

## Ruolo della leptina nelle gravidanze complicate da LES

L. BATTISTA, F. TREZZA, A. CIOTOLA, G. FUSCO, M.L. FALCO, R. BORRELLI, A. TOLINO

RIASSUNTO: Ruolo della leptina nelle gravidanze complicate da LES.

L. BATTISTA, F. TREZZA, A. CIOTOLA, G. FUSCO, M.L. FALCO, R. BORRELLI, A. TOLINO

*Il LES è una patologia autoimmune che colpisce prevalentemente il sesso femminile. Gli estrogeni, che aumentano nel corso della gravidanza, possono indurre l'attivazione monoclonale delle cellule B, determinando la produzione di autoanticorpi e l'incremento delle citochine pro-infiammatorie. Nel LES si riscontra anche una iperespressione di adipochine, e principalmente di leptina.*

*I valori di leptina in gravidanza aumentano di circa 3-4 volte rispetto ai valori basali, poiché secreta sia dagli adipociti che dalla placenta. Abbiamo studiato 68 gravidanze di 48 donne affette da LES, suddivise in tre gruppi: normotese, ipertese croniche non trattate, e ipertese in terapia. Ne è emerso che la leptinemia è di  $16.5 \pm 2.3$  ng/ml nelle pazienti normotese,  $41.6 \pm 5.7$  ng/ml nelle gestanti con LES ipertese e non trattate e  $30.6 \pm 3.5$  ng/ml nelle pazienti con LES in terapia anti-ipertensiva. Tutto ciò potrebbe suggerire che la terapia anti-ipertensiva possa ridurre la leptinemia nelle gravidanze patologiche e influenzare l'outcome neonatale.*

SUMMARY: Role of leptin in pregnancies complicated by SLE.

L. BATTISTA, F. TREZZA, A. CIOTOLA, G. FUSCO, M.L. FALCO, R. BORRELLI, A. TOLINO

*SLE is an autoimmune disease that predominantly affects females. Estrogens, which increases during pregnancy, can induce monoclonal B-cell activation, leading to production of autoantibodies, and the increase of pro-inflammatory cytokines. During SLE there is also visible overexpression of adipokines, mainly of leptin.*

*The values of leptin in pregnancy increases by approximately 3-4 times the baseline, because is secreted by adipocytes and by placenta. We studied 68 pregnancies in 48 women with SLE, divided into three groups: normotensive, hypertensive without therapy, and hypertensive under therapy. Leptin was  $16.5 \pm 2.3$  ng/ml in normotensive patients vs  $41.6 \pm 5.7$  ng/ml in hypertensive patients untreated, and  $30.6 \pm 3.5$  ng/ml in hypertensive patients with anti-hypertensive therapy. Our data suggest that antihypertensive therapy may reduce leptin in pathological pregnancies and influence the neonatal outcome.*

KEY WORDS: Lupus Eritematoso Sistemico (LES) - Leptina - Ipertensione arteriosa.  
Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Leptin - Hypertension.

### Introduzione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una tra le più frequenti patologie autoimmunitarie. Predilige la fascia d'età tra i 25 e i 35 anni, con prevalenza nel sesso femminile (85%), 10 volte più frequente che nel sesso maschile. La razza nera e quella asiatica sono colpite maggiormente, anche con forme più gravi.

Il LES è una malattia infiammatoria cronica, che può colpire la pelle, le articolazioni, i reni, i polmoni, il sistema nervoso centrale e periferico, il cuore e altri organi del corpo.

L'eziologia non è nota; si sviluppa quando il nostro sistema immunitario, perdendo la tolleranza verso il *self*, produce autoanticorpi che aggrediscono organi e tessuti.

Le ricerche più recenti dimostrano che l'espressione clinica della patologia risulta correlata all'intervento di molteplici fattori esogeni ed endogeni: fattori genetici, infezioni, soprattutto di natura virale, stress, fattori ormonali, immunologici, fattori ambientali come l'esposizione ai raggi UVA e UVB, ecc.

