

Rolul compartimentului matern, fetal și placentar în reglarea endocrină a creșterii și dezvoltării fetale

Role of maternal, fetal and placental factors in endocrine fetal growth regulation

J. Marin

Doctorand UMF "Carol Davila"

Abstract

Normal fetal growth development is the result of the interactions of many factors between the mother, placenta and the fetus. The placenta is a key factor in the normal development of the pregnancy by its wide variety of functions, especially nutritional, transport, endocrine, immunologic and barrier function. Endocrine and metabolic

changes during pregnancy is the result of physiological alterations of the maternal-fetal interface. Many of endocrine and metabolic adaptative changes during pregnancy can be the result of direct signalling from feto-placental unit.

Keyword: fetal growth, placenta, growth factors

Rezumat

Creșterea normală fetală este influențată de numeroși factori materni, placentari și fetali. De aceea, studiarea factorilor care reglează și influențează homeostazia maternă și fetală este deosebit de importantă în evoluția ulterioară. Dintre factorii care influențează dezvoltarea fetală, placenta joacă un rol-cheie în desfășurarea normală a sarcinii, prin multiplele funcții ale sale - în special cea de nutriție, de transport, endocrină, imunologică sau de barieră. Modificări endocrine și metabolice din cursul sarcinii rezultă din alterările fiziologice la nivelul interfeței dintre mamă și făt.

Multe din modificările endocrine și metabolice adaptative din cursul sarcinii pot fi atribuite direct semnalelor hormonale cu originea în unitatea feto-placentară.

Cuvinte-cheie: creștere fetală, placenta, factori de creștere

Reglarea neuroendocrina acționează în principal la nivelul compartimentelor:

- I. matern
- II. placentar
- III. fetal

I. Rolul mamei în reglarea creșterii fetale

Creșterea fetală normală - în prima fază, până la 16 săptămâni, creșterea are loc pe seama hiperplaziei celulelor fetale, apoi între 16 și 32 săptămâni - prin hiperplazia și hipertrofia celulară, pentru că după 32 săptămâni, în principal prin hipertrofia celulelor formate, prin crearea depozitelor de glicogen și a depozitelor adipoase fetale.

Factori genetici și de mediu

În studii efectuate pe sarcinile din ovocite donate s-a demonstrat că factorii genetici care influențează dezvoltarea fetală sunt doar vârsta gestațională și

Reglarea creșterii și dezvoltării fetale

Dezvoltarea celulei ou, ulterior a embrionului, apoi a fătului depinde de influența factorilor genetici, neuro-hormonali, precum și de influența factorilor de mediu.

Înțelegerea mecanismelor reglatorii care influențează dezvoltarea fetală

este utilă în îngrijirile ulterioare pentru nou-născuți. Mediul în care se dezvoltă fătul este esențial pentru supraviețuirea sa și pentru starea de sănătate pe termen lung.

Evoluția normală a unei sarcini depinde în principal de interacțiunea unor factori neurohormonali, iar reglarea neuroendocrină este esențială în evoluția sarcinii.

