



**UNIVERSITA' degli STUDI di ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTA' DI MEDICINA

DOTTORATO DI RICERCA IN:

NEUROPSICOENDOCRINOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE E
DELLA SESSUALITA'

CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO

XX

Titolo della tesi

**NEUROPSICOENDOCRINOLOGIA
DELL'ALLATTAMENTO.
DEPRESSIONE POST-PARTUM ED ALLATTAMENTO.**

Dottorando: Dott.ssa VALERIA BRANCATO

Docente Tutor: Prof. ROMANO FORLEO

Coordinatore: Prof. MARCO TRABUCCHI

Questa pagina è stata intenzionalmente lasciata bianca

Indice

1.	Introduzione	9
2.	Controllo ipotalamico del sistema neuroipofisario	9
2.1.1.	Ossitocina, arginin-vasopressina, neurofisine.....	9
2.1.2.	Pathway Ipotalamico.....	11
2.1.3.	Pathway extraipotalamici	11
2.1.4.	Pathway nel tratto riproduttivo	11
2.2.	Controllo della secrezione degli ormoni neuro ipofisari.....	13
2.2.1.	Acetilcolina.....	13
2.2.2.	Influenza noradrenergica.....	13
2.2.3.	Peptidi oppioidi.....	13
2.2.4.	Neuroni contenenti attivina.....	14
2.2.5.	Estrogeni	15
2.2.6.	Ormoni rilasciante la tireotropina	16
2.3.	Funzioni fisiologiche degli ormoni neuro ipofisari.....	17
2.3.1.	Ossitocina.....	17
2.3.2.	Parto	17
2.3.3.	Rilascio di latte.....	18
2.3.4.	Comportamento sessuale.....	19
2.3.5.	Apprendimento e comportamento.....	20
3.	La prolattina nella riproduzione umana	20
3.1.	La struttura del gene della prolattina e sue omologhe.....	22
3.2.	La cellula lattotropa ipofisaria	24
3.2.1.	Il frammento della PRL di 16-KDa.....	26
3.2.2.	Recettori della prolattina e meccanismi di trasmissione del segnale	27
3.2.3.	Eterogeneità funzionale.....	29
3.3.	Controllo dello sviluppo delle cellule lattotrope e dello secrezione di prolattina	30
3.3.1.	Sintesi e rilascio di prolattina.....	32
3.3.2.	Fattori inibenti la prolattina.....	33
3.3.3.	Fattori di rilascio della prolattina (PRF)	38
3.3.4.	Ormone rilasciante la tireotropina.....	39
3.3.5.	Rilascio di prolattina mediato da neurotrasmettitori	41
3.3.6.	Feedback a breve raggio	42
3.3.7.	Controllo paracrino ed autocrino del rilascio di PRL	43
3.3.8.	Ormoni periferici.....	44
3.4.	Secrezione di prolattina sotto stimoli fisiologici.....	45
3.4.1.	Secrezione pulsatile e clearance.....	45
3.4.2.	Rilascio di PRL regolato dal sonno e dal cibo	46
3.4.3.	Stress e altri stimoli.....	48
3.4.4.	Pubertà e ciclo mestruale	48
3.4.5.	Gravidanza , parto ed allattamento.....	50
3.4.6.	La madre	50
3.4.7.	Il feto	51
3.4.8.	Rilascio multifasico durante il parto	53
3.4.9.	Lattogenesi ed allattamento	54
3.4.10.	Neuroendocrinologia del riflesso di suzione.....	57
4.	Lattazione, prolattina ed ossitocina.....	60

4.1. Lattazione, prolattina ed ossitocina.....	60
4.2. Effetto della prl sulla funzione del gene della beta caseina	62
5. La gravidanza e il puerperio. ruolo degli ormoni nella modulazione dell'umore.....	63
6. Allattamento materno e depressione post-partum.....	69
7. Materiali e metodi	73
7.1. Criteri di selezione delle pazienti.....	73
7.2. Scelta degli strumenti e modalita' di somministrazione	74
7.2.1. Descrizione degli strumenti	76
7.2.2. Analisi statistica	83
8. Risultati	84
9. Conclusioni	91
bibliografia	94

Indice delle Figure

Figura 1 Ormoni neuro ipofisari.....	10
Figura 2 Modello che illustra l'inibizione paracrina della secrezione di ossitocina (OT) rilasciata insieme alla vasopressina (VP) ad opera della dinorfina (DYN).....	14
Figura 3 Livelli plasmatici di ossitocina durante le diverse fasi del travaglio.....	17
Figura 4 Schematica rappresentazione delle vie neuronali riflesse per il rilascio di ossitocina ad opera del sistema ipotalamo-neuroipofisario	18
Figura 5 Rappresentazione schematica dell'alto grado di omologia tra ormone della crescita ipofisaria (hGH) e prolattina.....	21
Figura 6 Affinità strutturali della famiglia dell'ormone somatomammotropo	22
Figura 7 Rappresentazione schematica della regolazione neuroendocrina della funzione delle cellule lattotrope e della secrezione di PRL	32
Figura 8 Illustrazione della biosintesi della dopamina (DA) e della norepinefrina (NE) ...	34
Figura 9 Prolattina e turnover della dopamina (DA).	35
Figura 10 Illustrazione schematica del meccanismo di azione inibitorio della dopamina (DA) e di quello stimolatorio dell'ormone rilasciante la tireotropina (TRH) sul rilascio di prolattina (PRL) da parte delle cellule lattotrope.....	36
Figura 11 Concentrazione di prolattina (PRL) in diversi orari, in 8 donne normali.	48
Figura 12 Confronto tra i livelli di prolattina (PRL) materna, fetale e del liquido amniotico durante la gravidanza	51
Figura 13 Il pattern multifasico dei livelli di prolattina (PRL) (media \pm SE) nel periodo del parto.	53
Figura 14 L'interazione multiormonale che regola la crescita della ghiandola mammaria e l'inizio della lattogenesi e dell'allattamento, ottenuta in ratti ipofisectomizzati, ovariectomizzati e adrenalectomizzati.....	54
Figura 15 Concentrazioni plasmatiche di ossitocina (a sinistra) e di prolattina (a destra) in risposta alla previsione di allattamento e suzione.....	58

Indice delle Tabelle

Tabella 1 Condizioni fisiologiche associate ad aumentata secrezione di prolattina	47
Tabella 2 Cut off	78
Tabella 3 Classificazione dell'OMS sull'alimentazione infantile	82

1. INTRODUZIONE

2. CONTROLLO IPOTALAMICO DEL SISTEMA NEUROIPOFISARIO

Gli ormoni neuro ipofisari ossitocina e arginin-vasopressina (AVP) hanno significato storico, poiché sin dal 1906 è stato scoperto che il lobo posteriore dell'ipofisi possiede attività ossitocica e che gli estratti di ipofisi posteriore sono già stati usati nel 1911 per l'induzione del parto. Poco più tardi sono state rivelate le proprietà di eiezione del latte dell'ossitocina, nonché gli effetti pressori ed antidiuretici della vasopressina.

Negli ultimi 15 anni i geni dell'ossitocina e dell'AVP sono stati clonati in diverse specie tra cui l'uomo ed è stato scoperto che l'ossitocina e l'AVP sono largamente distribuiti sia all'interno che all'esterno del cervello.

Le funzioni dell'ossitocina e dell'AVP sono state estese sino ad includere funzioni complesse quali l'apprendimento, il comportamento, le risposte allo stress.

2.1.1. Ossitocina, arginin-vasopressina, neurofisine

L'ossitocina e l'AVP sono ormoni secreti dai terminali assonici della neuroipofisi che originano dai neuroni neurosecretori del nucleo sopraottico e paraventricolare (nella porzione laterale) (vedi Figura 1). Sia il nucleo sopraottico che il nucleo paraventricolare ricevono l'innervazione dai terminali adrenergici e noradrenergici dal tronco dell'encefalo. L'ossitocina e l'AVP con le loro rispettive proteine di trasporto dette neurofisine sono processate da clivaggi endopeptidasici di una grande molecola glicoproteica, chiamata pre-ossifisina per l'AVP e pro-ossifisina per l'ossitocina.(1.)

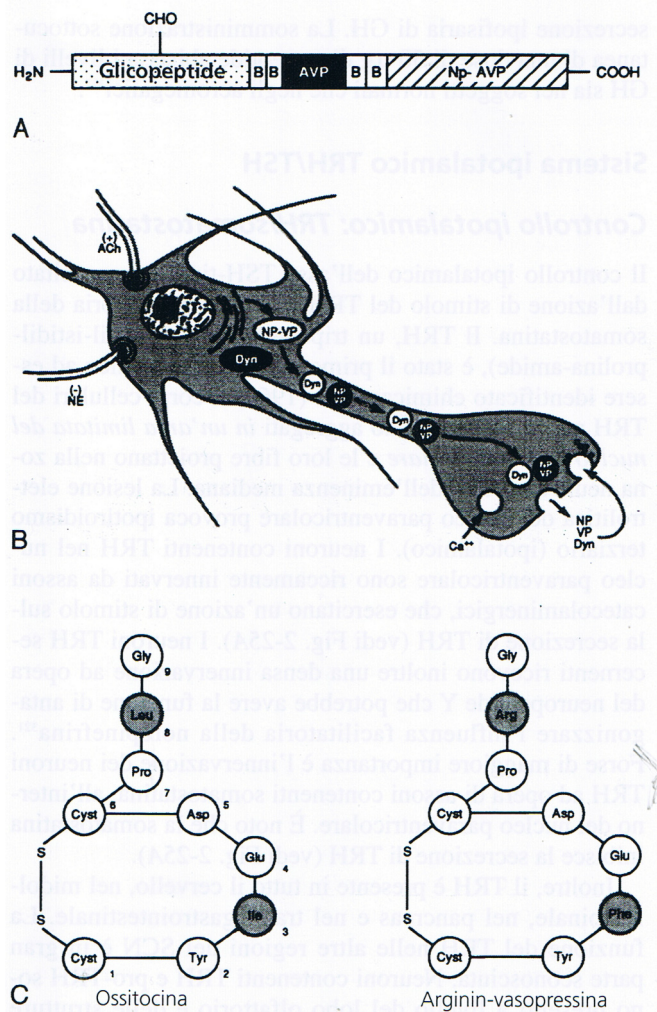


Figura 1 Ormoni neuro ipofisari. A) Struttura proposta del pro-ormone (pro-pressofisina), un glicopeptide che dà origine all'arginin-vasopressina (AVP) e alla neurofisina associata alla vasopressina (Np-AVP). Un'identica organizzazione esiste per il pro-ormone dell'ossitocina, pro-ossifisia B) Biosintesi, trasporto, pro cessazione e rilascio dell'ossitocina e della vasopressina C) strutture e sequenze aminoacidiche del'AVP.

Questi precursori sono presenti nel tessuto neuroipofisario umano e vengono processati in molecole biologicamente attive, durante il trasporto lungo l'assone e conservati nei terminali nervosi della neuroipofisi. (2.) Le neurofisine sono peptide di notevoli dimensioni con azioni biologiche sconosciute, ad eccezione del trasporto assonale di ossitocina e AVP. Vengono secrete per mezzo di esocitosi dei granuli neurosecretori dai terminali assonici insieme all'ossitocina ed alla AVP in rapporto stechiometricamente costante. Al momento attuale l'ossitocina e l'AVP sono i soli peptidi conosciuti ad essere cosintetizzati, conservati insieme in granuli e cosecreti con specifiche proteine di trasporto.

Sia l'ossitocina che l'AVP sono sostanze non peptidiche e cicliche, consistenti di nove residui aminoacidici. Il peso molecolare (PM) è rispettivamente di 1007 e 1084. Entrambe presentano un identico ponte disolfuro tra due residui cisteinici, in posizione 1 e 6. Esse differiscono solo per due residui aminoacidici in posizione 3 ed 8.

2.1.2. Pathway Ipotalamico

Il principale pathway secretorio per l'ossitocina è rappresentato dal sistema *nucleo paraventricolare-neuroipofisi*: i neuroni discendono dal nucleo paraventricolare verso la neuroipofisi dove l'ossitocina e l'AVP vengono secreti nel circolo generale.