La spiccata predilezione del LES per il sesso femmi-

Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Dipartimento Clinico di Emergenza Ostetrica e Ginecologica  
e Medicina della Riproduzione, Urologia  
(Direttore: A. Tolino)

nile, e specialmente in donne in età fertile, deprime per l'intervento di fattori ormonali. È stato, infatti, dimostrato come gli estrogeni abbiano un ruolo scatenante o aggravante, mentre gli androgeni abbiano un ruolo protettivo.

Da qui il fatto che la gravidanza, nel corso della quale i livelli ormonali di estrogeni sono più elevati, risulta essere, se non adeguatamente trattata, un fattore di riaccensione della patologia lupica o comunque una causa scatenante la comparsa di complicanze nella paziente affetta da LES.

La concomitanza di LES e gravidanza espone a gravi complicanze sia la madre che il feto; di fatto il lupus eritematoso sistemico non interferisce con la fertilità, ma riduce la probabilità che la donna porti a termine la gravidanza, in quanto aumenta l'incidenza di aborto spontaneo, morte fetale tardiva e parto pretermine.

La gravidanza è una condizione in cui fisiologicamente avvengono delle importanti modificazioni della concentrazione nel sangue degli ormoni sessuali con aumento degli estrogeni e variazione del rapporto tra estrogeni ed androgeni. In gravidanza aumenta anche il cortisone che poi si riduce bruscamente dopo il parto. Queste variazioni che avvengono nei soggetti normali sono molto importanti perché proteggono il feto dalla risposta immunitaria della madre.

Infatti, nel sangue fetale si rinvenivano sostanze di provenienza materna, che vengono riconosciute come proprie dal sistema immunitario materno, e sostanze di origine paterna, che vengono considerate come estranee dalla madre. Il feto, da un punto di vista immunologico, può essere considerato, per il 50% dei suoi tessuti, un trapianto. Le variazioni ormonali che si verificano in gravidanza hanno pertanto l'obiettivo di impedirne il rigetto. Purtroppo nelle pazienti affette da LES queste variazioni ormonali stimolano la produzione di autoanticorpi e possono determinare un peggioramento della malattia.

Gli ultimi studi mostrano che gli estrogeni sono capaci di indurre attivazione policlonale delle cellule B, determinando la produzione di anticorpi, anche senza la cooperazione delle cellule Th1.

Gli estrogeni, inoltre, incrementano il numero di cellule produttrici di citochine pro-infiammatorie, specialmente quelle che producono IL-6. Tale citochina, per i suoi effetti pro-infiammatori e per le sue proprietà di induzione delle proteine della fase acuta e di attivazione funzionale delle cellule B, viene considerata come una citochina fondamentale nella fisiopatologia del LES.

Nel corso di numerose malattie infiammatorie croniche è stata dimostrata una iperespressione delle adipochine, molecole che sembrano coinvolte nella modulazione del sistema immunitario, oltre che nella genesi della sindrome metabolica; d'altro canto l'altera-

zione di questo *pattern* di citochine svolge un ruolo nella patogenesi e nel mantenimento dell'infiammazione cronica propria delle patologie autoimmunitarie, in particolar modo nel LES.

Recenti studi hanno valutato i livelli di adipochine in corso di malattie infiammatorie croniche ed è stato riscontrato che i livelli di leptina, una molecola della famiglia delle adipochine, risultano alterati in pazienti con LES nei quali concompa la presenza di sindrome metabolica e altri fattori di rischio cardiovascolari.

La leptina è una proteina di 167 aminoacidi, sintetizzata a partire dal gene OB, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, prodotta prevalentemente dagli adipociti; sembra agire a livello dei centri ipotalamici che regolano il peso corporeo, segnalando la quantità di grasso corporeo e regolando il dispendio energetico. La leptina influenza il metabolismo energetico, inducendo una riduzione dell'introito di cibo, un aumento della spesa energetica ed una riduzione dell'efficienza metabolica.