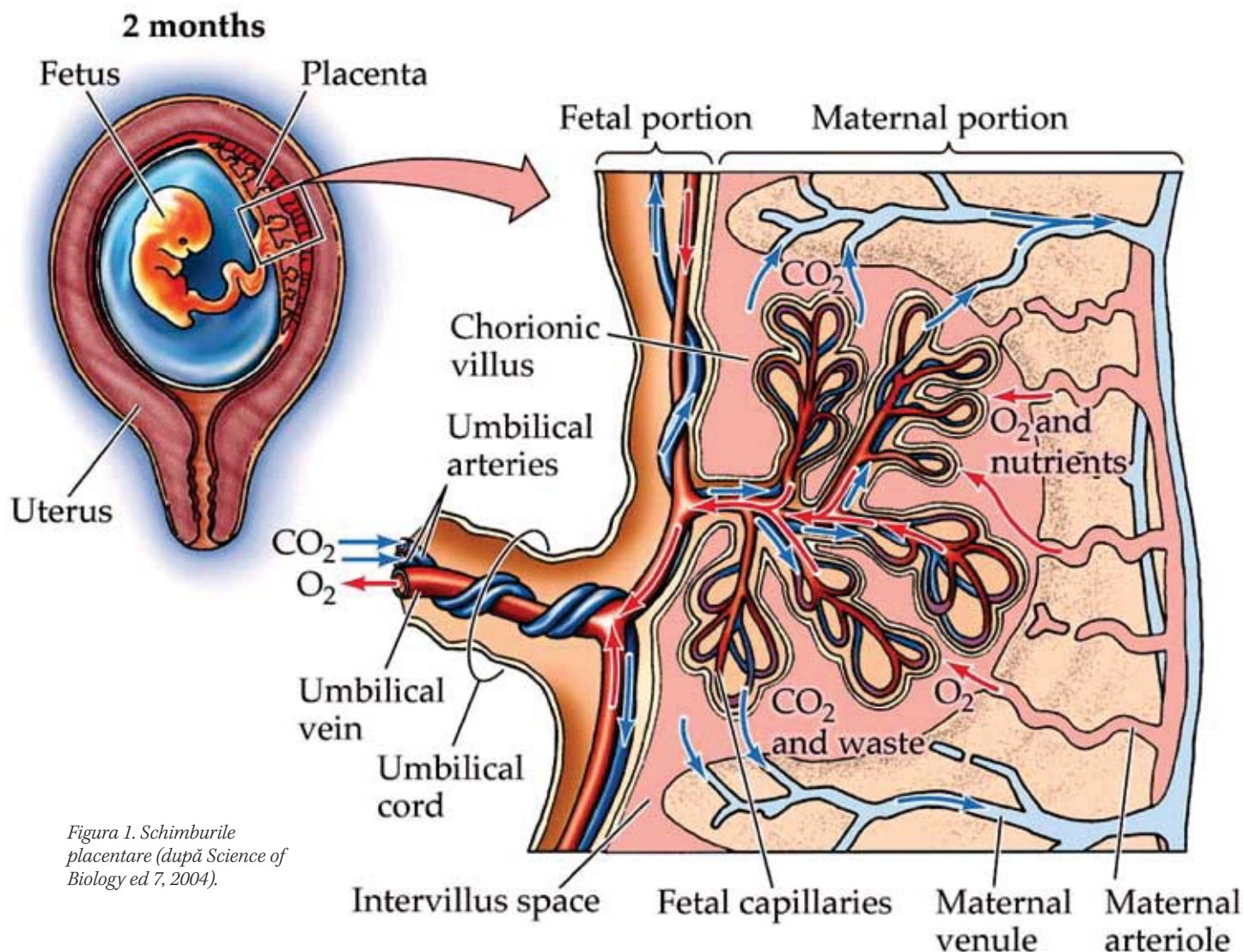


Figura 1. Schimburile
placentare (după Science of
Biology ed 7, 2004).

greutatea mamei purtătoare a sarcinii, în timp ce greutatea mamei care a donat ovocitele nu a influențat greutatea la naștere.

Sexul fetal este un alt factor care influențează dezvoltarea - copii de sex masculin au greutatea mai mare comparativ cu cei de sex feminin.

Mediul intrauterin este un factor-cheie care influențează dezvoltarea fetală prin aportul matern de nutrienți, de oxigen, energetic.

Fluxul sangvin crescut adaptativ prin arterele uterine de peste 3 ori în cursul sarcinii este esențial pentru a îndeplini nevoile metabolice ale uterului, placentei și fătului în dezvoltare, în plus, apar vase noi, de neoformație la nivel uterin,

posibil stimulate de factorii angiogenici - de creștere placentară (PIGF), VEGF, HCG sau IGF II.

Alți factori sunt reprezentați de fumatul și consumul de droguri, prin niveluri scăzute de vitamina C, beta-caroten, B6, Vit B12 și acid folic față de nefumători, probabil prin supresia apetitului, scăderea aportului, a absorbției și creșterea utilizării micronutrienților.

Hipoxia maternă este un factor independent de alte afecțiuni care influențează metabolismul celular.