2.1.3. Pathway extraipotalamici

Esiste, inoltre, un pathway extraipotalamico all'interno del SNC rappresentato da un'estesa rete di fibre ossitocinergiche ed AVP secernenti lungo tutto il cervello. Le fibre ossitocinergiche prevalgono nella porzione caudale del tronco dell'encefalo e nel midollo spinale dove potrebbero mediare le risposte del sistema nervoso autonomo alla stress ed al riflesso di suzione. (3.)

2.1.4. Pathway nel tratto riproduttivo

L'ossitocina e l'AVP sono localizzati nell'ovaio umano, nel fluido follicolare e nel tessuto dell'ovidotto. Le concentrazioni presenti in questi tessuti e nel fluido follicolare sono approssimativamente 4000 e 300 volte più alti, rispettivamente, rispetto al plasma periferico. Le concentrazioni di ossitocina a livello del corpo luteo sono sei volte più alte che nel tessuto ovarico in assenza di corpo luteo. I livelli di mRNA per l'ossitocina nel corpo luteo sono 250 volte più alti di quelli ipotalamici. (4.) E' stato dimostrato che l'ossitocina inibisce la produzione di progesterone basale, inibisce la biosintesi degli androgeni a livello del testicolo di ratto ed induce il rilascio di prostaglandina $F_{2\alpha}$ dall'utero, che a sua volta può provocare un aumento dei livelli di ossitocina ovarica. Si

reputa che un tale sistema, automantentesi, potrebbe svolgere un ruolo nella contrattilità dell'ovidotto e nella lisi del corpo luteo. Inoltre, le ben note proprietà vaso costrittive dell'AVP potrebbero prendere parte con altri peptidi vasoattivi e fattori di crescita, come ad esempio il fattore di crescita dei trofoblasti, nel controllo del microcircolo ovarico. Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare prodotto dalle cellule luteali è coinvolto nel processo dell'angiogenesi del corpo luteo. Sono necessari ulteriori studi per definire il ruolo funzionale ed i fattori regolanti il ruolo funzionale dell'ossitocina e dell'AVP prodotti all'interno del sistema riproduttivo.

2.2. CONTROLLO DELLA SECREZIONE DEGLI ORMONI NEURO IPOFISARI

Il rilascio degli ormoni neuro ipofisari coinvolge livelli multipli e meccanismi di regolazione. Il controllo centrale o ipotalamico riguarda neurotrasmettitori colinergici e noradrenergici così come diversi neuro peptidi.

2.2.1. Acetilcolina.

Lo stimolo con acetilcolina provoca il rilascio di AVP ed ossitocina, attraverso recettori colinergici nicotinici.

2.2.2. Influenza noradrenergica.

L'influenza noradrenergica sulla secrezione di ossitocina ed AVP coinvolge una via stimolatoria α -adrenergica ed una via inibitoria β -adrenergica. Esiste un'inibizione diretta dei neuroni magnicellulari da parte di fibre adrenergiche che originano dal locus coeruleus. La frequenza di scarica dei neuroni magnicellulari è ridotta dall'esposizione ad un antagonista α -adrenergico ed aumentata da un antagonista β -adrenergico, come il propanololo. Quest'ultimo favorisce il rilascio di latte, è quindi probabile che l'inibizione stress indotta del riflesso di rilascio di latte nelle madri che allattano sia dovuta all'inibizione del rilascio di ossitocina mediato dall'attivazione β -adrenergica. Un simile meccanismo, inoltre, potrebbe essere responsabile della diuresi indotta dallo stress.

2.2.3. Peptidi oppioidi.

Anche i peptidi oppioidi sono coinvolti nella regolazione dell'AVP e dell'ossitocina. La neuroipofisi riceve fibre nervose contenenti peptidi oppioidi dal nucleo arcuato e dal nucleo del tratto solitario; essa possiede anche recettori oppioidi di tipo kappa . La dinorfina, un agonista del recettore kappa, inibisce il rilascio di ossitocina, agendo sui terminali assonici all'interno della neuroipofisi. Il naloxone, un antagonista del recettore

mu, aumenta marcatamente il rilascio di ossitocina indotto dalla stimolazione elettrica. La dinorfina A è localizzata all'interno dei neuroni AVP secernenti, colocalizzata con l'AVP all'interno di vescicole neurosecretorie comuni e rilasciata in tandem con l'AVP – Il rilascio locale di AVP e dinorfina potrebbe quindi esercitare un effetto inibitorio paracrino diretto sui neuroni ossicinerfici. Lo stress così come la paura, la rabbia, o la disidratazione (attraverso deprivazione di acqua), induce un aumento del rilascio di AVP-dinorfina, inibendo quindi la secrezione di ossitocina, attraverso il recettore kappa al terminale nervoso dei neuroni ossitocinergici, come dimostrato nel ratto.

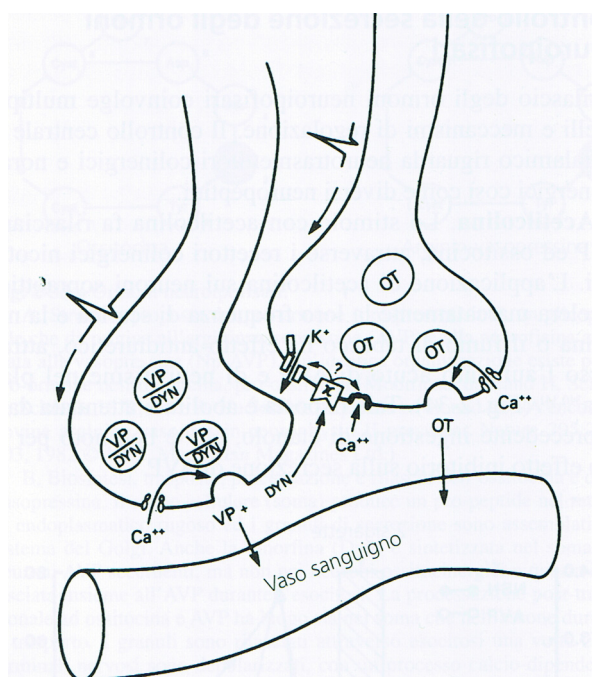


Figura 2 Modello che illustra l'inibizione paracrina della secrezione di ossitocina (OT) rilasciata insieme alla vasopressina (VP) ad opera della dinorfina (DYN)

Pertanto il corilascio di un neuromodulatore (dinorfina) e di un neuro-ormone (AVP) potrebbe spiegare l'inibizione mediata dalla stress del rilascio di latte nelle donne che allattano.

2.2.4. Neuroni contenenti attivina.

L'attivina è localizzata nel nucleo del tratto solitario, fondamentale destinatario delle informazioni viscerosensoriali, con delle proiezioni al nucleo paraventricolare. Il fatto che

l'attivina trasmetta informazioni ai neuroni ossitocinergici è suggerito dalla scoperta che la secrezione di ossitocina è provocata dall'infusione di quantità nel range del fentomolare di attivina purificata nel nucleo paraventricolare e che l'infusione di siero anti-attivina nel nucleo paraventricolare attenua la secrezione di ossitocina indotta dalla suzione. Pertanto il nucleo del tratto solitario si comporta come una via ascendente somatosensoriale e potrebbe rappresentare l'insieme di circuiti che riguarda la secrezione di ossitocina mediata dall'attivina.

2.2.5. Estrogeni

Le cellule che producono ossitocina nel nucleo paraventricolare contengono siti di legame per gli estrogeni, che inducono un aumento della sensibilità all'ossitocina attraverso la crescita dei recettori per l'ossitocina. (5.) L'elevata immunoreattività per l'ossitocina e le neurofisine in uomini e donne trattati con estrogeni non è dovuta ad ossitocina autentica bensì al suo precursore intermedio la ossitocin-glicina. Il ruolo fisiologico, ammesso che esista, di tale modificazione estrogeno-indotta nella processazione dell'ormone precursore resta di natura da determinarsi. L'incremento documentato dei livelli sierici di ossitocina durante la fase follicolare sino ad un picco nella fase intermedia del ciclo e la successiva diminuzione all'inizio della fase luteale è anch'esso dovuto all'ossitocin-glicina. Pertanto il ruolo degli estrogeni nella regolazione della secrezione e della processazione dell'ossitocina richiede ulteriori studi.

2.2.6. Ormoni rilasciante la tireotropina

Il TRH iniettato per via intracerebrale provoca una rapida attivazione sia dell'ossitocina che dell'AVP plasmatica. Dopo somministrazione intravenosa di TRH ha luogo un incremento molto più lento di questi due ormoni. Il sito di azione del TRH per quanto riguarda il rilascio di AVP ed ossitocina è probabilmente la neuroipofisi, ma non può essere esclusa un'azione diretta del TRH sui neuroni ossitocinergici e vasopressinergici all'interno del nucleo paraventricolare. Il suo ruolo fisiologico resta comunque poco chiaro.

2.3. FUNZIONI FISILOGICHE DEGLI ORMONI NEURO IPOFISARI

2.3.1. Ossitocina

I recettori dell'ossitocina umana sono stati identificati. Il recettore identificato è un polipeptide di 388 aminoacidi con anse transmembrana tipiche dei recettori accoppiati a proteine G. I loro RNA messaggeri sono stati isolati dall'ovaio, dall'endometrio e dal miometrio umano. (6.)

2.3.2. Parto

Nonostante l'ipotesi prevalente che l'ossitocina non sia coinvolta nell'inizio del travaglio di parto nell'essere umano, l'ossitocina è importante come stimolatore della contrattilità del miometrio nella fase tardiva del travaglio e nell'omeostasi placentare dopo il parto. I livelli di ossitocina plasmatica restano invariati sino alla fase espulsiva del travaglio (7.)

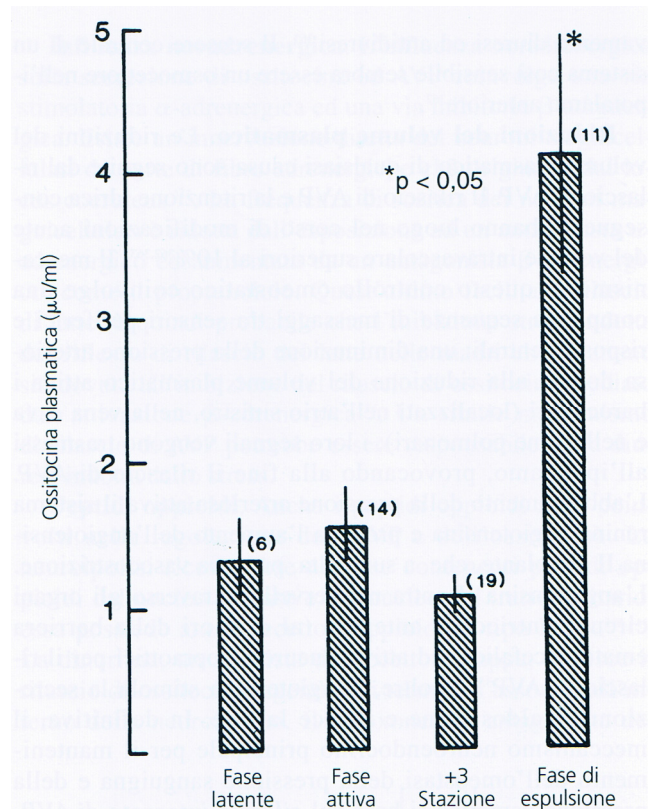


Figura 3 Livelli plasmatici di ossitocina durante le diverse fasi del travaglio

Lo stimolo primario per il rilascio di ossitocina materna durante il travaglio sembra essere costituito dalla distensione della vagina fenomeno definito riflesso di Ferguson.