Essa gioca un ruolo fondamentale nella riproduzione; infatti pazienti anoressiche, con livelli periferici di leptina molto bassi, sono affette da amenorrea.

La leptina infatti agisce sul sistema nervoso centrale ed influenza molte funzioni endocrine dell'asse ipotalamo-ipofisi come gonadi, surrene, ovaio, ipofisi per la secrezione dell'ormone della crescita, tiroide e pancreas. Durante la gravidanza i livelli sierici materni di leptina aumentano progressivamente, raggiungendo i valori più elevati (circa 3-4 volte rispetto a quelli delle donne non gravide) alla fine del secondo trimestre, restando successivamente costanti fino alla fine della gravidanza.

Questo aumento è solo in parte dovuto all'aumento di peso delle gravide, poiché i livelli di leptina non sono significativamente correlati al BMI durante la gravidanza, al contrario di quanto avviene al di fuori della gestazione.

Inoltre, è stato dimostrato che la leptina è prodotta dalla placenta e che il peso placentare è significativamente correlato ai livelli di leptina nel sangue del cordone ombelicale. La leptina placentare dunque potrebbe contribuire all'aumento delle concentrazioni materne sieriche di leptina.

I livelli materni sono la somma della produzione a partire dal tessuto adiposo e dalla placenta (quest'ultima in maniera indipendente dall'adiposità).

Ciò spiega l'aumento improvviso nel primo trimestre e l'incremento, man mano che la gravidanza procede, parallelamente all'aumento ponderale materno e la diminuzione del peso nel post-partum.

L'iperleptinemia fisiologica che si verifica a termine di gravidanza non è associata ad un decremento dell'introito alimentare, né dell'attività metabolica; pertanto si è portati a supporre un ruolo alternativo a

quello del bilancio energetico, oppure che le gravide abbiano una qualche forma di leptino-resistenza, paragonabile alla condizione di obesità.

Al contempo, al normale rialzo dei livelli di leptina nel corso della gravidanza fisiologica, sono stati evidenziati valori ancora più elevati nel corso di gravidanze complicate.

Il lupus eritematoso sistemico e la leptina sembrano tra loro correlati dai medesimi fattori. Infatti già negli anni '70 un gruppo di ricercatori, con a capo Robert Good, aveva dimostrato come, in animali geneticamente predisposti allo sviluppo di LES, il semplice dimezzamento dell'apporto calorico quotidiano (a parità di altre condizioni endogene ed esogene) consentisse il raddoppio dell'età media di sopravvivenza. Studi condotti negli ultimi anni apportano qualche elemento chiarificatore in merito ai complessi meccanismi attraverso cui modificazioni della dieta quotidiana potrebbero interferire nella patogenesi del LES. Queste ricerche indicano che nelle intricate interrelazioni tra alimentazione, stress e sistema immunoendocrino un ruolo di mediazione fondamentale potrebbe essere svolto dalla leptina che, con le sue capacità pleiotropiche similcitochiniche, funge da potente regolatore dei processi autoimmunitari mediati da linfociti Th1. L'aumento del peso corporeo determina un aumento dei livelli di leptina circolanti e ciò induce a sua volta un aumento dell'ipertensione ipotalamica di MSH (*Melanocortin-Stimulating Hormone*): l'interazione dell'MSH col suo recettore (*Melanocortin-4 receptor*) induce una sovraregolazione dell'attività delle cellule Th1, con conseguente iperipertensione di citochine pro-flogogene e possibile induzione di fenomeni autoimmunitari Th1-correlati, ivi inclusi alcuni quadri patologici di LES.

## Scopo dello studio

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare il livello dei valori di leptinemia in pazienti gravide affette da LES e nei controlli, ossia pazienti con gravidanza fisiologica paragonabili tra loro per età BMI.

## Materiali e metodi

Abbiamo preso in esame un campione di 68 gravidanze che si sono avute in 48 donne affette da LES.