Restricția creșterii este mai importantă pentru circumferința abdominală decât pentru circumferința craniană fetală.

Sunt incriminate, de asemenea, me-

canisme mediate imun. O serie de citokine proinflamatorii (TNF alfa, IL-6) sunt crescute la altitudini ridicate, iar alte citokine antiinflamatorii (IL10) sunt scăzute. Studiile placentei în aceste cazuri au arătat o remodelare scăzută a arterelor uteroplacentare ca răspuns adaptativ la fluxul scăzut sangvin la nivelul arterelor iliace și uterine, cu reducerea fluxului sangvin prin unitatea fetoplacentară.

Alte boli inflamatorii pot contribui la restricția creșterii fetale: astmul, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, afecțiuni periodontale. Nivelul crescut al citokinelor proinflamatorii se corelează cu restricția creșterii fetale.

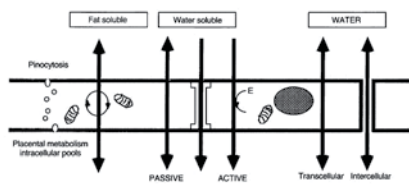


Figura. 2 Schemă reprezentând transportul transmembranar la nivel placentar

II Rolul placentei în reglarea dezvoltării fetale

Placenta este organ-cheie în desfășurarea sarcinii, îndeplinind multiple funcții: endocrină, metabolică, imunologică, de barieră, nutritivă etc.

Nu există comunicare directă între sângele fetal din capilarele fetale din spațiul intervilos al vilozității coriale și cel matern limitat în spațiul intervilos. Singura excepție este reprezentată de apariția accidentală a fisurilor în vilozitățile coriale, care permite eritrocitelor și leucocitelor fetale să scape în circulația maternă.

Placenta primește și transmite semnale către mamă și făt și este locul schimburilor de nutrienți și produși toxici.

Dezvoltarea adecvată a placentei este esențială pentru creșterea fetală. Invazia trofoblastică și fluxul uteroplacentar sangvin sunt necesare pentru susținerea creșterii fetale.

Spațiul intervilos

Este compartimentul biologic primar al transferului maternofetal. Acest compartiment extravascular este scăldat de sângele matern. Substanțele nutritive materne intră în spațiul intervilos, apoi sunt transportate către sinciotrofoblast. Invers, substanțele transportate de la făt spre mamă sunt transferate din sinciotrofoblast în același spațiu intervilos. Astfel, vilozitățile coriale și spațiul intervilos substituie pentru făt funcția plămânului, tubului digestiv și a rinichiului.

Fluxul uteroplacentar aproape de termen a fost estimat la aproximativ 700-900 ml/min., majoritatea trecând spre spațiul intervilos.

Transferul placentar

Substanțele care trec din compartimentul matern în cel fetal trebuie să

traverseze pe rând sinciotrofoblastul, stroma spațiului intervilos și peretele capilar fetal. Totuși, această barieră histologică nu se comportă ca o simplă barieră fizică.

Pe tot parcursul sarcinii, sinciotrofoblastul permite activ și pasiv, facilitează și ajustează rata transferului diferitelor substanțe către făt.

Suprafața de schimb vasculară a placentei la termen este de cca 11 mp.

Transportul nutrienților prin placenta

Placenta este un organ metabolic activ, extrăgând cca 40-60 % din totalul de glucoză și oxigen furnizate de circulația uterină. Restul nutrienților și metabolizilor sunt transferați prin placenta printr-un proces de difuzie pasivă, facilitată, transport activ, endocitoză sau exocitoză. Transportul prin difuzie activă (pentru oxigen, CO₂ și uree) este limitat de suprafața de schimb și fluxul sangvin. Difuzia facilitată (glucoză sau lactat) implică transferul împotriva unui gradient de concentrație de o moleculă transportoare fără o cheltuială energetică suplimentară. Transportul activ necesită atât proteine transportoare, cât și consum energetic.