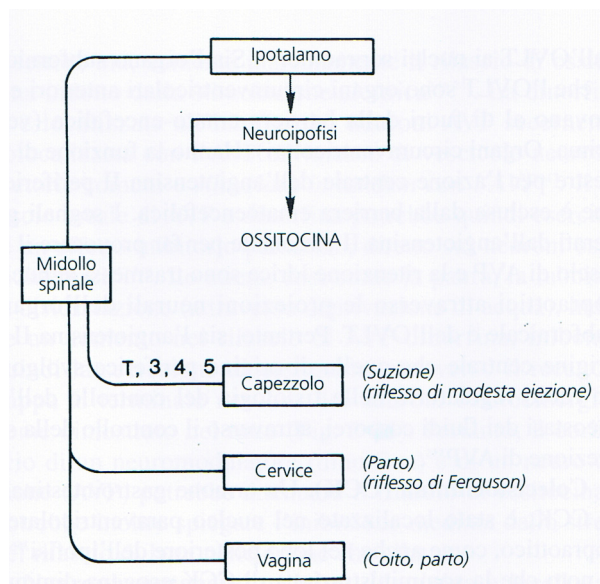


Figura 4 Schematica rappresentazione delle vie neurali riflesse per il rilascio di ossitocina ad opera del sistema ipotalamo-neuroipofisario

Gli estrogeni inducono un incremento dei recettori per l'ossitocina nel tessuto miometriale e deciduale della donna incinta e i recettori per l'ossitocina in entrambi questi tessuti raggiungono la massima concentrazione in vicinanza del termine della gravidanza. (8.)

Ciò spiegherebbe l'aumento delle contrazioni spontanee del miometrio e l'aumentata sensibilità all'ossitocina durante la fase tardiva della gravidanza, anche in assenza di livelli plasmatici aumentati di ossitocina. Durante la seconda fase del travaglio, il rilascio di ossitocina potrebbe svolgere un ruolo sinergico nell'espulsione del feto, grazie alla sua capacità di far rilasciare prostaglandine.

2.3.3. Rilascio di latte

Il rilascio di latte coinvolge l'azione dell'ossitocina. Le cellule mioepiteliali della ghiandola mammaria possiedono siti di legame per l'ossitocina e l'ossitocina induce la

contrazione delle cellule mioepiteliali, così come la contrazione della muscolatura liscia del dotto mammario. Le cellule mioepiteliali sono disposte longitudinalmente sui dotti galattofori ed intorno agli alveoli. Durante l'allattamento la stimolazione dei terminali nervosi nel capezzolo induce il rilascio di ossitocina. Questo riflesso, neurogenico è trasmesso attraverso il midollo spinale, il mesencefalo e l'ipotalamo, ove scatena il rilascio di ossitocina dalla neuroipofisi (vedi Figura 4). Anche il rilascio episodico di ossitocina in anticipo rispetto alla suzione è di particolare significato. Questo riflesso psicogeno viene soppresso dall'ansia, dalla paura e da altri stress, inibendo quindi il rilascio di ossitocina e sopprimendo il flusso di latte.

2.3.4. Comportamento sessuale

Durante l'eccitazione sessuale nell'uomo ha luogo un marcato aumento dei livelli plasmatici di AVP ed un ritorno ai livelli basali al momento dell'eiaculazione. Nonostante non vi sia variazione dell'ossitocina al momento dell'eccitazione, un rapido aumento dell'ossitocina plasmatica ha luogo nel momento dell'eiaculazione. (9.)

Dato che l'AVP è colocalizzata e rilasciata insieme alla dinorfina, la quale sopprime il rilascio di ossitocina, è possibile che il rilascio di AVP durante l'eiaculazione sia associato all'inibizione specifica del rilascio di ossitocina sino all'eiaculazione. Nella donna, la stimolazione tattile dei genitali porta alla secrezione di ossitocina con ulteriore incremento durante l'orgasmo. (10.) La funzione del rilascio di ossitocina potrebbe essere correlata alle contrazioni della muscolatura liscia del tratto riproduttivo al momento dell'orgasmo.

2.3.5. Apprendimento e comportamento

E' noto che sia il comportamento che l'apprendimento sono influenzati dall'AVP e dall'ossitocina. E' stato dimostrato che questi ormoni influenzano la memoria nel ratto. L'AVP svolge un ruolo nel consolidare l'informazione nella memoria e ne facilita la sua rievocazione, mentre l'ossitocina provoca l'effetto contrario ed è considerata come un peptide ad azione amnesica. Studi svolti sull'uomo hanno confermato questi dati sperimentali. Con l'uso di un analogo dell'AVP è stato osservato un aumento dell'apprendimento e della memoria. I fattori determinanti tale incremento includono gli effetti sui processi di consolidamento, di organizzazione della memoria e degli eventi traccia rinforzati nella memoria, come misurato dall'aumento di consistenza del richiamo. Test mnemonici dopo somministrazione intranasale o intravenosa di dosi elevate di ossitocina nell'uomo mostrano che, sebbene l'apprendimento non sembra venir influenzato, il richiamo successivo è alterato. Questo effetto, che è transitorio, è opposto a quello provocato dall'AVP (11.). Anche il *comportamento materno* può essere messo in relazione all'azione centrale dell'ossitocina. La somministrazione intracerebroventricolare di ossitocina in ratti femmine vergini, ovariectomizzate, saturate di estrogeni, evoca la rapida comparsa di un completo comportamento materno. Tale tipo di comportamento, che dura circa 5 ore, è caratterizzato dal raggruppare più volte i piccoli, dal leccarli, dall'accucciarsi su un gruppo di piccoli, dal costruire un nido e dal recupero dei piccoli. Il priming con estrogeni è necessario per ottenere questo tipo di risposta. (12.)

3. LA PROLATTINA NELLA RIPRODUZIONE UMANA

Se considerata in termini evolutivisti la prolattina (PRL), in qualità di ormone lattogeno, è stata ed è indispensabile per la conservazione della specie. La sopravvivenza dei neonati dipende da un sistema biologico straordinario che sposta la fonte di energia

metabolica dall'utero alla ghiandola mammaria, in modo da permettere alla madre di continuare a fornire sostanze nutrienti. La mancanza di questo sistema significherebbe ovviamente l'estinzione di tutte le specie di mammiferi, compreso l'uomo. Nell'uomo, l'esistenza di un ormone lattogeno ipofisario, distinto dall'ormone della crescita (hGH), è stata dimostrata nel 1970 (13.) e di lì a poco è stato studiato un sistema di dosaggio radioimmunologico. (14.)

La molecola di PRL è un singolo polipeptide che contiene 198 residui aminoacidici con peso molecolare (PM) di 22.000. La sua struttura è sorprendentemente simile all'hGH (15.) (vedi Figura 5)

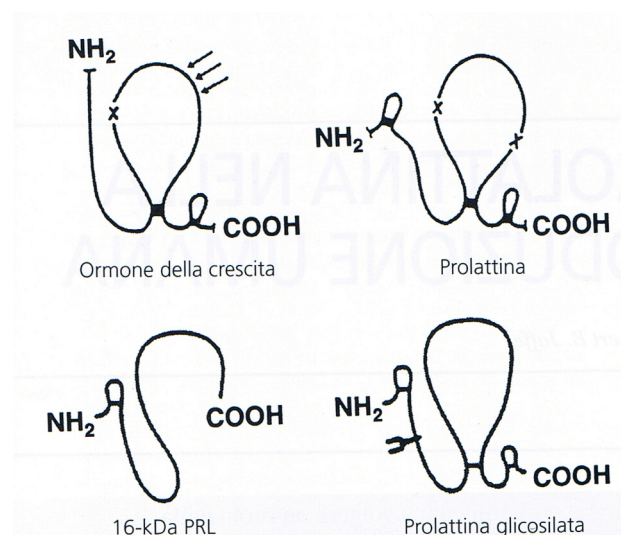


Figura 5 Rappresentazione schematica dell'alto grado di omologia tra ormone della crescita ipofisario (hGH) e prolattina. I quadratini neri rappresentano i punti di zolfo; le x indicano la posizione dei residui di triptofano, le frecce indicano i punti di clivaggio enzimatico per produrre forme di hGH con maggiore attività biologica.

La struttura è ripiegata in forma globulare e le pieghe sono connesse da tre legami disolfuro. E' davvero notevole il grado di omologia della sequenza aminoacidica tra PRL, hGH e lattogeno placentare umano (hPL). (vedi Figura 6)

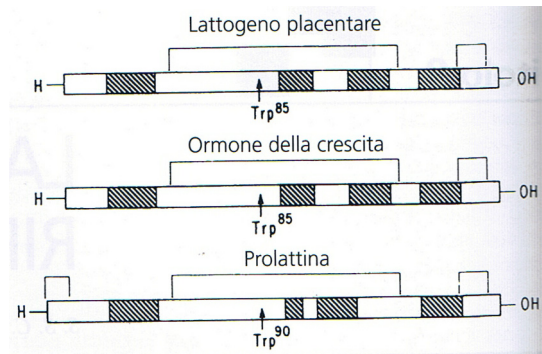


Figura 6 Affinità strutturali della famiglia dell'ormone somatomammotropo.

3.1. LA STRUTTURA DEL GENE DELLA PROLATTINA E SUE OMOLOGHE

Il gene della prolattina, è stato clonato nel 1981, e nell'uomo si trova sul cromosoma 6 (16.) dove è presente anche il locus dell'antigene leucocitario umano. Attualmente è sconosciuto il significato di questa associazione, ammesso che esista. E' stato, inoltre, osservato un alto grado di omologia di sequenza tra hGH e hPL. Sono stati descritti ulteriori elementi facenti parte della famiglia del gene della PRL. E' stato clonato l'acido desossiribonucleico complementare (cDNA) della PRL umana deciduale, e la sequenza è risultata identica a quella del cDNA ipofisario, confermando che esiste solo una copia per genoma aploide del gene per PRL. Sembra che il gene della PRL sia derivato 400 milioni di anni fa, da un unico precursore comune somatomammotropico (hGH, hPRL, hPL), nel periodo in cui i pesci ed i quadrupedi hanno iniziato a separarsi filogeneticamente. Con l'aiuto di topi transgenici si è stabilito che esiste un precursore comune staminale per entrambe le cellule che producono hGH e hPL; il progenitore è una cellula somatotropa capostipite che esprime l'ormone della crescita, con la capacità di differenziarsi in cellule lattotrope attraverso eventi postmitotici (17.).

Queste cellule staminali somatotrope sono ancora presenti nelle ipofisi adulte e capaci di rimpiazzare le cellule vecchie che producono ormone della crescita e PRL. I precursori

somatomammotropi sono stati ritrovati sia nelle ipofisi fetali, (18.) sia in quelle dell'adulto, normali e neoplastiche. (19.)

3.2. LA CELLULA LATTOTROPA IPOFISARIA

Il lattotropo dell'adenoipofisi è la cellula che sintetizza e produce PRL. Nell'ipofisi umana, le cellule lattotrope rappresentano dal 40 al 50% della popolazione cellulare totale ipofisaria e sono aggregate principalmente nei settori posterolaterali dell'adenoipofisi. Il contenuto di hPRL nell'ipofisi è relativamente basso (approssimativamente 135 µg per ghiandola), circa l'1% in hGH. La disparità tra il contenuto di hPRL e la quantità di cellule lattotrope è probabilmente dovuta al fatto che la hPRL ha un turnover considerevolmente più alto rispetto all'hGH e di conseguenza viene conservata in minore quantità.

Un rapido accumulo e consumo di PRL sono stati osservati rispettivamente in assenza e in risposta alla stimolazione del nervo mammario. (20.) Ad ogni modo, il corrispondente rilascio di PRL, come misurato con metodica radioimmunologica, non rispecchia il rapido turnover della PRL all'interno dell'adenoipofisi. Questo è dovuto al rilascio, in risposta alla suzione, di una molecola di PRL con immunoreattività relativamente bassa. (21.)

Il lattotropo durante la gravidanza.

In fase avanzata di gravidanza, l'ipofisi raggiunge il doppio del suo volume normale, principalmente a causa di un aumento di dimensioni e di numero delle cellule lattotrope. Queste, denominate cellule della gravidanza, precedentemente chiamate cromofobe, sono cellule lattotrope chiaramente ipertrofiche ed iperplastiche con un'elevata attività secretoria (22.).