Le pazienti sono state suddivise in tre gruppi:

- I. 49 gravidanze normotese;
- II. 6 gravidanze con ipertensione cronica non trattate farmacologicamente;
- III. 13 gravidanze con ipertensione arteriosa in terapia anti-ipertensiva.

Sono stati effettuati i seguenti controlli strumentali-laboratoristici:

- misurazione sistematica della pressione arteriosa durante il ricovero;
- funzionalità renale (diuresi, proteinuria, creatinemia, uricemia, azotemia);
- funzionalità epatica (AST, ALT, ALP, ÁGT);
- emostasi (PT, APTT, D-dimero, fibrinogeno, piastrine);
- emocromo completo.

Abbiamo raccolto dati circa i farmaci anti-ipertensivi usati: (Ca<sup>++</sup>-antagonisti, β-bloccanti, α-metildopa) e farmaci per il trattamento del LES (steroidi, aspirina, eparina).

Abbiamo considerato la malattia attiva al momento del concepimento se vi era un'assunzione giornaliera di prednisone >10 mg o se lo score SLEDAI ≥2.

Abbiamo effettuato un'accurata anamnesi ostetrica, valutando la presenza di aborti e complicanze materno-fetali in gravidanze precedenti.

È stato effettuato un profilo anticorpale completo, valutando gli anticorpi antinucleo (ANA), gli anticorpi anti-doppio filamento del DNA (Anti ds-DNA), gli anticorpi antifosfolipidi, gli anticorpi anti-SSA e SSB, lupus anti-coagulant (LAC) e gli anticorpi anticardiolipina.

Sono stati dosati i livelli sierici di leptina.

Le pazienti sono state sottoposte a cardiocografia quotidianamente ed ecografia con flussimetria doppler ogni 3 giorni.

Abbiamo raccolto dati circa il peso alla nascita, l'epoca del parto, punteggio di Apgar a 1 e 5 minuti, eventuale accesso in TIN (terapia intensiva neonatale).

## Risultati

Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso che l'età materna, l'epoca gestazionale al momento del parto, il peso alla nascita, la conta piastrinica e la creatinemia presentavano valori simili tra le pazienti ipertese e non.

Vi era invece una tendenza di pesi alla nascita maggiori nelle normotese rispetto alle ipertese, come pure delle età gestazionali medie (Tab. 1).

La pressione sistolica media all'ingresso era ovviamente differente tra il gruppo delle normotese e quello delle ipertese, e nell'ambito di quest'ultimo gruppo tra le donne in terapia e quelle non in terapia farmacologica.

Le differenze della pressione diastolica erano significative solo tra le normotese e quelle in terapia antiipertensiva (Tab. 2).

La scelta dei farmaci anti-ipertensivi usati nello

TABELLA 1 - ANALISI DELLE VARIABILI DEMOGRAFICHE IN GRAVIDE AFFETTE DA LES.

Variabile	I: normotese (n=49)	II: ipertese No-T (n=6)	III: ipertese T (n=13)	P
Età materna (anni)	25.7±6.0	26.0±6.8	24.8±5.2	NS
Età gestazionale finale (settimane)	36.0±4.7	33.3±6.7	34.2±4.1	NS
Peso neonatale alla nascita (g)	2601± 953	2207±1311	948±865	NS
Conta piastrinica (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	202.0±76.4	167.4±69.4	204.9±76.6	NS
Creatininemia (mg/dL)	0.88±1.0	0.54±0.15	1.02±0.115	NS

TABELLA 2 - VALORI PRESSORI DEI TRE GRUPPI.