În procesul transferului la nivel placentar intervin mai multe variabile:

✗ concentrația substanței și legarea de proteine în compartimentul matern și fetal;

✗ fluxul sangvin la nivelul spațiului intervilos și prin capilarele vilozitare;

✗ suprafața de schimb la nivelul epiteliului sinciotrofoblastului - interfața maternă;

✗ suprafața de schimb la nivelul capilarelor fetale placentare;

✗ procesul de difuzie;

✗ transportul activ;

✗ capacitatea de metabolizare de placenta în cursul transferului;

✗ proteinele de legare din compartimentul matern și fetal.

Transportul aminoacizilor

Acesta se face prin intermediul transportorilor de aminoacizi de la nivelul membranelor bazale - fetale, cât și microvilozitate - materne.

Sistemul A, un transportor activ dependend de Na, se află în special la nivelul membranei microvilozite și

transportă aminoacizi neutri cum sunt: alanina, serina, prolina, glicina.

Sistemul ASC în special de la nivelul membranei bazale transportă în special aminoacizi neutri.

Sistemul L Na independent transportă fenilalanina și aminoacizii cu lanțuri ramificate, în timp ce sistemele y⁺ și y⁺ L transportă aminoacizi cationici (arginină).

Aminoacizii sunt metabolizați și procesați de placenta (de exemplu, leucina este deaminată în placenta și produsul final și leucina sunt transferate la făt).

În restricția de creștere intrauterină (IUGR) există alterări atât la nivelul transportului placentar, cât și al absorbției la nivel fetal.

În plus, există un mecanism de up regulation al transportului aminoacizilor pentru prevenirea restricției de creștere. Fătul poate trimite semnale către mamă prin placenta privind necesarul crescut de nutrienți.

Transportul glucozei prin placenta

Glucoza este principala sursă de energie pentru făt și placenta.

Fătul produce cantități minime de glucoză și de aceea necesită transportul de glucoză de la mamă prin difuzie facilitată prin transportorii glucozei (GLUT) din suprafețele materne și fetale ale trofoblastului.

GLUT 1 se află din abundență în membrana microvilozitară a sinciotrofoblastului, de 3 ori mai mult decât în membrana bazală. Hipoglicemia la feții cu greutate mică pentru vârstă gestațională poate fi urmarea reducerii aportului și transferului glucozei prin placenta.

Transferul glucozei este neschimbat în partea fetală a placentei, activitatea și expresia GLUT rămâne neschimbată în placentele din IUGR.

Transferul acizilor grași

Acizii grași (AG) sunt necesari în trimestrul III pentru modificările din compoziția țesutului fetal, în particular a creierului și țesutului adipos. Acizii grași n-3 și n-6 sunt furnizați numai din dieta mamei și transferul placentar. AG liberi pot fi transferați prin difuzie pasivă. AG esențiali sunt semnificativ crescuți, iar activitatea lipoproteinlipazei este

scăzută în placenta din IUGR, cu implicații asupra dezvoltării sistemului nervos.

Producția hormonilor placentari

În sarcină, placenta este un organ endocrin important. Sincitiotrofoblastul este locul unde sunt produși hormonii necesari menținerii sarcinii, cum sunt: estrogenul, progesteronul, HCG, hormonul lactogen placentar și placentar-GF.

Unii hormoni sunt implicați în creșterea fetală. În studii la femei malnutrite sau cu anemie, s-au găsit niveluri crescute ale HPL, GH sau IGF I.

Alte studii au arătat o legătură între HPL seric matern și creșterea fetală. HPL poate promova creșterea embrionică precoce și mai târziu poate stimula producția altor hormoni IGF I și insulină.

Insulina fetală promovează creșterea, acționând ca un semnal la disponibilitatea nutrienților. Deficitul insulinei determină reducerea creșterii fetale. Concentrația insulinei din sângele venos din cordonul ombilical este semnificativ mai mică la nou-născuții SGA și este corelat cu greutatea și lungimea nou-născutului la naștere și greutatea placentei.

Pe de altă parte, nivelul insulinei din lichidul amniotic nu este corelat cu greutatea la naștere.

La pacientele cu diabet zaharat, ca răspuns la hiperglicemia maternă, fătul crește producția de insulină fetală, ceea ce determină accelerarea creșterii și macrosomie.

