiana sono associate ad un aumento delle dimensioni del feto, con implicazioni per la patogenesi della macrosomia

E' importante sottolineare che i cambiamenti metabolici nei topi gravidi, ma i macachi granchivori hanno un sistema riproduttivo molto più simile a quello umano, dice Ng.

Nonostante abbiano gravidanze più brevi rispetto agli esseri umani – in media circa 26 settimane contro 40 settimane – i macachi continuano a fungere da modelli affidabili per la riproduzione umana, in particolare per le condizioni legate alla gravidanza, dice.

Durante la gravidanza, è tipico che una paziente subisca cambiamenti in vari sistemi di organi, come cardiovascolare, respiratorio, gastrointestinale, urinario e altro, in risposta alla crescita del feto. I fattori che portano a cambiamenti in questi sistemi di organi includono, ma non sono limitati a, cambiamenti nei livelli ormonali, nelle dimensioni del feto e nei requisiti fisiologici della gravida e del feto, con la maggior parte dei cambiamenti fisiologici che ritornano alla normalità nel periodo postpartum.

Va notato che molti di questi cambiamenti sono più pronunciati nelle pazienti multipare.

ALLEGATO

Kepley JM, Bates K, Mohiuddin SS.

Physiology, Maternal Changes.

In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
2024 Jan–. PMID: 30969588.

Sistemi di organi coinvolti

Endocrino

Molti dei cambiamenti fisiologici associati alla gravidanza possono essere attribuiti ai cambiamenti negli ormoni prodotti dalla placenta. Uno di questi ormoni è la gonadotropina corionica umana (hCG), in particolare la subunità beta (beta-hCG). La **beta-hCG** è prodotta dalle cellule sinciziotrofoblastiche della placenta ed è responsabile della stimolazione del corpo luteo a produrre progesterone, essenziale per il mantenimento della gravidanza. [1] La beta-hCG stimola e mantiene il corpo luteo, prevenendo un'ulteriore ovulazione. Inoltre, la beta-hCG è responsabile della stimolazione delle ovaie a produrre livelli elevati di estrogeni e progesterone fino alla fine del primo trimestre (circa settimane 10-12), momento in cui la placenta è sufficientemente matura per assumere il controllo della produzione di estrogeni. e progesterone. [2]
In un individuo non gravido, l'ipotalamo produce e rilascia l'ormone di rilascio della **tireotropina (TRH),** che stimola il rilascio dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) e della prolattina (PRL) dall'ipofisi anteriore. In una persona incinta, la placenta rilascia ulteriore TRH, che porta all'ulteriore rilascio di TSH e PRL. La produzione di ormoni tiroidei aumenta di circa il 50% durante la gravidanza, ma la T3 libera e la T4 libera rimangono invariate a causa del simultaneo aumento della globulina legante la tiroide (TBG). [3] Questi ormoni tiroidei aggiuntivi sono necessari per un adeguato sviluppo del cervello e per la funzione tiroidea del feto in crescita. [4] Durante la gravidanza, la ghiandola pituitaria si ingrandisce di circa il 135% a causa dell'iperplasia lattotropa, aumentando ulteriormente i livelli circolanti di prolattina. [5] I livelli di prolattina aumentano di 10 volte durante la gravidanza, consentendo lo sviluppo del tessuto mammario e la produzione di latte. [6]
La relaxina è un ormone peptidico rilasciato dal corpo luteo sia nelle persone in gravidanza che in quelle non gravide e dalla placenta e dalla decidua nelle persone in gravidanza. Questo ormone consente il rimodellamento del tessuto connettivo e il successivo ammorbidimento del canale del parto, la crescita e la differenziazione delle ghiandole mammarie e l'inibizione dell'attività contrattile uterina. [7] La relaxina media anche il rilascio di ossido nitrico (NO), consentendo la vasodilatazione sistemica e diminuendo la pressione sanguigna durante la gravidanza. [8]
I livelli di cortisolo libero sono circa 2,5 volte più alti nello stato di gravidanza rispetto a quello di non gravidanza. [9] Questo aumento dei livelli di cortisolo è essenziale per il normale sviluppo del cervello fetale. Tuttavia, livelli materni eccessivi di glucocorticoidi possono essere neurotossici per

il feto, con conseguente compromissione dello sviluppo neurale. [10] Anche le concentrazioni di endorfine ed encefaline aumentano durante la gravidanza, portando ad un'elevata soglia del dolore per contrastare il dolore dovuto al travaglio. [11]

Cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare di una persona incinta subirà cambiamenti fisiologici significativi, tra cui un aumento della frequenza cardiaca, della gittata sistolica, della gittata cardiaca e una diminuzione della resistenza vascolare. [12] Si osservano anche un aumento della massa della parete ventricolare, della contrattilità miocardica e della compliance cardiaca.
Durante il primo trimestre si verificano **effetti vasodilatatori di NO**, prostaglandine e progesterone, che portano a vasodilatazione periferica che, entro l'ottava settimana di gestazione, porta ad un aumento del 20% della gittata cardiaca (CO). Inoltre, la vasodilatazione periferica porta ad una caduta delle resistenze vascolari sistemiche (SVR), compensata da un aumento della CO di circa il 40% durante la gravidanza. La vasodilatazione periferica porta anche a una diminuzione della pressione arteriosa all'inizio della gravidanza, con la pressione arteriosa che raggiunge il punto più basso a circa 20-24 settimane di gestazione portando a ipotensione fisiologica.
La gittata cardiaca è il prodotto della frequenza cardiaca e della gittata sistolica. L'aumento della gittata cardiaca è dovuto principalmente all'aumento della gittata sistolica e, in misura minore, all'aumento della frequenza cardiaca. [13] Questo aumento della gittata cardiaca dirige il sangue verso l'utero, la placenta, i reni, la pelle e le estremità. Il flusso sanguigno cutaneo e delle estremità aumenta la temperatura cutanea materna ed è un meccanismo di termoregolazione materna. La gittata cardiaca aumenta del 75% dopo il parto grazie al sollievo della compressione della vena cava inferiore (IVC). [14]
Mentre all'inizio della gravidanza, **il volume sistolico** è responsabile del mantenimento di valori elevati di CO, durante il terzo trimestre è un aumento della frequenza cardiaca che diventa responsabile del mantenimento di un aumento di CO. Un aumento di CO è necessario più avanti nella gravidanza, poiché il flusso sanguigno uterino aumenta di 10 volte e il flusso sanguigno renale aumenta del 50%. Ci sono alterazioni minime nel flusso sanguigno al fegato e al cervello. Durante il travaglio attivo, le contrazioni uterine provocano **l'"autotrasfusione"** di circa 500 ml di sangue nella circolazione materna.
Oltre il 90% delle pazienti in gravidanza svilupperà un soffio sistolico in gravidanza che scomparirà dopo il parto e il 18% delle pazienti in gravidanza svilupperà un soffio diastolico. Un terzo tono cardiaco è comune in gravidanza e si verifica in oltre l'80% delle persone incinte, mentre un quarto tono cardiaco si verifica in circa il 16% delle persone in gravidanza. [15]
Reperti ECG normali in gravidanza possono includere piccole onde Q e onde T invertite nella derivazione III, depressione del segmento ST e inversione dell'onda T nelle derivazioni laterali e inferiori e spostamento dell'asse sinistro del complesso QRS. [13]

Respiratorio

La capacità funzionale residua (FRC) è la somma del volume di riserva espiratoria (ERV) e del volume residuo (RV). Durante la gravidanza, a causa dell'ingrandimento dell'utero, la posizione di riposo del diaframma si sposta verso l'alto di circa 5 cm, portando al collasso alveolare bibasilare e all'atelettasia basilare, diminuendo così l'ERV e la FRC. La capacità vitale (VC) rimane invariata, poiché la riduzione dell'ERV è accompagnata da un aumento dell'IRV.
L'aumento delle concentrazioni di progesterone, a partire dal primo trimestre, provoca un aumento del volume corrente di circa il 30-50%. Il prodotto del volume corrente e della frequenza

respiratoria è la ventilazione minuto, che aumenterà del 30-50%. La frequenza respiratoria rimane invariata rispetto allo stato non gravido.
Il progesterone stimola la respirazione e può portare a iperventilazione (espirare più che inalare). Per questo motivo, la pressione parziale arteriosa dell'ossigeno (PaO2) aumenta a 105 mmHg, mentre la pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica (PaCO2) diminuisce a circa 30 mmHg. [16] Questo cambiamento dei gas nel sangue provoca una leggera alcalosi respiratoria compensata metabolicamente dall'aumento dell'escrezione di bicarbonato da parte dei reni a circa 20 mEq/L. [17] La curva di dissociazione dell'ossiemoglobina è spostata verso destra, favorendo la dissociazione dell'ossigeno e facilitando il trasferimento dell'ossigeno attraverso la placenta.
Durante il travaglio, la ventilazione minuto aumenta fino al 140-200% a seconda della fase del travaglio, portando ad una diminuzione ancora più pronunciata della PaCO2. [18] Il consumo metabolico di ossigeno aumenta durante il parto a causa delle contrazioni uterine, dell'attività simpatica e delle manovre Valsalva materne per far nascere il feto. Poiché la richiesta di ossigeno supera l'apporto di ossigeno durante il travaglio attivo, ne consegue il metabolismo anaerobico e si verifica la produzione di acido lattico. [19]