L'eterogeneità delle molecole di hPRL è stata descritta sia nel plasma, sia nell'ipofisi. (23.) (24.) (25.)

I livelli di prolattina sierica, misurati con la metodica radioimmunologica, non sempre correlano con i reperti clinici. Per esempio, alcuni pazienti con livelli molto alti di PRL

sierica, dosata radioimmunologicamente, hanno un ciclo mestruale normale e non presentavano galattorrea. Tali discrepanze sono dovute all'eterogeneità delle forme molecolari di PRL circolante con un rapporto variabile tra attività immunologica e biologica (forme glicosilate e forme non glicosilate). Sono state descritte le seguenti forme di PRL circolante:

- a. PRL “piccola” (PM ~ 23.000), che corrisponde all'ormone monomero non glicosilato con elevata affinità recettoriale, attività biologica e completa attività immunologica.
- b. Due forme glicosilate di hPRL (PM ~ 25.000), differenti nelle unità carboidratiche: G¹-hPRL e G²-hPRL, entrambe con immunoreattività ridotta; G¹-hPRL ha soltanto un quarto della bioattività di G²-hPRL.
- c. PRL “grande” (PM ~ 50.000), che consiste in un misto di forme dimeriche e trimeriche di PRL glicosilata (G-PRL).
- d. PRL “grandissima” (PM ~ 100.000), verosimilmente rappresentata dalla G-PRL, unita ad immunoglobuline mediante legame covalente.

Queste forme eterogenee di PRL sono state riscontrate in condizioni normali e di iperprolattinemia, e la forma grande e quella grandissima hanno, apparentemente, una minore affinità recettoriale. In pazienti con iperprolattinemia dovuta principalmente alla forma di PRL grandissima, viene mantenuta una fertilità normale. Comunque, la forma grande di PRL plasmatica circolante può essere convertita in quella piccola mediante riduzione dei suoi legami disolfuro. Le forme glicosilate di hPRL sono meno

immunoreattive di quelle piccole e sono le forme predominanti nella maggior parte del plasma umano. In condizioni fisiologiche e in risposta alla stimolazione è stato descritto un rilascio differenziale delle isoforme glicosilate e non glicosilate. Finché non saranno disponibili test più sensibili ed attendibili, la relazione tra le varie forme di hPRL e i loro effetti clinici apparentemente diversi rimarrà sconosciuta.

3.2.1. Il frammento della PRL di 16-KDa

Clapp e coll. (26.) hanno riscontrato che il frammento di PRL di 16 KDa (16K-PRL) ha un potente effetto inibitorio sull'angiogenesi, la formazione di nuovi capillari a partire da una micro vascolarizzazione già esistente. Ciò determina risvolti clinici importanti in diversi processi come la guarigione delle ferite, l'inibizione della crescita tumorale, la retinopatia diabetica e l'artrite reumatoide, in ciascuna delle quali è coinvolta la vascolarizzazione. Molti ricercatori stanno studiando fattori antiangiogenici come potenziali agenti per l'inibizione della crescita tumorale, perché i tumori solidi non possono crescere oltre i 3 mm, in assenza di un adeguato apporto ematico.

La PRL può essere scissa enzimaticamente sia nell'ipofisi, sia nei tessuti bersaglio. Uno dei prodotti della scissione è il frammento 16K-PRL. Clapp e coll. Hanno scoperto che il 16K-PRL è un potente inibitore della crescita delle cellule endoteliali umane stimulate con ben due fattori angiogenici, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare ed il fattore basico di crescita dei fibroblasti. Questa inibizione si verifica a concentrazioni nano molari di 16K-PRL, suggerendone un'azione più potente a concentrazioni biologicamente significative.

Essi hanno scoperto anche che il 16K-PRL è attivo sul recettore della PRL. L'attività antimitogena sembra essere specifica per le cellule dell'endotelio vascolare. La PRL intera,

tuttavia, sembra non avere attività antiangiogenica. I prodotti di scissione della PRL si ritrovano in circolo. Il 16K-PRL sembra essere mediato da un nuovo recettore che è attualmente in fase di studio.

3.2.2. Recettori della prolattina e meccanismi di trasmissione del segnale

Il recettore della PRL è stato clonato per la prima volta nel ratto e successivamente nell'uomo. (27.)

Come il recettore per l'ormone della crescita quello per la PRL è un recettore a singolo dominio transmembrana, appartenente alla super famiglia dei recettori ematopoietici. La PRL umana non si lega al recettore per l'ormone della crescita (hGH), mentre l'hGH si lega al proprio recettore ed a quello per la PRL. E' stata descritta la struttura cristallografica del GH legato al dominio extracellulare del recettore per la PRL. Di questo recettore esistono sia forme lunghe sia forme corte ed entrambe possono legare la PRL con alta affinità. Sia la forma lunga che quella corta possono stimolare la crescita delle cellule bersaglio della PRL.

E' interessante notare come il recettore per la PRL sia ampiamente distribuito, in alcuni casi, nello stesso tessuto in cui è espresso il suo ligando, la PRL. Il recettore è stato trovato nell'ipotalamo, nell'ipofisi (normale e neoplastica), nel tubo digerente, nella prostata, nell'osso, nella decidua, nelle membrane fetali e nelle cellule di Leydig, così come nella mammella normale e neoplastica.

Il fatto che la PRL e il suo recettore siano presenti in tessuti così diversi tra loro suggerisce l'esistenza in questi tessuti, di un circuito autocrino-paracrino. Poiché tra la PRL e i suoi tessuti bersaglio non è stato mai descritto un classico feedback endocrino, questa

potenziale azione autocrino-paracrina suggerisce l'esistenza, per questo ormone, di un'altra possibile modalità di azione.

La PRL è stata conservata di specie in specie ed assume funzioni diverse proprio a seconda della specie di appartenenza. Per esempio, controlla l'equilibrio idro-elettrolitico nei pesci, mantiene il corpo luteo nei roditori e nelle pecore e, in molte specie, è presente nelle mammelle stimolando la produzione di caseina per la sintesi del latte. Questo può spiegare la sua ampia sintesi tissutale.

E' interessante notare che nel feto umano c'è un'intensa immunoreattività del recettore per la PRL nei tessuti derivati dal *mesoderma embrionale*, incluso il mesenchima perisurrenale e perinefrico; il mesenchima polmonare e duodenale; le cellule muscolari cardiache e scheletriche, la precartilagine mesenchimale e i condrociti in fase di maturazione delle porzioni endocondrali delle ossa cranio facciali, delle ossa lunghe, delle vertebre e delle coste. (28.)

In molti tessuti, durante lo sviluppo fetale, sono stati riscontrati marcati mutamenti della distribuzione e del grado di espressione del recettore per la PRL. Nella ghiandola surrenale fetale, l'espressione iniziale del recettore per la PRL nel mesenchima perisurrenale è seguita da un'immunoreattività negli strati cellulari più profondi della corticale fetale. Nel rene e nel polmone fetali, l'invaginazione del mesenchima corticale è accompagnata da una progressiva immunoreattività nelle cellule dell'epitelio tubulare bronchiale e renale.

Oltre a ciò all'inizio della gravidanza, nel pancreas, il recettore per la PRL è espresso principalmente nelle cellule acinari e nei dotti, mentre nelle fasi tardive della gravidanza e nel periodo postnatale è espresso principalmente nelle isole pancreatiche insieme a quello per l'insulina e il glucagone. Queste osservazioni suggeriscono che la PRL può assumere

un ruolo nella differenziazione dei tessuti e nello sviluppo degli organi durante la vita fetale intrauterina.

Negli ultimi anni sono emerse informazioni riguardo al meccanismo di segnale implicato dopo il legame della PRL al suo recettore. Una delle risposte più precoci al legame della PRL, almeno in linee cellulari sperimentali ed in espianti di ghiandola mammaria di topo, consiste in un aumento della fosforilazione tirosinica di proteine cellulari.

La PRL induce l'attivazione delle tirosin chinasi Janus (Jak) e delle famiglia Src, ed inoltre di una Ras, proteina oncogenica che segue una strada alternativa dalla membrana al nucleo. Questa strada fornisce un probabile ponte molecolare tra l'attivazione del recettore per la PRL associato alla tirosina chinasi e una conseguente stimolazione della serina/treonina chinasi Raf-1, un bersaglio di Ras che è attivato dalla PRL.

Inoltre, nel ratto, il gene per la proteina acida sierica contiene un sito ipersensibile alla desossiribonucleasi I specifico per la ghiandola mammaria ed endocrinologicamente separato. Il legame del fattore nucleare I costituisce la più importante interazione DNA-proteina nell'ambito di questa specifica regione supersensibile alla nucleasi tessuto-specifica. E' interessante notare che un sito di riconoscimento per un fattore della ghiandola mammaria (trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione) che media l'induzione da parte della PRL dell'espressione genica delle proteine del latte, è immediatamente vicino al fattore nucleare I.

3.2.3. Eterogeneità funzionale

Esiste una eterogeneità funzionale nell'ambito delle cellule lattotrope. Attraverso una metodica ad emolisi inversa per la misurazione della secrezione di PRL da parte delle singole cellule lattotrope, sono state trovate due sottopopolazioni cellulari, una che secerne piccole quantità di PRL ed un'altra che ne secerne una quantità 150 volte superiore. Il

secondo gruppo è preferenzialmente sensibile agli effetti inibitori della dopamina (DA). Ugualmente, sulla base di studi elettrofisiologici, sono stati individuati due tipi funzionali di cellule lattotrope: uno con un alto potenziale a riposo che è sensibile all'ormone rilasciante la tireotropina (TRH) e insensibile alla DA, ed un altro con basso potenziale di riposo che è insensibile al TRH e sensibile alla DA.

Queste differenze funzionali possono essere messe in relazione al ciclo cellulare intrinseco dell'attività secretoria.

3.3. CONTROLLO DELLO SVILUPPO DELLE CELLULE LATTOTROPE E DELLO SECREZIONE DI PROLATTINA

Un ruolo fondamentale nell'attivazione e regolazione della trascrizione dei promotori della PRL è svolto dal fattore trascrizionale ipofisi specifico Pit-1, membro della famiglia del dominio POU, che svolge la stessa azione di attivazione e regolazione della trascrizione dell'ormone della crescita. (29.)

Sebbene l'RNA messaggero (mRNA) del Pit-1 sia stato riscontrato in cinque tipi diversi di cellule ipofisarie nel roditore, la proteina Pit-1 era limitata a solo tre tipi di cellule: le lattotrope, le somatotrope, le tireotrope.

Nell'uomo sono state riscontrate mutazioni puntiformi del gene che codifica per Pit-1, in casi di deficit combinato di ormone della crescita, PRL e ormone tireotropo (TSH) (30.)

Sono state riscontrate specifiche interazioni DNA-dipendenti tra Pit-1 ed i recettori nucleari, recettore per il GH, per i glucocorticoidi e per gli estrogeni (ER). Sono stati ritrovati ER nelle ipofisi umane normali ed adenomatose e, l'mRNA di Pit-1 e quello del recettore estrogenico sono stati localizzati insieme al materiale immunoreattivo per la PRL,

in cellule adenomatose ipofisarie. Ciò suggerisce la possibilità di interazioni tra Pit-1 e ER nella differenziazione funzionale e nello sviluppo degli adenomi secernenti PRL.

In contrasto con il ruolo di Pit-1 nell'espressione ipofisaria della PRL, la regolazione trascrizionale dell'espressione genica della PRL in alcuni siti non ipofisari, compresa la decidua ed i linfociti, così come alcune linee cellulari di sarcoma uterino, è svincolata dal Pit-1. (31.) Esiste, infatti, un promotore deciduale/linfoide che si trova circa 6 chilobasi a monte del sito di inizio ipofisi specifico che regola l'espressione della PRL, senza coinvolgimento di Pit-1. L'attivazione di questo promotore può essere indotta dall'adenosina monofosfato ciclico (cAMP), suggerendo che l'induttore primario dell'espressione genica della PRL deciduale è costituito da un segnale trasdotto attraverso la via del cAMP.