Axa IGF

IGF I și IGF II sunt polipeptide care au secvențe asemănătoare cu Insulina au proprietăți mitogene, inducând creșterea și proliferarea celulelor somatice și pot influența transportul glucozei și aminoacizilor la nivelul placentei.

Receptorul pentru Insulin-like Growth Factor I (IGF-1R), care este omolog receptorului pentru insulină este un receptor transmembranar de tip tirozin kinază. Activitatea sa este controlată prin fosforilare după legarea IGF I (IGF 2 are afinitate mai mică) la porțiunea extracelulară. Aceasta duce la activarea kinazelor și a cascadelor ulterioare denumite căile PI3K/Akt și Erk.

IGF sunt implicate în creșterea scheletului și sunt esențiale în prevenirea apoptozei. Receptorul pentru IGF I nu este mitogenic ca alți receptori pentru factori de creștere, dar prin capacitatea de activare a căii PI3 kinazei este esențial pentru medierea supraviețuirii celulare.

Concentrația serică maternă a IGF I și IGF II este crescută la femeile gravide comparativ cu cele care nu sunt gravide. IGF are un rol în creșterea fetală în plus față de efectele asupra creșterii postnatale.

Producția maternă de IGF este stimulată de semnale hormonale derivate din placenta. Hormonul placentar GH și HPL sunt sintetizați de sincitiotrofoblast și sunt eliberați în circulația maternă unde stimulează producția de IGF I. HPL este eliberat și în circulația fetală unde stimulează axa IGF.

Concentrațiile serice fetale de IGF I, IGF II și IGFBP 3 cresc semnificativ cu vârsta gestațională, în principal IGF I. Se pare că IGF-urile fetale sunt produse de țesuturile fetale și sunt modulate de către placenta.



Centrum®
Materna
De la A la Z

Centrum®
Materna
De la A la Z

Acest produs este un supliment alimentar.
Se recomandă citirea cu atenție a prospectului.

**Aport complet de
vitamine, minerale și
oligoelemente pentru
femeile însărcinate, mame
care alăptează și femei
care intenționează să
rămână însărcinate.**

Centrum® Materna
Formulă completă de la A la Z.

Wyeth®
Consumer Healthcare

Proteina asociată sarcinii - PAPP-A

PAPP-A este secretată în cursul sarcinii de către decidua și placenta, clivează IGFBP 4, un inhibitor puternic al IGF, crescând astfel activitatea IGF.

Nivele scăzute ale PAPP-A precoce în sarcină sunt asociate cu risc crescut de IUGR. Acest fapt este dovedit la șoarecii transgenici la care lipsește gena PAPP-A.

III. Rolul fătului în reglarea creșterii

Axa fetală a IGF

Majoritatea IGF din circulația fetală are originea din țesuturile fetale. IGF îi permite fătului să ajusteze nivelurile locale ale factorilor de creștere, modulând dezvoltarea și diferențierea celulară.

Rolul axei IGF în creșterea fetală a fost studiat la geminii monozigotici care sunt genetic identici și împart același mediu intrauterin (ex.: sindromul transfuzor-transfuzat).

Axa IGF are un rol-cheie în modularea creșterii fetale în cursul sarcinii, cu implicarea IGF I, IGFBP 1 și IGFBP 3, cu rol central în creșterea fetală, iar IGF II are un rol important în creșterea placentară.

Insulina

Singurul hormon fetal cu efect asupra creșterii intrauterine este insulina - considerată adevăratul hormon de creștere. Deoarece insulina maternă nu poate trece prin bariera placentară, insulina fetală este secretată de pancreasul fetal. Studiile experimentale și clinice au arătat că există o corelație pozitivă între nivelul insulinei plasmatică și greutatea fetală. IUGR a fost evidențiat la nou-născuții cu ageneză pancreatică, a căror dezvoltare s-a întrerupt la 30-32 de săptămâni.

IUGR indusă de pancreatectomie la modelele animale (oaie), cu reducerea cu 40-50% a indexului creșterii, a revenit la normal cu insulinoterapie.