Ematologico

In una donna incinta, i livelli plasmatici di renina aumentano e i livelli **di peptide natriuretico atriale (ANP)** tendono a diminuire, portando ad una vasodilatazione sistemica e ad un aumento della capacità vascolare. Questo processo fisiologico, senza compensazione, porterebbe a un sistema vascolare insufficiente. Per compensare questo fenomeno e la perdita di sangue durante il parto, il volume del sangue materno aumenta di circa 1,5 litri. Inoltre, la produzione materna di eritropoietina aumenta, portando ad un aumento della massa dei globuli rossi (RBC) di circa il 30%. Questo aumento del volume plasmatico maggiore della massa dei globuli rossi provoca anemia da diluizione o anemia fisiologica della gravidanza. [20]
Un aumento della massa dei globuli rossi, abbinato ad un aumento del flusso sanguigno verso l'utero, porta ad un trasporto ottimizzato di ossigeno al feto. Tuttavia, un aumento della massa dei globuli rossi significa anche un aumento della richiesta fisiologica di ferro durante la gravidanza. Durante la gravidanza sono necessari circa 1.000 mg (1 grammo) di ferro, due terzi per le esigenze della gravida e un terzo per la crescita e le esigenze del tessuto placentare-fetale. Nel primo trimestre è necessario meno ferro (0,8 mg/giorno), mentre nel terzo trimestre è necessario più ferro giornaliero (3,0-7,5 mg/giorno). [21]
La gravidanza è uno stato ipercoagulabile (protrombotico), con livelli aumentati di fattori della coagulazione causati da elevati livelli di estrogeni che mediano un aumento della sintesi proteica. Con il progredire della gravidanza, i livelli dei fattori della coagulazione VII, VIII, X, XII, vWF e del fibrinogeno aumentano notevolmente. A causa dell'aumento del fattore VIII, il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) viene generalmente ridotto, mentre il tempo di protrombina (PT) e il tempo di trombina (TT) rimangono invariati. [20] A causa di questo stato di ipercoagulabilità, le persone incinte hanno una probabilità fino a cinque volte maggiore di sviluppare una trombosi venosa profonda (TVP) rispetto alle loro controparti non incinte. [22]

Renale

L'aumento della gittata cardiaca, come accennato in precedenza, porta ad un aumento del flusso sanguigno ai reni, ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) di circa il 50% e ad un aumento del flusso plasmatico renale (RPF) fino all'80%. Questo aumento del GFR porta ad una successiva diminuzione della concentrazione sierica di creatinina, urea e acido urico. A causa della

ritenzione di liquidi, i reni si ingrossano e si verifica idronefrosi fisiologica. A causa dell'azione del progesterone e della relaxina sulla muscolatura liscia si verifica una dilatazione del sistema collettore urinario che può portare alla stasi urinaria e ad un aumento del 40% della predisposizione alle infezioni delle vie urinarie e alla pielonefrite con batteriuria asintomatica in gravidanza. [23]

La sovraregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) si verifica tipicamente in una gravidanza normale. Gli estrogeni prodotti dalla placenta aumentano la sintesi dell'angiotensinogeno da parte del fegato, che porta ad un aumento dell'angiotensina II. La renina viene rilasciata dalle ovaie e dalla decidua dell'utero. A circa otto settimane di gestazione, i livelli di aldosterone aumentano e continuano ad aumentare di 3-6 volte il limite superiore della norma nel terzo trimestre. Il risultato è un guadagno netto di circa 1,5 litri di acqua (come accennato in precedenza). [23]

Gastrointestinale

La malattia da **reflusso gastroesofageo (GERD**) è comune nelle pazienti in gravidanza a causa di molteplici fattori. L'aumento del progesterone in gravidanza porta a un ridotto tono muscolare a riposo dello sfintere esofageo inferiore (LES), a un ritardo dello svuotamento gastrico e a un aumento del tempo di transito dell'intestino tenue. Questi risultati, oltre alla compressione dell'utero gravido, predispongono al GERD. [24]