La sintesi ed il rilascio di PRL ipofisaria così come quelle del GH, sono sotto il controllo di un complesso sistema ipotalamico a doppia regolazione che comprende in senso inibitorio i fattori inibenti la PRL (*PIFs*) ed in senso stimolatorio i fattori stimolanti il rilascio di PRL (*PRFs*).

A livello ipofisario, la PRL è regolata da meccanismi autocrini e paracrini discussi in precedenza e di cui parleremo oltre. Gli ormoni periferici, tra cui gli estrogeni, gli ormoni tiroidei, i glucocorticoidi e la vitamina D, sono dei potenti modulatori della sintesi e del rilascio di PRL e dell'espressione del suo gene. (vedi Figura 7)

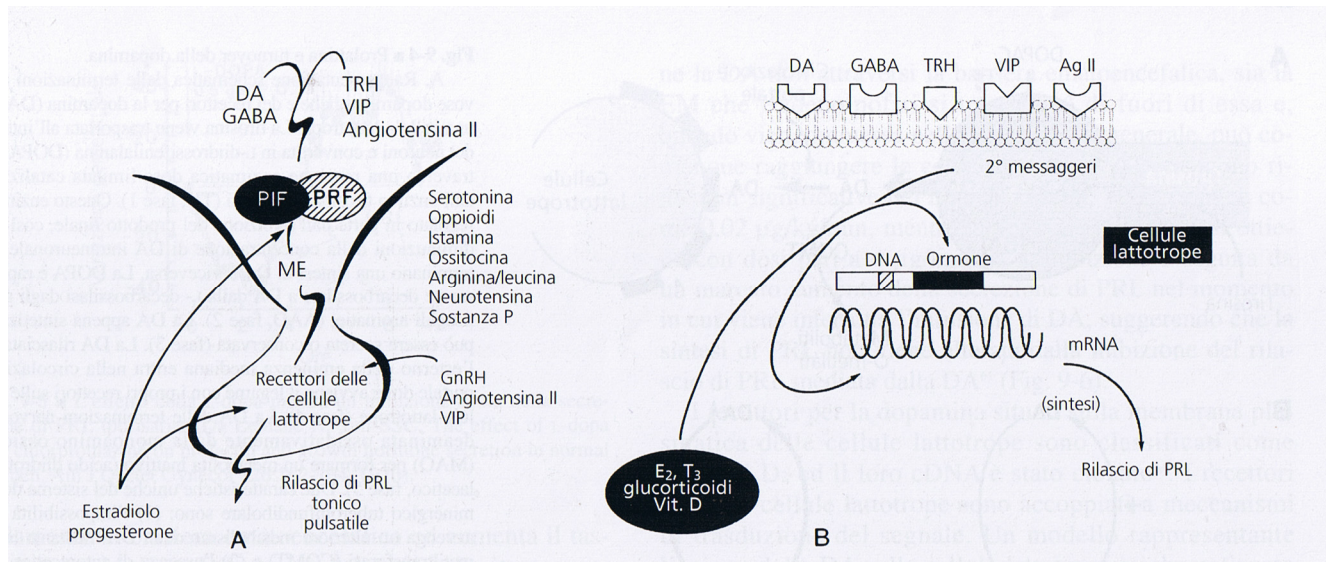


Figura 7 Rappresentazione schematica della regolazione neuroendocrina della funzione delle cellule lattotrope e della secrezione di PRL

3.3.1. Sintesi e rilascio di prolattina

La sintesi ed il rilascio di prolattina seguono uno schema di produzione che consiste nell'attivazione recettoriale, nella produzione di un secondo messaggero e nella trasduzione genica. Dopo la sintesi dell'ormone e la conservazione in granuli secretori, al PRL è conservata nel citoplasma prima del rilascio. Quando arriva lo stimolo secretorio, le cellule lattotrope rilasciano PRL da un pool immediatamente disponibile e la PRL di nuova sintesi va a rimpiazzare questo pool ed anche quello di riserva. (32.) L'espressione genica di PRL è regolata da Pit-1, il fattore trascrizionale ipofisi-specifico, e da un certo numero di ormoni che agiscono attraverso diversi meccanismi intracellulari. E' stato dimostrato che DA, TRH e estradiolo alterano la trascrizione del gene per la PRL.

Inoltre, il neuropeptide galanina è ampiamente distribuito nel sistema nervoso centrale, nell'ipofisi anteriore e nella midollare surrenalica. Nell'ipofisi anteriore la galanina si trova con la corticotropina nelle cellule corticotrope e almeno nei roditori, in quelle lattotrope, l'espressione ipofisaria della galanina è sensibile alle concentrazioni estrogeniche; un

marcato aumento avviene durante la gravidanza e l'allattamento ed il 17β -estradiolo esogeno può indurre un sensibile aumento di 4000 volte dei livelli di mRNA per la galanina. Nei ratti, la galanina è secreta da una minoranza di cellule lattotrope ed è essenziale per il rilascio basale di PRL e per quello mediato dal peptide vasoattivo intestinale (VIP).

Aumentate concentrazioni di estrogeni indicano un incremento del numero di cellule che secernono galanina, ed il rilascio basale di PRL ed il rilascio basale di PRL è totalmente soppresso dal trattamento con antisiero antigalanina. La galanina è un potente fattore di crescita per le cellule lattotrope. L'effetto degli estrogeni sulla proliferazione delle cellule lattotrope e sul rilascio di PRL sembra essere mediato da una secrezione locale di galanina. Il ruolo di quest'ultima nell'uomo non è, comunque, ancora noto. Sembrerebbe possibile che se la galanina influenza nell'uomo la secrezione di PRL, il suo effetto potrebbe essere di tipo autocrino-paracrino locale, forse modulato dalle condizioni estrogeniche endogene.

3.3.2. Fattori inibenti la prolattina

Dopamina (DA)

Il ruolo della dopamina (DA) ipotalamica come uno dei più importanti fattori inibenti (PIF) del rilascio di PRL è stato ampiamente confermato. La DA viene secreta nei vasi portali del sistema dopaminergico tuberoinfundibolare (TIDA), i cui corpi cellulari si trovano nel nucleo arcuato e gli assoni terminano nello strato esterno dell'eminenza mediana (EM). In questa parte, che è adiacente ai capillari portali, viene biosintetizzata e secreta la DA.

La DA si lega ai suoi recettori sulle cellule lattotrope e determina l'inibizione della secrezione di PRL (33.)

La concentrazione di DA nei vasi portali rispetto a quelli periferici è doppia. Questa differenza topografica della concentrazione di DA nei vasi portali può essere implicata nel frequente sviluppo di adenomi nella parte più periferica dell'adenoipofisi.

Sintesi e rilascio della Dopamina dal sistema dopaminergico tuberoinfundibolare

La tirosina, aminoacido essenziale e precursore per la biosintesi di tutte le catecolamine, viene trasportata attivamente nel cervello. Come substrato, viene assorbita dai neuroni catecolaminergici, come i TIDA. All'interno dei neuroni la tirosina è convertita in L-diidrossifenilalanina (DOPA) dall'enzima tirosina idrossilasi. Quest'enzima è regolato in parte, in senso inibitorio, dal suo prodotto terminale, così che un aumento della concentrazione di DA intraneuronale determina una diminuzione della sua biosintesi e viceversa. La DOPA viene rapidamente decarbossilata a DA dalla L-aminoacido decarbossilasi. La DA di nuova sintesi può essere conservata o rilasciata nelle terminazioni nervose.

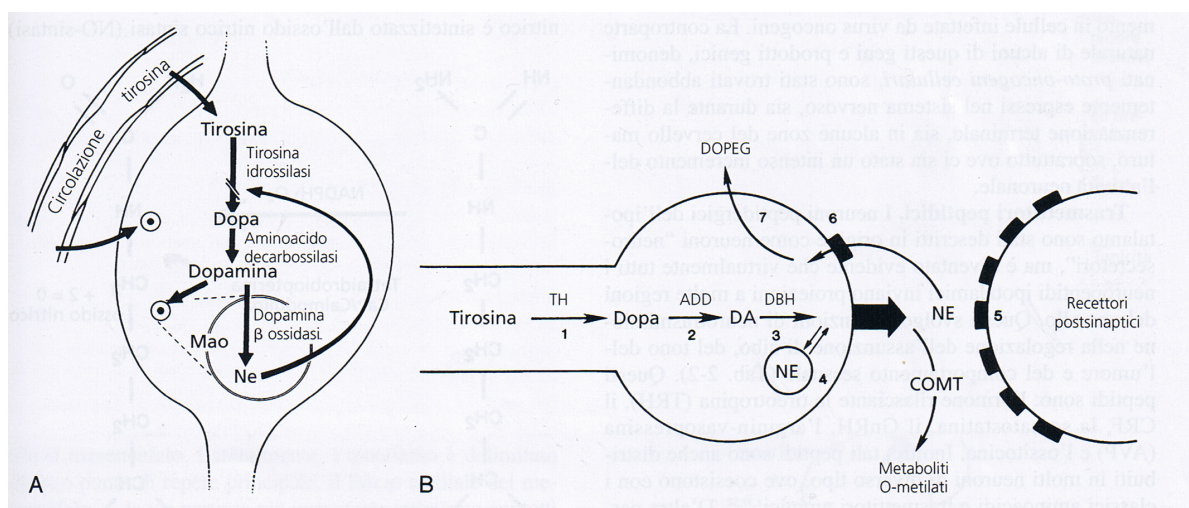


Figura 8 Illustrazione della biosintesi della dopamina (DA) e della norepinefrina (NE)

La DA rilasciata nella parte più esterna della EM entra nella circolazione portale e si lega ai suoi recettori sulle cellule lattotrope. Quella che rimane nelle terminazioni nervose è soggetta a deaminazione ossidativa dalle monoamino ossidasi per formare un metabolita

inattivo, l'acido diidrossifenilacetico. Diversamente da quanto accade per gli altri neuroni catecolaminergici, la DA rilasciata dai neuroni TIDA non può essere ulteriormente metabolizzata dalla catecolo-metiltrasferasi: il feed-back negativo locale è assente perché non ci sono gli autorecettori del sistema TIDA.

La PRL con un feed-back corto aumenta il turnover di DA; in modo conforme a ciò, l'aumento della secrezione di PRL da parte delle cellule lattotrope, induce un incremento del rilascio di DA, quindi, di conseguenza, l'inibizione della secrezione di PRL.

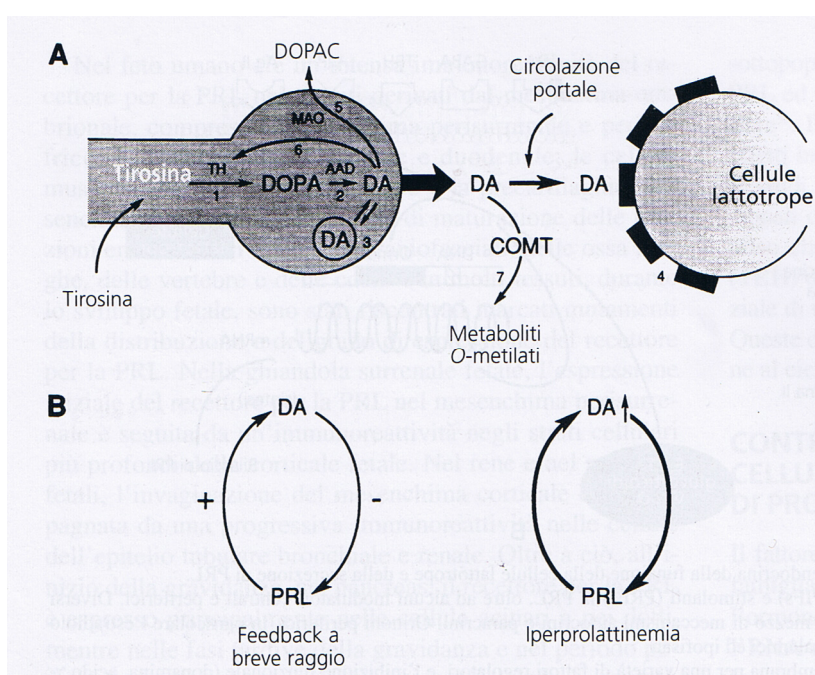


Figura 9 Prolattina e turnover della dopamina (DA) A) Rappresentazione schematica delle terminazioni nervose dopaminergiche e dei recettori per la dopamina su cellula lattotropa. B) Feedback a breve raggio per la regolazione di DA e PRL.