Pancreasul fetal este singura sursă de insulină în circulația fetală. Insulina este prezentă începând cu săptămâna 8-10 de gestație, rămânând relativ inactivă până în săptămâna 20, când răspunsul la glucoză devine evident.

Amilina

Este un polipeptid de tip amiloid insular (IAPP) secretat de celulele β

pancreatice simultan cu insulina în proporție de 100:1.

Amilina contribuie alături de insulină la controlul glicemic. Scade golirea gastrică, promovează sațietatea, inhibă secreția de glucagon în timpul hiperglicemiei și scade necesarul de insulină.

În timp se insulina scade glicemia, iar glucagonul crește glicemia, amilina menține un nivel stabil al glicemiei, reducând afluxul glucozei în circulație.

Receptorii - există cel puțin 3 complexe de receptori diferiți care au afinitate înaltă pentru amilina. Acestea conțin receptorul de calcitonină în centru plus una din următoarele 3 proteine care modulează activitatea receptorului: RAMP 1, RAMP 2 sau RAMP3.

Rolul corticoizilor exogeni și endogeni asupra creșterii și dezvoltării fetale

Glucocorticoizii sunt esențiali pentru dezvoltarea și maturarea organelor fetale înainte de naștere (plămâni, timus, ficat, rinichi). La nivelul plămânilor fetali este stimulată producția de surfactant și crește raportul lecitină/sfingomielină din lichidul amniotic.

Studiile randomizate controlate arată că nu există o scădere în plus a dezvoltării fetale la repetarea dozelor de corticosteroizi antenatal, totuși studiile pe animale au arătat un efect de scădere a dezvoltării fetale pentru corticoizii sintetici (betametazonă, în special în doze repetate).

Un rol deosebit de important în menținerea raportului dintre cortizolul matern și fetal (de 5-10 ori mai mare) îi revine enzimei 11-beta HSD 2 (hidroxisteroid dehidrogenază) de la nivel placentar. Enzima cu cele două izoforme ale sale 1 și 2 convertește cortizolul în forma inactivă 11 keto-metabolit și menține balanța glucocorticoizilor, protejând fătul de concentrațiile prea mari de corticoizi materni. Mutația genei 11 beta HSD 2 este asociată cu IUGR moderată.

Fătul comunică astfel cu mama prin intermediul placentei. Factorii genetici materni și mediul interacționează pentru a influența dezvoltarea maternă înaintea sarcinii. O serie de factori care includ starea de sănătate a mamei, fumatul, hipoxia, statusul nutrițional

influențează statusul pregestațional. Hormonii produși la nivelul placentei influențează metabolismul și comportamentul matern, aportul nutritiv și fluxul sangvin prin arterele uterine. Aceste modificări sunt necesare pentru a promova dezvoltarea și creșterea placentară.

Invazia trofoblastică și creșterea fluxului sangvin asigură creșterea placentei, permițându-i să sintetizeze hormonii necesari feedback-ului dintre mamă și făt, precum și transportorii necesari transferului nutrienților. Placenta menține de asemenea și echilibrul glucocorticoizilor dintre mamă și făt.

Funcționarea adecvată a placentei promovează creșterea fetală, care este influențată de genomul fetal și de contextul matern. Disfuncția oricăreia din aceste căi poate duce la alterări în creșterea și dezvoltarea fetală, cu efecte adverse atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Greutatea mică la naștere independent de prematuritate este un factor important, care contribuie la creșterea morbidității și mortalității neonatale și care este însoțită de creșterea costurilor îngrijirilor de sănătate.

Concluzii

✗ Evoluția normală a unei sarcini depinde în principal de interacțiunea unor factori neurohormonali, iar reglarea neuroendocrină la nivelul compartimentelor matern, fetal și placentar este esențială în modularea dezvoltării fetale.

✗ Transportul nutrienților este esențial pentru creșterea fetală, placenta este locul de sinteză și transport al hormonilor de creștere, iar funcția de barieră a placentei prin intermediul 11 beta HSD2 este deosebit de importantă în protecția de concentrațiile mari de glucocorticoizi.

✗ Afectarea reglării creșterii fetale poate este o cauză importantă de afectare fetală, aceste efecte adverse pot persista și mai târziu.