Valori pressori	I: normotese (n=49)	II: ipertese No-T (n=6)	III: ipertese T (n=13)	P
<b>In entrata</b>				
PAS (mmHg)	116±10.1	138.5±8.2	129.2±21.6	<0.05
PAD (mmHg)	68.0±8.0	74.5±12.2	84.3±15.0	<0.05
<b>In uscita</b>				
PAS (mmHg)	143.8±19.3	140.0±8.8	173.0±23.0	<0.05
PAD (mmHg)	89.5±15.0	81.8±9.5	109.0±13.0	<0.05

studio è stata quasi uniformemente distribuita tra Ca<sup>++</sup>-antagonisti (nifedipina), β-bloccanti (labetalolo) e metildopa.

In uscita la pressione arteriosa sistolica e diastolica è maggiore nelle ipertese in terapia.

Di 13 gravidanze nel gruppo delle ipertese trattate, in 2 è stata necessaria l'associazione di più farmaci anti-ipertensivi.

L'incidenza della patologia ipertensiva nelle pazienti che hanno ricevuto aspirina o eparina è stata sovrapponibile (Tab. 3).

La percentuale di pazienti ipertese in terapia che ha ricevuto steroidi è significativamente maggiore rispetto alla percentuale di pazienti che hanno ricevuto steroidi negli altri due gruppi (Tab. 3).

Confrontando le pazienti normotese con tutte le pazienti ipertese (sia trattate che non trattate), la preeclampsia si è instaurata nel 23% delle pazienti normotese e nel 32% delle pazienti ipertese (P=0,54).

Nessuna paziente ipertesa non trattata ha avuto preeclampsia, mentre 6 di 13 pazienti ipertese in terapia hanno avuto diagnosi di preeclampsia (Fig. 1).

Tre gravidanze hanno presentato esito fetale infuosto, alla 23<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup> e 31<sup>a</sup> settimana di gestazione. Di queste, 2 hanno sviluppato preeclampsia nel gruppo delle normotese (alla 23<sup>a</sup> e 31<sup>a</sup> settimana) e 1 nel gruppo delle ipertese non trattate (alla 24<sup>a</sup> settimana).

Abbiamo considerato un totale di 48 pazienti di cui 44 con pregressa diagnosi di LES, mentre 4 presentavano segni clinici di sospetto durante il I trimestre, con successiva conferma mediante una consulenza reumatologica.

L'età media al concepimento era di 30 anni, con una durata del LES di circa 4 anni.

Trentadue gravidanze si sono avute in donne con anamnesi di pregressi aborti spontanei, per lo più nel I trimestre.

Non siamo riusciti a stabilire con esattezza la pro-

TABELLA 3 - INCIDENZA DELL'IPERTENSIONE IN PAZIENTI TRATTATE CON ALTRI FARMACI.

	I: normotese (n=49)	II: ipertese No-T (n=6)	III: ipertese T (n=13)
Trattamento con steroidi	19 (38.8%)	3 (50.0%)	12 (92.3%)
Trattamento con aspirina	13 (26.5%)	1 (16.7%)	3 (23.1%)
Trattamento con eparina	13 (26.5%)	2 (33.3%)	3(23.1%)

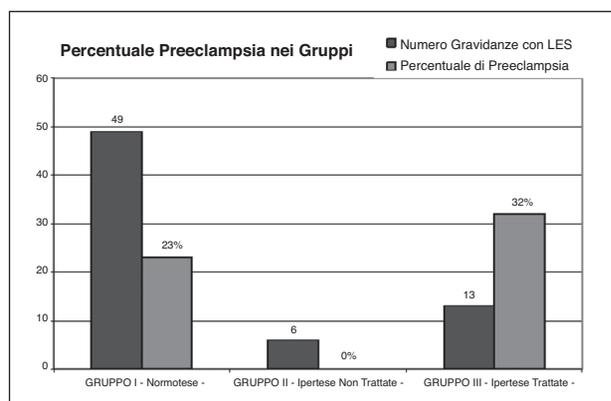


Fig. 1 - Percentuale di preeclampsia in gravidanze con LES.

porzione di pazienti con presenza di anticorpi antecedente il ricovero ostetrico, per omissione di dati in alcune cartelle.