L'autoregolazione del rilascio di PRL è mediata dai suoi stessi recettori nella barriera EM che stimolano il rilascio di DA. La somministrazione centrale dell'ormone α -melanotropo, un prodotto della pro-opiomelanocortina, attiva i neuroni TIDA e quindi diminuisce la secrezione di PRL da parte delle cellule lattotrope. Un PIF sconosciuto del lobo posteriore potrebbe avere un ruolo nella regolazione della secrezione di PRL.

Il principale sito di inattivazione della DA, dopo il suo rilascio nel sistema portale, è il recettore di membrana per la DA sulle cellule lattotrope. Quindi nel controllo della secrezione di PRL, il sistema TIDA funziona come neuroormone piuttosto che come neurotrasmettitore.

Controllo dopaminergico della secrezione di prolattina

L'effetto inibitorio della dopamina sulla membrana plasmatica delle cellule lattotrope è mediato dai recettori per la DA stessa localizzati sulla membrana plasmatica delle cellule lattotrope. Tali recettori vengono classificati come sottotipi D₂ ed il loro cDNA è stato clonato. I recettori D₂ delle cellule lattotrope sono accoppiati a meccanismi di trasduzione di segnale.

Un modello rappresentante l'azione della DA sulle cellule lattotrope è schematizzato nella Figura 10

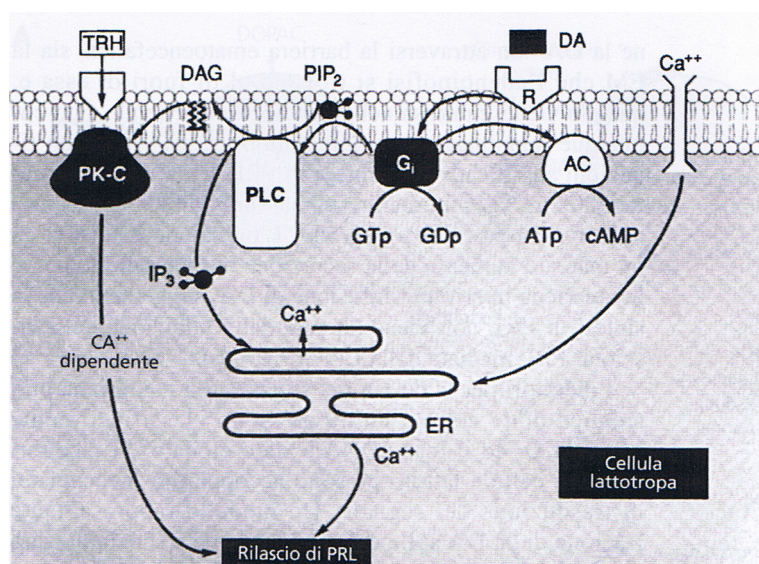


Figura 10 Illustrazione schematica del meccanismo di azione inibitorio della dopamina (DA) e di quello stimolatorio dell'ormone rilasciante la tireotropina (TRH) sul rilascio di prolattina (PRL) da parte delle cellule lattotrope

Dopo il legame con la DA il complesso recettoriale attiva una proteina inibitoria di membrana G_i che è accoppiata negativamente al sistema dell'adenilato ciclasi e della

fosfolipasi C, riducendo così il rilascio di PRL e la trascrizione di mRNA. Il segnale transmembrana evocato dalla cessazione della somministrazione di DA provoca un rapido rilascio di PRL. Questo evento implica l'attivazione della cascata metabolica dell'adenilato ciclasi con la formazione di un secondo messaggero, il cAMP, e dell'enzima fosfolipasi C, determinando l'idrolisi del fosfatidil inositolo difosfato di membrana in inositolo trifosfato e diacilglicerolo. L'inositolo trifosfato funziona come secondo messaggero mobilitando il Ca^{2+} dal compartimento intracellulare al reticolo endoplasmatico, che dà il via al rilascio di PRL. Il diacilglicerolo serve a mettere in azione il sistema della proteina chinasi C e ad attivare il rilascio di PRL Ca^{2+} dipendente. La via metabolica delle protein chinasi C che regola il rilascio di PRL può essere attivata anche quando sono attivati recettori per altri ormoni, come ad esempio il TRH.

L'apomorfina e gli alcaloidi della segale cornuta (come la bromocriptina) sono agonisti ad alta affinità dei recettori D_2 e potenti inibitori del rilascio di PRL. L'aloiperidolo, la metoclopramide e il domperidone sono esempi di antagonisti del recettore D_2 e inducono il rilascio di PRL antagonizzando il legame endogeno della DA sia in vitro che in vivo. Questi agonisti ed antagonisti ed i loro effetti sul rilascio di PRL sono stati accuratamente descritti nell'uomo.

Acido γ -aminobutirrico

Diversi studi, sia in vivo che in vitro, suggeriscono che l'acido γ -aminobutirrico (GABA), insieme alla DA può funzionare come un PIF:

- Terminazioni nervose GABA sono presenti sullo strato interno ed esterno della EM

- Il GABA è secreto nel sangue portale e sulle cellule lattotrope dell'ipofisi sono presenti specifici recettori per il GABA. Le concentrazioni di GABA nel sangue portale sono inversamente correlate alla secrezione di PRL

L'attività inibitoria della DA è di gran lunga più forte di quella del GABA. Il marcato incremento del rilascio di PRL (sia in vitro che in vivo) che si verifica alla cessazione della somministrazione di DA non avviene con il GABA, suggerendo meccanismi di azione differenti tra DA e GABA. E' stato suggerito che il GABA, a differenza della DA, in qualità di PIF funzioni episodicamente in risposta a certi stimoli, piuttosto che essere costantemente secreto nel sangue portale.

3.3.3. Fattori di rilascio della prolattina (PRF)

Sebbene il controllo ipotalamico della secrezione di PRL sia sotto il controllo di un tonico meccanismo inibitorio, sembra che sia necessario un ruolo funzionale del PRF per l'attività secretoria acuta. Per esempio, in determinate condizioni, l'aumento della secrezione di PRL non è accompagnato da una diminuzione significativa dei livelli di DA nel sangue portale ed il rilascio acuto di PRL può avvenire sotto massima inibizione dopaminergica.

Risultati sperimentali suggeriscono che il TRH, il VIP, l'angiotensina II e molte altre sostanze possano essere coinvolte nel controllo della secrezione di PRL. Sembra quindi che la neuro regolazione della secrezione di PRL sia multifattoriale. (vedi Fig. 9-3)

3.3.4. Ormone rilasciante la tireotropina

Il TRH è un potente stimolante del rilascio ipofisario di PRL sia in vivo che in vitro. (34.)

La concentrazione di TRH richiesta per provocare un rilascio di PRL in vitro è all'interno del range riscontrato nel sangue portale (da 200 a 500 pg/ml). Recettori specifici per il TRH sono presenti sulle cellule lattotrope e quest'ultimo stimola la trascrizione del gene della PRL in pochi minuti. Il risultato è un aumento di mRNA nel citoplasma ed un rilascio acuto di PRL. L'azione del TRH sembra esplicarsi con l'idrolisi dei fosfolipidi inositolici, mediata dalla fosfolipasi C, determinando un aumento del rilascio di Ca^{2+} dal pool intracellulare e l'attivazione di una proteina chinasi calcio-lipide dipendente che a sua volta provoca la secrezione di PRL. (vedi Figura 10).

Sebbene la stimolazione del rilascio di PRL e TSH da parte del TRH si svolga con modalità distinte e separate, i livelli circolanti di tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) influenzano il rilascio di PRL in risposta al TRH; livelli inferiori alla norma di T_3 e di T_4 come nell'ipotiroidismo primitivo, aumentano il rilascio di PRL TRH-indotto, mentre valori superiori alla norma di T_3 e di T_4 inibiscono l'accumulo ed il rilascio di mRNA della PRL.

Sebbene i recettori per l'ormone tiroideo e l'estradiolo siano membri di una stessa superfamiglia di geni, tuttavia hanno azioni opposte sulla sintesi ed rilascio di PRL, da parte delle cellule lattotrope. L'estradiolo in contrasto con il T_3 induce preferenzialmente un aumento del rilascio di PRL, basale e TRH-indotto.

Il rilascio di PRL TRH- mediato può essere modulato dagli ormoni tiroidei circolanti, dall'estradiolo e da altri farmaci antitiroidei, in pazienti con ipertiroidismo.

Peptide intestinale vasoattivo ed ossitocina

La presenza di VIP ed ossitocina in elevate concentrazioni nel sangue portale ipofisario e la presenza di specifici recettori nell'ipofisi anteriore suggeriscono che questi neuro peptidi siano coinvolti nella regolazione della funzione ipofisaria anteriore. Infatti, l'ossitocina ed il VIP sono validi PRF.

Il VIP stimola la secrezione di PRL nel topo, agendo sia a livello ipotalamico che ipofisario. Questa azione è mediata dal rilascio di ossitocina. A livello ipofisario sembra che il VIP interferisca con l'azione inibitoria della DA sul sistema adenilato ciclasi-cAMP. Inoltre il VIP prodotto localmente a livello delle cellule lattotrope stimola la secrezione di PRL. L'azione autocrina del VIP può spiegare le grosse quantità di PRL secreta spontaneamente, attribuite alla privazione delle cellule lattotrope dell'influenza negativa ipotalamica. Nell'uomo l'infusione di VIP induce un potente innalzamento dei livelli di PRL.

Angiotensina II

L'angiotensina II (AII) è un potente secretagogo della PRL sia in vivo che in vitro. Le sue azioni sui recettori specifici delle cellule lattotrope e sul rilascio di PRL possono essere bloccate da un antagonista dell'AII.

La stimolazione del rilascio di PRL da parte dell'AII è più potente rispetto al TRH ed è veloce (picco a 10 minuti), ma breve.

L'AII, un octapeptide, è stata isolata nel cervello di molte specie, compreso l'uomo. L'immunoreattività per l'AII è concentrata nell'ipotalamo e nella EM e forse è rilasciata nel circolo portale come PRF nella regolazione del rilascio di PRL. I recettori ipofisari per l'AII sono esposti anche all'AII del circolo sistemico; quindi variazioni periferiche del

sistema renina-angiotensina possono influenzare il rilascio di PRL. Inoltre tutti i componenti del sistema renina angiotensina sono stati trovati all'interno delle cellule lattotrope ipofisarie umane, ma non in altre cellule ipofisarie. Quindi è stata ipotizzata un'azione autocrina dell'Angiotensina II sul rilascio di PRL. Tuttavia la reale efficacia delle azioni centrali, periferiche ed autocrine dell'Angiotensina II sul rilascio di PRL da parte delle cellule lattotrope è ancora poco chiara

3.3.5. Rilascio di prolattina mediato da neurotrasmettitori

Diversi sono i neurotrasmettitori ed i neuromodulatori che appaiono coinvolti nel controllo e nel rilascio di PRL da parte dell'ipotalamo.

Esiste, pertanto, un sofisticato meccanismo di controllo integrato della secrezione di PRL tra questi neurotrasmettitori, i PRF ed i PIF che opera sotto una varietà di stimoli fisiologici ed in condizioni di stress.

Serotonina

Una via serotoninergica sembra coinvolta nel controllo della secrezione di PRL. La serotonina (5-idrossitriptamina) non attraversa la barriera ematoencefalica, per cui per testarne gli effetti sono stati utilizzati diversi agenti farmacologici.

I risultati indicano che un aumento dell'attività serotoninergica produce un aumento del rilascio di PRL e viceversa. Tali effetti sono indipendenti dalla DA.