✗ Trebuie înțelese mecanismele reglării creșterii fetale în particular rolul mamei, placentei și al fătului.

✗ Placenta nu este doar o suprafață de schimb, ci un organ activ endocrinometabolic, de a cărui funcționare depind prognosticul și evoluția sarcinii.

Bibliografie

1. Reaven GM. Role of insulin in human disease. *Diabetes*. 1988;37: 1595-1607
2. R Holmes, H Porter et al, An immunohistochemical study of type I Insulin-like Growth Factor Receptors in the placenta of Pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses, *Placenta* (1999), 20, 325-30.
3. N.P. Illsley, Glucose transporters in the human placenta, *Placenta* (2000), 21, 14-22.
4. A.M.Carter et al, The expression of Insulin like Growth Factor and Insulin like Growth Factor Binding Protein mRNAs in mouse placenta, *Placenta* 2006, 27, 278-290
5. Vanessa E Murphy, Rofer Smith, Warwick Giles, Vicki Clifton, Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta and fetus, *Endocrine Reviews*, april 2006, 27: 141-169.
6. Weiss R, Dziura J, Burgert T, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-2374
7. Toal M, Chan C, Fallah S, et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:363.e1-363.e7
8. Centers for Disease Control and Prevention. Update: prevalence of overweight among children, adolescents, and adults: United States, 1988-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:198-202
9. Ratner RE, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial (2004) *Diabet Med* 21 (11): 1204-12
10. Cooper GJ, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KB (1987). "Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients". *Proc Natl Acad Sci USA* 84 (23): 8628-32
11. Hay DL, Christopoulos G, Christopoulos A, Sexton PM (2004). "Amylin receptors: molecular composition and pharmacology". *Biochem Soc Trans* 32 (5): 865-7
12. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK 1998 Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician* 58:453-60, 466-7
13. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyagbunam A, Merkatz R, Divon M 1989 Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161:646-53
14. Leguizamón G, von Stecher F 2003 Third trimester glycemic profiles and fetal growth. *Curr Diab Rep* 3:323-6
15. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH 2000 A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics* 106:E21
16. Sexton M, Hebel JR 1984 A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA* 251:911-5
17. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, et al. 1998 Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol* 140:115-20
18. Sibley C, Glazier J, D'Souza S 1997 Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth. *Exp Physiol* 82:389-402
19. Sibley CP, Glazier JD, Greenwood SL, et al. 2002 Regulation of placental transfer: the Na(+)/H(+) exchanger—a review. *Placenta* 23 Suppl A:S39-46
20. Cetin I 2003 Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 110 Suppl 1:S50-4
21. Jansson T 2001 Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr Res* 49:141-7
22. Zapf J, Rinderknecht E, Humbel RE, Froesch ER 1978 Nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) from human serum: recent accomplishments and their physiologic implications. *Metabolism* 27:1803-28
23. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG 2004 Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 114:397-407
24. Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR 1996 The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the fetomaternal interface. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2680-93
25. Lee PD, Conover CA, Powell DR 1993 Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med* 204:4-29
26. Liggins GC 1976 Adrenocortical-related maturational events in the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 126:931-41
27. Liggins GC 1994 The role of cortisol in preparing the fetus for birth. *Reprod Fertil Dev* 6:141-50
28. Caspi E, Schreyer P, Weinraub Z, Bukovsky I, Tamir I 1975 Changes in amniotic fluid lecithin-sphingomyelin ratio following maternal dexamethasone administration. *Am J Obstet Gynecol* 122:327-31
29. Matthews SG, Owen D, Kalabis G, et al. 2004 Fetal glucocorticoid exposure and hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function after birth. *Endocr Res* 30:827-36
30. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V 1998 Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet* 352:707-8

Wobenzym®

Păstrează-ți tinerețea cu enzimele vieții!



Wobenzym- cea mai bună soluție în mastopatia fibrochistică. Asociat cu antibiotice previne sterilitatea și inflamațiile cronice în anexite, endometrite, cervicite. Recomandat în stări pre și postoperatorii cât și în profilaxia varicelor la femeile însărcinate.