Delle 29 pazienti con positività nota per anticorpi antifosfolipidi 10 sono rientrate nei criteri di diagnosi della sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Tabella 4).

Solo 2 pazienti hanno avuto malattia attiva trattata esclusivamente con prednisone >10 mg/die.

Quattro gravidanze sono state complicate da una iniziale piastrinopenia materna (<100.000/ $\mu$ l), in donne che hanno successivamente sviluppato preeclampsia.

Nelle 68 gravidanze il LES è stato trattato con steroidi in 34 casi (dose media 17 mg/die), con eparina in 18 casi, con aspirina in 17 casi.

Eparina ed aspirina avevano scopo preventivo delle complicanze emostatiche, nei casi di positività per gli anticorpi antifosfolipidi o maggior rischio di insufficienza placentare.

Nessun fattore tra quelli considerati sembra essere associato significativamente ad un maggior rischio di preeclampsia; l'unico fattore che pare essere predittivo di aumentato rischio di sviluppo di preeclampsia è la piastrinopenia all'inizio della gravidanza.

Più della metà delle nascite è avvenuta prematuramente, la maggior parte tra 32 e 37 settimane, in gran parte per PROM.

Altre cause di parto pretermine sono state il ritardo di crescita intrauterina (5 casi) e l'oligoidramnios (1 caso) (Tabelle 5, 6).

I fattori associati con parto pretermine sono stati:

- uso di prednisone al concepimento;
- uso di farmaci anti-ipertensivi;
- severa riesacerbazione durante la gravidanza.

La maggior parte dei parti pretermine spontanei è stata causata dalla PROM in pazienti in trattamento con prednisone, il che suggerisce una possibile correlazione.

La concentrazione della leptina è risultata essere di

16,5 $\pm$ 2,3 ng/ml nelle gravide fisiologiche, 41,6 $\pm$ 5,7 ng/ml nelle pazienti con LES ipertese non trattate e 30,6 $\pm$ 3,5 ng/ml nelle pazienti con LES in terapia anti-ipertensiva, suggerendo quindi che la terapia anti-ipertensiva potrebbe contribuire ad abbassare i livelli di

TABELLA 4 - VARIABILI DEMOGRAFICHE GESTAZIONALI.

Variabile	Tutte le gravidanze (n=68)	Inizio del LES durante la gravidanza (n=4)
Età materna media al concepimento	30 $\pm$ 6.5	24 $\pm$ 6.0
Gravidanze precedenti	1.7 $\pm$ 1.8	1.3 $\pm$ 0.5
Durata della malattia	3.8 $\pm$ 4.6	0
Storia di positività per SSA o SSB	26 (38%)	2 (50%)
Storia di positività per ACL/LAC/APL	32 (47%)	1 (25%)
Storia di positività per anticorpi anti-DNA a doppia elica	34 (50%)	2 (100%)
SLEDAI score (alla prima visita ostetrica)	1.75 $\pm$ 2.4	5.3 $\pm$ 4.0
Malattia attiva	33 (49%)	3 (75%)
Piastrinopenia (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4 (6%)	2 (66%)

TABELLA 5 - OUTCOME NEONATALE.

Esiti fetali e neonatali	Tutte le gravidanze (n=68)
Esito fetale infausto	3 (4%)
Nascita pretermine (<37 settimane)	38 (56%)
32-37 settimane	32 (47%)
28-32 settimane	3 (4%)
< 28 settimane	3 (4%)
Ritardo di crescita intrauterino (IUGR)	5 (7%)
Punteggio di Apgar ad 1 minuto <7	13 (19%)
Punteggio di Apgar a 5 minuti <7	3 (4%)
Accesso all'unità intensiva neonatale	31 (46%)

TABELLA 6 - TIMING DEL PARTO.

Variabile	Parti spontanei	TC elettivi
<i>Età gestazionale</i>		
32-37 settimane	20/32	12/32
28-32 settimane	2/3	1/3
<28 settimane	1/3	2/3

leptina che sono alterati nelle gravidanze patologiche, ed eventualmente potrebbe influenzare l'*outcome* neonatale.