Nell'uomo, come nel ratto, l'attivazione della via serotoninergica induce il rilascio di PRL. Il segnale che innesca la via serotoninergica sembra originare dal nucleo del rafe dorsale, con il rilascio di serotonina a livello delle terminazioni dell'ipotalamo medio-basale.

Oppioidi endogeni

Dati sperimentali indicano che il controllo oppioidergico della secrezione di PRL nei ratti è esercitato mediante l'inibizione del turnover della DA nei neuroni tuberoinfundibolari. Nell'uomo il rilascio di PRL avviene in risposta alla somministrazione esogena di oppiacei e peptidi oppioidi. Inoltre, gli oppioidi endogeni, sempre nell'uomo, inducono il rilascio di prolattina.

Istamina

Si ritiene che l'istamina possa essere un neurotrasmettitore ipotalamico in altissime quantità nella EM; essa si lega ai recettori H₁ ed H₂.

Sembra che l'istamina induca il rilascio di PRL e che quest'ultimo sia mediato dalla via serotoninergica.

Neurotensina e sostanza P

La neurotensina e la sostanza P isolate dall'ipotalamo bovino, stimolano il rilascio di PRL nel ratto. Non è peraltro conosciuto l'effetto della neurotensina e della sostanza P sul rilascio di PRL nell'uomo.

3.3.6. Feedback a breve raggio

Il rilascio di PRL non è regolato da segnali di feedback negativo provenienti da tessuti bersaglio periferici per cui assume particolare significato il feedback a breve raggio che opera tramite la via di regolazione ipotalamica. (attraverso un flusso retrogrado di PRL (vedi Figura 9).

La PRL controlla il suo stesso tasso secretivo attraverso la regolazione tipo feedback dai fattori ipotalamici di rilascio (PRF) e di inibizione (PIF).

3.3.7. Controllo paracrino ed autocrino del rilascio di PRL

E' già stato descritto il controllo autocrino della secrezione di PRL mediante VIP ed AII. Nell'uomo è stata dimostrata la capacità di favorire il rilascio ipofisario di PRL da parte del GnRH esogeno e degli agonisti del GnRH. Si ritiene che il rilascio endogeno pulsatile di GnRH può indurre sia la secrezione di LH che di PRL. Esiste pertanto un meccanismo di controllo intrainipofisario dove le cellule gonadotrope interagiscono con le lattotrope attraverso fattori paracrini., meccanismo che ben si accorda con la posizione anatomica molto vicina delle gonadotrope e lattotrope all'interno dell'ipofisi.

3.3.8. Ormoni periferici

Sono diversi gli ormoni periferici che esercitano un'influenza sulla biosintesi ed il rilascio di PRL. Questi ormoni hanno in comune la capacità di legarsi ai membri della super famiglia genica dei recettori per gli steroidi.

Glucocorticoidi

Il desametasone inibisce la trascrizione del gene per la PRL. La regolazione negativa della secrezione di PRL da parte dei glucocorticoidi sembra essere rappresentata dall'interferenza con la regione legante il DNA del loro recettore, riducendo quindi la trascrizione genica. Questo effetto può in parte spiegare l'associazione dell'ipoprolattinemia a stati funzionali caratterizzati da ipercortisolismo.

Vitamina D

E' stata osservata un'azione inibitoria diretta della vitamina D₃ sull'accumulo di mRNA per la PRL e sul suo rilascio, in una linea cellulare ipofisaria di ratto.

L'iperprolattinemia nell'insufficienza renale cronica può essere risolta dal trattamento con vitamina D.

Estrogeni

Gli estrogeni stimolano significativamente sia la sintesi che il rilascio di PRL da parte dell'ipofisi, effetto che sembra essere dipendente dalla dose e dal tempo di trattamento. L'aumento dei livelli di PRL durante il trattamento con estrogeni sembra essere mantenuto da un aumento dell'ampiezza dei picchi secretori di PRL nelle 24 ore, ma non nella loro frequenza. L'influenza positiva degli estrogeni sul turnover della PRL ipofisaria può essere spiegata attraverso diversi meccanismi:

- Il legame degli estrogeni al proprio recettore nucleare sulle cellule lattotrope induce l'attivazione della trascrizione genica e l'accumulo di mRNA per la PRL.
- Gli estrogeni hanno effetto antidopaminergico a livello ipofisario, impedendo ai recettori D₂ di attivare la proteina G₁ mediante l'interruzione del segnale inibitorio della DA da cui ne consegue un aumento della sintesi e del rilascio di PRL.
- Gli estrogeni inducono un aumento della sintesi dei recettori per il TRH sulle cellule lattotrope, migliorando gli effetti del TRH sul rilascio di PRL.

Progesterone (PG)

Le cellule lattotrope sono riccamente dotate di recettori per gli estrogeni ma non per il progesterone. Gli effetti del progesterone sulla secrezione di PRL non sono da imputare ad un'azione diretta sulle cellule lattotrope. Il meccanismo d'azione potrebbe essere a livello ipotalamico, mediante l'induzione del rilascio di GnRH, per mezzo del quale il PG può esercitare un effetto paracrino sulle cellule lattotrope e gonadotrope.

3.4. SECREZIONE DI PROLATTINA SOTTO STIMOLI FISIOLGICI

3.4.1. Secrezione pulsatile e clearance

La PRL presenta una secrezione basale continua ed un rilascio in picchi secretori di ampiezza variabile. La clearance metabolica della PRL correla con la superficie corporea ed ammonta a 40/45 ml/min/m². La secrezione giornaliera di PRL è approssimativamente

di 350 µg. Se fosse preso in considerazione l'aumento notturno dei livelli di PRL circolanti, la quantità di PRL realmente secreta sarebbe maggiore.

Sono necessari ulteriori studi per definire i valori di clearance delle varie isoforme di PRL.

3.4.2. Rilascio di PRL regolato dal sonno e dal cibo

Durante il sonno notturno si verifica la concentrazione plasmatica più elevata di PRL. (35.)

L'aumento del rilascio notturno di PRL è correlato non solo al sonno, ma anche ad un ritmo circadiano intrinseco. Il rilascio di PRL inizia ad aumentare rapidamente (10-60 min) dopo l'inizio del sonno: questo aumento implica una serie di picchi secretori (da tre ad otto) che determinano un aumento delle concentrazioni plasmatiche, persistenti durante le rimanenti ore di sonno. Nella prima ora di risveglio la concentrazione plasmatica di PRL cade rapidamente raggiungendo i livelli più bassi in tarda mattinata (tra le 9 e le 11). Si verifica, inoltre, un aumento della forma biologicamente attiva (PM 23.000), rispetto alla forma glicosilata rilasciata durante il sonno.

Dopo l'ingestione di un pasto misto somministrato a mezzogiorno si verifica un rilascio acuto di PRL, in concomitanza con un aumento di cortisolo. Non si verifica, invece, un incremento significativo di ormoni dopo colazione (8) e dopo cena (18).

L'effetto della composizione del pasto di mezzogiorno appare chiaro: un pasto ricco di carboidrati non produce effetti interpretabili, mentre un pasto ricco di proteine determina un forte aumento sia di PRL che di cortisolo, mentre un pasto ricco di grassi stimola il rilascio selettivo di PRL.

Tabella 1 Condizioni fisiologiche associate ad aumentata secrezione di prolattina

<i>CONDIZIONI</i>	<i>CARATTERISTICHE</i>
<i>Sonno</i>	Ritmo neuroendocrino
<i>Alimentazione</i>	Pasto ricco di proteine, specialmente a mezzogiorno
<i>Esercizio</i>	Meccanismo sconosciuto
<i>Stress</i>	Stress fisici ed emotivi
<i>Coito</i>	Marcato aumento in associazione all'orgasmo
<i>Ciclo mestruale</i>	Fase follicolare tardiva e fase luteinica
<i>Gravidanza</i>	Aumento di 10 volte in vicinanza al termine
<i>Liquido amniotico</i>	Picco al secondo trimestre con livelli straordinariamente alti secreti dalla decidua
<i>Puerperio</i>	Le prime 3-4 settimane
<i>Allattamento</i>	Rilascio acuto di breve durata
<i>Feto</i>	Più elevato che nella madre vicino al termine
<i>Neonato</i>	Le prime 2-3 settimane dopo la nascita

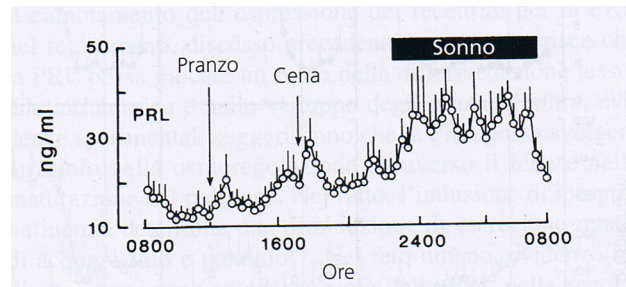


Figura 11 Concentrazione di prolattina (PRL) in diversi orari, in 8 donne normali. Subito dopo l'inizio del sonno si verifica un innalzamento acuto dei livelli di PRL, che comincia a diminuire rapidamente prima del risveglio. Notare l'aumento dei livelli di PRL durante il pranzo.

E' stato descritto un ritmo circadiano indipendente dal sonno sia negli uomini che nelle donne. (36.) L'ampiezza di questo ritmo era significativamente più grande nelle donne rispetto agli uomini e, nelle donne, era presente nella fase follicolare e luteinica del ciclo. E' stato supposto che questo ritmo circadiano della PRL indipendente dal sonno, sia guidato dal segnapassi circadiano dell'uomo, situato nel nucleo ipotalamico sovrachiasmatico.

3.4.3. Stress e altri stimoli

Vi sono eventi stressanti tra cui il prelievo venoso, l'esercizio fisico, la chirurgia, l'ipoglicemia, e l'anestesia generale sia nell'uomo che nella donna. Il rapporto sessuale è uno stimolo potente per il rilascio di PRL ed un aumento maggiore (10 volte) è stato riscontrato nel plasma delle donne che hanno avuto l'orgasmo. Ciò non si verifica nel maschio. Il rilascio di PRL è stato riscontrato in numerosi tipi di stress sia fisici che emotivi.

3.4.4. Pubertà e ciclo mestruale

Nelle ragazze alla pubertà si verifica un aumento dei livelli medi di PRL sino al raggiungimento dei livelli di PRL della donna adulta. Questo cambiamento non si verifica nei ragazzi alla pubertà. Le concentrazioni di PRL diminuiscono dopo la menopausa. I

livelli di PRL raggiungono un picco a metà ciclo e rimangono alti durante la fase luteinica, l'aumento della concentrazione di PRL durante la fase estrogenica del ciclo mestruale è correlata ad un temporaneo aumento della pulsatilità episodica.

3.4.5. GRAVIDANZA , PARTO ED ALLATTAMENTO.

3.4.6. La madre

La PRL inizia ad aumentare nel siero materno nel primo trimestre di gravidanza, in modo lineare, sino a raggiungere al termine della gravidanza una concentrazione 10 volte maggiore rispetto alle donne non gravide. Si tratta di un aumento con ogni probabilità correlato causalmente con la stimolazione estrogenica sovra massimale ed è un riflesso funzionale dell'ipertrofia ed iperplasia delle cellule lattotrope ipofisarie.

Le isoforme di PRL passano nel corso della gravidanza dalla forma glicosilata (G-PRL: PM 25.000) alla forma non glicosilata e biologicamente più attiva (PM 23.000); la G-PRL è la forma predominante nel primo trimestre di gravidanza e la PRL PM 23.000 rappresenta la componente più importante di PRL immunoreattiva, nell'ultima parte di gravidanza.

La modalità di rilascio pulsatile e non legata al sonno, così come l'aumento della secrezione di PRL a mezzogiorno in risposta al pranzo, persistono anche nelle donne in gravidanza.