Tegumentario

Durante la gravidanza, livelli elevati di ormoni come estrogeni o progesterone possono stimolare la produzione eccessiva di melanina, portando all'iperpigmentazione del viso, nota come melasma. La linea nigra, una linea iperpigmentata che corre lungo il centro dell'addome, può verificarsi anche a causa di un'iperpigmentazione correlata alla gravidanza ed è tipicamente associata ad un aumento della pigmentazione delle areole, delle ascelle e dei genitali. [25]

Significato clinico

L'uso di farmaci è comune in gravidanza, con numerosi studi che dimostrano che il 75-97% delle donne incinte assume almeno un farmaco da banco (OTC) durante la gravidanza. [26] [27] Questa statistica è importante da ricordare per medici e farmacisti, poiché molti cambiamenti materni durante la gravidanza possono influenzare le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) di alcuni farmaci. La mancata considerazione degli adattamenti fisiologici materni durante la gravidanza può portare a morbilità materna dovuta al trattamento eccessivo o insufficiente della persona incinta.

L'aumento della clearance renale durante la gravidanza può aumentare l'eliminazione dei farmaci eliminati per via renale. Ad esempio, il litio, un farmaco usato per trattare il disturbo bipolare, viene eliminato dai reni. La clearance del litio raddoppia durante il terzo trimestre di gravidanza, portando a livelli subterapeutici. [28] Ulteriori farmaci eliminati per via renale da ricordare sono ampicillina, cefazolina, cefuroxima, piperacillina, digossina e atenololo, tra gli altri. [29]

Non appena la gravidanza viene confermata, i pazienti ipotiroidei che necessitano di levotiroxina devono aumentare la dose del 30% e i livelli sierici di tireotropina devono essere attentamente monitorati. [30] Inoltre, l'ipotensione fisiologica della gravidanza è essenziale da comprendere quando si ha a che fare con pazienti in gravidanza che sono già ipertesi e che assumono farmaci per l'ipertensione.

Che si tratti di medicina di famiglia, cardiologia o anestesia ostetrica, i medici di ogni specialità medica dovrebbero comprendere i cambiamenti fisiologici subiti dalle donne incinte e adattarsi di conseguenza nella loro pratica e nella cura di quel paziente.

Riferimenti

1.
Betz D, Fane K. StatPearls [Internet]. Pubblicazione StatPearls; Isola del tesoro (FL): 14 agosto 2023. Gonadotropina corionica umana. [PubMed]
2.
Kumar P, Magon N. Ormoni in gravidanza. Niger Med J. ottobre 2012; 53 (4):179-83. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
3.
Harada A, Hershman JM, Reed AW, Braunstein GD, Dignam WJ, Derzko C, Friedman S, Jewelewicz R, Pekary AE. Confronto tra stimolatori tiroidei e concentrazioni di ormoni tiroidei nei sieri di donne in gravidanza. J Clin Endocrinol Metab. maggio 1979; 48 (5):793-7. [PubMed]
4.
Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. Il ruolo degli ormoni placentari nel mediare gli adattamenti materni per supportare la gravidanza e l'allattamento. Fisioterapia anteriore. 2018; 9 :1091. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
5.
Chourpiliadi C, Paparodis R. StatPearls [Internet]. Pubblicazione StatPearls; Isola del tesoro (FL): 1 maggio 2023. Fisiologia, problemi ipofisari durante la gravidanza. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
6.
Al-Chalabi M, Basso AN, Alsalman I. StatPearls [Internet]. Pubblicazione StatPearls; Isola del tesoro (FL): 24 luglio 2023. Fisiologia, Prolattina. [PubMed]
7.
Bani D. Relaxina: un ormone pleiotropico. Gen Pharmacol. gennaio 1997; 28 (1):13-22. [PubMed]
8.
Corrado KP. Vasodilatazione materna in gravidanza: il ruolo emergente della relaxina. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 agosto; 301 (2):R267-75. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
9.
Rosenthal HE, Slaunwhite WR, Sandberg AA. Transcortina: una proteina plasmatica che lega i corticosteroidi. X. Interazione tra cortisolo e progesterone e livelli non legati di questi steroidi in gravidanza. J Clin Endocrinol Metab. marzo 1969; 29 (3): 352-67. [PubMed]
10.
Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Programmazione fetale della funzione ipotalamo-ipofisi-surrene: stress prenatale e glucocorticoidi. J Physiol. 2006 aprile 01; 572 (Pt 1):31-44. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
11.
Abboud TK, Sarkis F, Hung TT, Khoo SS, Varakian L, Henriksen E, Noueihed R, Goebelsmann U. Effetti dell'anestesia epidurale durante il travaglio sui livelli di beta-endorfina plasmatica materna. Anestesiologia. 1983 luglio; 59 (1):1-5. [PubMed]
12.
Klein HH, Pich S. [Cambiamenti cardiovascolari durante la gravidanza]. Herz. maggio 2003; 28 (3): 173-4. [PubMed]
13.
Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Cambiamenti fisiologici in gravidanza. Cardiovasc J Afr. 2016 marzo-aprile; 27 (2):89-94. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
14.
Lee W, Rokey R, Miller J, Cotton DB. Effetti emodinamici materni delle contrazioni uterine mediante ecocardiografia M-mode e pulsato-Doppler. Am J Obstet Gynecol. ottobre 1989; 161 (4): 974-7. [PubMed]
15.