La frequenza delle perdite fetali e di IUGR non è risultata molto diversa da quella della popolazione generale, probabilmente per una gestione più attenta delle gravidanze incluse in questo studio, perché considerate a rischio sin dall'inizio per la pregressa diagnosi di LES.

Abbiamo evidenziato un maggior rischio di preeclampsia nelle gravidanze di pazienti ipertese affette da LES.

Fattori predittivi di preeclampsia in donne con LES sono stati l'entità della piastrinopenia e del coinvolgimento renale.

## Bibliografia

1. ACOG Practice Bulletin n° 33, January 2002: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologist. Vol. 99, n°1 January 2002.
2. Adams EM, Mac Gillivray I. Long term effect of preeclampsia on blood pressure. *Lancet* 1961;2:1373-1375.
3. Bottino S. et al: Atti del Congresso Regionale AOGOI Lombardia; Lodi 1997;31-38.
4. Davey DA, Mac Gillivray I. The Classification and Definition of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1998;158:892-898.
5. Ferrer RL et. al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96 (5 pt su 2): 849-860.
6. Galli M. et al. Antiphospholipid antibodies: predictive value of laboratory test. *Thromb Hemost* 1997;78:75.
7. Johnson M.J. Obstetric complications and Rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23,169.
8. Jones D.C. and Hayslett J.P., Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335pp 226-232.
9. Khamashta M.A et al. Systemic Lupus Erythematosus of flares during pregnancy. *Rheum. Dis Clin North Am* 1997; 23, 15.
10. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2002;101(2):129-34.
11. Mascola MA, Repke T. Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum. Dis Clin.North Am* 23, 1997; pp. 119-132.
12. Montemagno U, De Placido G, Colacucci N. Malattie autoimmuni in gravidanza. Trombocitopenia. In Candiani, Danesino, Gastaldi: *La Clinica Ostetrica e Ginecologica*. Massen, Milano 1996.
13. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North America* 1994;20:87117.
14. Saylan F, Köken G, Cosar E, Köken T, Saylan A, Ariöz DT, Sahin F, Köken R, Yilmazer. Maternal and fetal leptin and ghrelin levels: relationship with fetal growth. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Sep 10 [Epub ahead of print].
15. Bomba-Opon D, Horosz E, Szymanska M, Wielgos M. Maternal plasma adipokines and insulin concentrations in relation to fetal biometry in the gestational diabetes. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010 Aug 30;31(4) [Epub ahead of print].
16. Bomba-Opon D, Wielgos M, Horosz E, Bartkowiak R, Kosinski P, Bochenska K. Placental first trimester's measurements in relation to maternal plasma adiponectin, leptin and insulin concentrations. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010 Aug 30;31(4) [Epub ahead of print].
17. Misra VK, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Aug 19 [Epub ahead of print].
18. Manuel-Apolinar L, Zarate A, Rocha L, Hernández M. Fetal malnutrition affects hypothalamic leptin receptor expression after birth in male mice. *Arch Med Res.* 2010 May;41(4): 240-5.
19. Farley DM, Choi J, Dudley DJ, Li C, Jenkins SL, Myatt L, Nathanielsz PW. Placental amino acid transport and placental leptin resistance in pregnancies complicated by maternal obesity. *Placenta.* 2010 Aug; 31(8):718-24 Epub 2010 Jul 7.
20. Heltemes A, Gingery A, Soldner EL, Bozadjieva N, Jahr KN, Johnson BK, Gilbert J S. Chronic placental ischemia alters amniotic fluid milieu and results in impaired glucose tolerance, insulin resistance and hyperleptinemia in young rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010 Jul;235(7):892-9.
21. Fattah C, Barry S, O'connor N, Farah N, Stuart B, Turner MJ- Maternal leptin and body composition in the first trimester of pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Jun 9 [Epub ahead of print].