Breuer HW. [Auscultazione del cuore in gravidanza (traduzione dell'autore)]. MMW Munch Med Wochenschr. 6 novembre 1981; 123 (45): 1705-7. [PubMed]
16.
Shankar KB, Moseley H, Vemula V, Ramasamy M, Kumar Y. Differenza di tensione tra anidride carbonica arteriosa e fine espirazione durante l'anestesia all'inizio della gravidanza. Può J Anaesth. marzo 1989; 36 (2): 124-7. [PubMed]
17.
Dayal P, Murata Y, Takamura H. Cambiamenti acido-base antepartum e postpartum nel sangue materno in gravidanze normali e complicate. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1972 luglio; 79 (7): 612-24. [PubMed]
18.
Hägerdal M, Morgan CW, Sumner AE, Gutsche BB. Ventilazione minuto e consumo di ossigeno durante il travaglio con analgesia epidurale. Anestesiologia. novembre 1983; 59 (5): 425-7. [PubMed]
19.
Jouppila R, Hollmén A. L'effetto dell'analgesia epidurale segmentale sull'equilibrio acido-base materno e fetale, sul lattato, sul potassio sierico e sulla creatina fosfochinasi durante il travaglio. Acta Anaesthesiol Scand. 1976; 20 (3):259-68. [PubMed]
20.
Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Cambiamenti fisiologici dei parametri ematologici durante la gravidanza. Trasfusione di sangue indiano J Hematol. settembre 2012; 28 (3): 144-6. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
21.
Brannon PM, Taylor CL. Supplementazione di ferro durante la gravidanza e l'infanzia: incertezze e implicazioni per la ricerca e la politica. Nutrienti. 2017 dicembre 06; 9 (12) [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
22.
Devis P, Knuttinen MG. Trombosi venosa profonda in gravidanza: incidenza, patogenesi e gestione endovascolare. Diagnosi cardiovascolare Ther. dicembre 2017; 7 (Supplemento 3):S309-S319. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
23.
Cheung KL, Lafayette RA. Fisiologia renale della gravidanza. Adv Disfunzione renale cronica. maggio 2013; 20 (3):209-14. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
24.
Everson GT. Motilità gastrointestinale in gravidanza. Gastroenterol Clin North Am. dicembre 1992; 21 (4):751-76. [PubMed]
25.
Bieber AK, Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS, Pomeranz MK. Pigmentazione e gravidanza: sapere cosa è normale. Obstet Gynecol. 2017 gennaio; 129 (1):168-173. [PubMed]
26.
Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, Grobman WA, Mercer BM, Silver RM, Hoffman MK, Parry S, Iams JD, Caritis SN, Wapner RJ, Esplin MS, Elovitz MA, Peaceman AM , Chung J, Saade GR, Reddy UM. Prescrizione e uso di altri farmaci in gravidanza. Obstet Gynecol. 2018 maggio; 131 (5):789-798. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
27.
Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, Schott AM. La coorte francese di gravidanza: uso di farmaci durante la gravidanza nella popolazione francese. PLoS Uno. 2019; 14 (7):e0219095. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
28.
Costantino MM. Cambiamenti fisiologici e farmacocinetici in gravidanza. Farmaco anteriore. 2014; 5:65 . [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
29.
Anderson GD. Cambiamenti nella farmacocinetica indotti dalla gravidanza: un approccio basato sul meccanicismo. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (10):989-1008. [PubMed]
30.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Tempi ed entità dell'aumento del fabbisogno di levotiroxina durante la gravidanza nelle donne con ipotiroidismo. N inglese J Med. 15 luglio 2004; 351 (3): 241-9. [PubMed]