Non è chiaro il significato fisiologico dell'iperprolattinemia in gravidanza e del concomitante rilascio di PRL e cortisolo in risposta al pasto. La PRL potrebbe giocare un ruolo nella conservazione e nella mobilitazione dei lipidi ed il cortisolo potrebbe agire sinergicamente con la PRL influenzando il metabolismo lipidico.

Gli effetti metabolici della PRL insieme alla ben nota attività anti-insulinica e catabolica del cortisolo, possono servire, in ultima analisi, da componenti di un controllo endocrino integrato dell'omeostasi metabolica della gravidanza.

3.4.7. Il feto

La sintesi, la conservazione e la secrezione di PRL è stata documentata nell'ipofisi del feto umano dopo la dodicesima settimana gestazionale ed avviene più rapidamente nelle ultime settimane di gestazione. La concentrazione media di PRL nella vena ombelicale è più alta di quella nel plasma materno. (Vedi Figura 12)

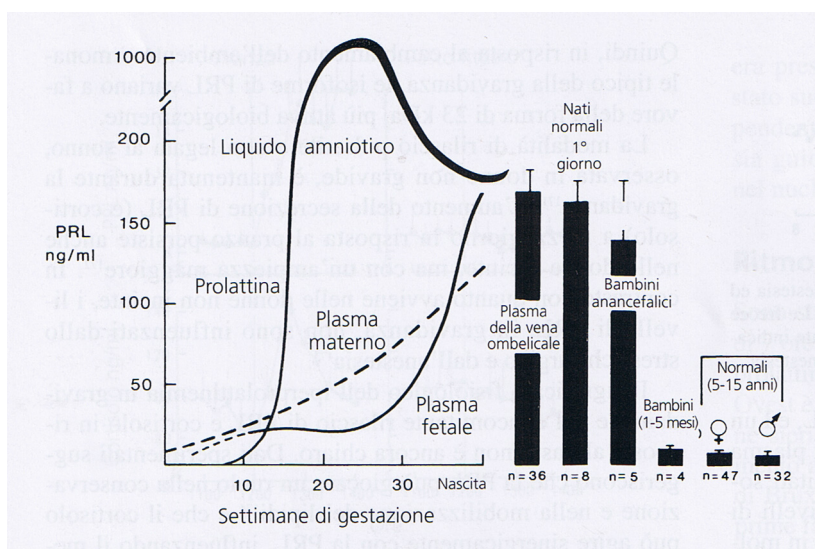


Figura 12 Confronto tra i livelli di prolattina (PRL) materna, fetale e del liquido amniotico durante la gravidanza

Questo valore alto di PRL declina progressivamente sino a raggiungere il range normale per il bambino, dopo la prima settimana di vita. Non è ancora ben chiaro il ruolo fisiologico della PRL fetale, si ritiene, tuttavia, che la PRL possa giocare un ruolo nella differenziazione dei tessuti intrauterina, nello sviluppo degli organi, nella osmoregolazione attraverso il rene e nella maturazione del polmone. Evidenze scientifiche supportano un ruolo della PRL nella regolazione del bilancio idrico-salino.

Compartimento del liquido amniotico

La più alta concentrazione di PRL è stata ritrovata nel liquido amniotico dove è da 5 a 10 volte superiore a quella del siero materno. I livelli di PRL raggiungono un picco durante il

secondo trimestre di gravidanza, quando le concentrazioni di PRL materna e fetale sono entrambe relativamente basse. (vedi Figura 12)

La decidua umana è capace di sintetizzare PRL identica a quella di derivazione ipofisaria e sono stati trovati recettori prolattinici sulle membrane deciduali. In vitro la secrezione di PRL deciduale non è sotto il controllo dopaminergico. Nel liquido amniotico la PRL è presente in forma prevalentemente glicosilata (G-PRL) ed è legata covalentemente alle immunoglobuline. E' stato proposto che il complesso G-PRL-immunoglobulina serva da trasportatore per il trasferimento della PRL dal liquido amniotico al feto, grazie al passaggio placentare delle immunoglobuline, sostenendo quindi una funzione immunitaria all'interno dell'utero.

3.4.8. Rilascio multifasico durante il parto

La secrezione di PRL nel periodo del parto segue uno schema multifasico, non riscontrato in pazienti sottoposte a taglio cesareo. (Vedi Figura 13)

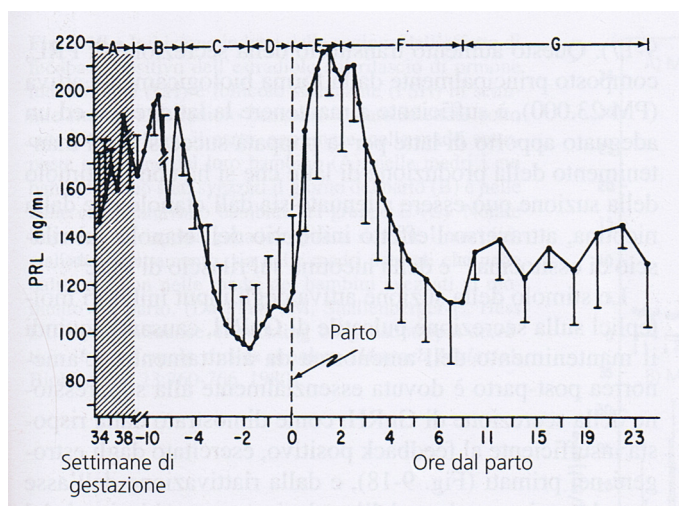


Figura 13 Il pattern multifasico dei livelli di prolattina (PRL) (media \pm SE) nel periodo del parto. Durante le ultime fasi della gravidanza i livelli di prolattina mostrano frequenti fluttuazioni. Questi livelli sono mantenuti durante le prime ore del travaglio, mentre nelle ore successive, si verifica una sensibile diminuzione dei livelli di PRL, che raggiunge il nadir circa due ore prima del parto. Poi si verifica un modesto innalzamento dei valori nelle due ore prima del parto, che raggiunge un valore estremamente elevato nelle prime due ore dopo il parto. I livelli di prolattina calano progressivamente nelle cinque ore successive e raggiungono un livello relativamente costante con fluttuazione casuali nelle successive sedici ore.

La concentrazione di PRL che aumenta continuamente durante la gravidanza diminuisce drasticamente durante il travaglio per raggiungere un nadir due circa prima dell'espulsione. Subito prima ed immediatamente dopo il parto si verifica un'ondata di rilascio di PRL che raggiunge il picco nelle due ore successive dopo il parto. Il meccanismo neuroendocrino che spiega questo schema di rilascio della PRL è sconosciuto sebbene sia stato proposto un aumento transitorio, durante il travaglio, del tono dei neuroni tuberoinfundibolari. In alternativa il rapido declino dei livelli di PRL durante il travaglio e l'espulsione può essere correlato con la secrezione centrale di ossitocina, che, nel ratto, inibisce la secrezione di PRL.

3.4.9. Lattogenesi ed allattamento

La PRL è l'ormone chiave nel controllo della produzione di latte, anche se quest'ultima richiede il coinvolgimento di numerose relazioni ed interazioni ormonali nell'ambito della ghiandola mammaria (Vedi Figura 14).

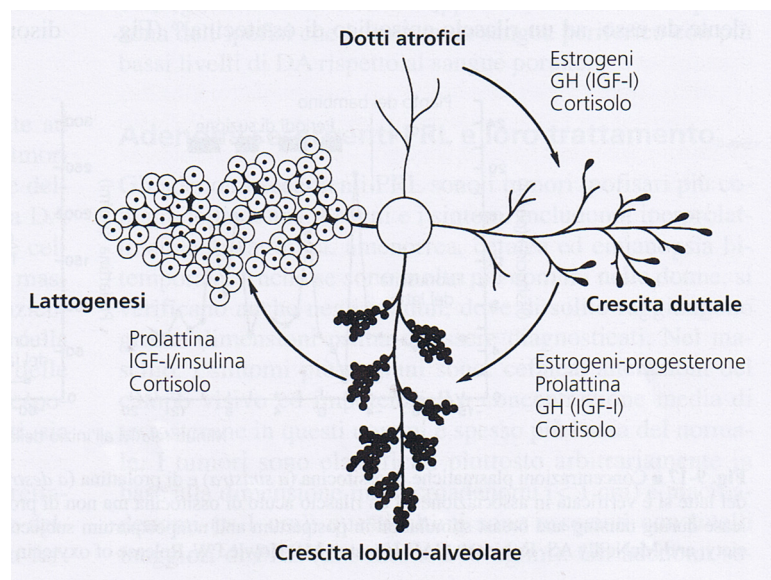


Figura 14 L'interazione multiormonale che regola la crescita della ghiandola mammaria e l'inizio della lattogenesi e dell'allattamento, ottenuta in ratti ipofisectomizzati, ovariectomizzati e adrenalectomizzati

L'iniziale crescita del sistema dei dotti è dipendente dagli estrogeni che agiscono sinergicamente all'ormone della crescita ed al cortisolo. Lo sviluppo del sistema lobulo alveolare richiede sia gli estrogeni che il progesterone in presenza di PRL. La sintesi delle proteine del latte (caseina e α -lactalbumina) e dei grassi è regolata principalmente dalla PRL e facilitata dall'hGH, dall'insulina e dal cortisolo. È stato dimostrato che il GH induce lattogenesi in una varietà di modelli sperimentali ed il legame del GH ai recettori della PRL può spiegare la sua attività PRL-simile.

L'affinità di legame del GH per il dominio extracellulare dei recettori per la PRL è aumentata di 8000 volte in presenza di zinco. Questo complesso ormone-recettore-zinco offre un legame molecolare alle proprietà lattogeniche dell'hGH.

Durante la gravidanza si verifica un aumento dei livelli di estrogeni, PRL, cortisolo, lattogeno placentare, progesterone che agisce sinergicamente per stimolare lo sviluppo dell'apparato secretorio della mammella, ma la lattogenesi è minima e l'allattamento assente. Ciò può essere spiegato dall'effetto inibitorio del progesterone sulla lattogenesi con due meccanismi: il progesterone riduce la capacità della PRL di sensibilizzare il proprio recettore ed i recettori per gli estrogeni. Inoltre, è stato proposto che l'inibizione del legame tra il cortisolo ed il proprio recettore, mediata dal progesterone, sia uno dei meccanismi con cui il progesterone antagonizza l'accumulo del mRNA per la caseina, indotto dal cortisolo nella cellula mammaria.

Dopo il parto i livelli di progesterone ed estrogeni cadono rapidamente; da ciò ne deriva un incontrastato aumento meccanismo di autoregolazione della PRL, con un rapido incremento dei suoi recettori. Quando, dopo il parto, i recettori per la PRL nella ghiandola mammaria diventano abbondanti, ha inizio la lattogenesi e la secrezione di latte.

Durante l'allattamento, i livelli basali di PRL non sono sostanzialmente elevati. Infatti iniziano a scendere fino ai limiti alti della norma, alla terza settimana dopo il parto. La lattazione è mantenuta da una secrezione periodica di PRL (PM 23.000) stimolata dalla suzione, che agisce preparando la mammella alla poppata successiva.

Non sembrano esserci relazioni tra i livelli plasmatici di PRL in donne in allattamento e la quantità di latte prodotto, sia a breve (tra una poppata e l'altra) sia a lungo termine (da 1 a 6 mesi). Un allattamento ottimale dipende dal numero e dalla frequenza delle poppate, non dalla loro durata.

E' stato proposto u ruolo per l'insulina e i fattori di crescita insulino-simili (IGF-1 e IGF-II) nel supportare l'allattamento e la lattogenesi. Nel tessuto ghiandolare mammario sono presenti recettori per l'insulina, l'IGF-I e l'IGF-II, ma sono i recettori per l'IGF-1 ad avere

un ruolo principale nella regolazione dell'allattamento. In particolare l'affinità dei recettori è più spiccata per l'IGF-1 ed in minor misura per l'IGF-II e l'insulina. Sia l'IGF-I che l'insulina stimolano la sintesi di caseina ma l'IGF-I è da 10 a 20 volte più potente. A concentrazioni fisiologiche l'IGF-I esercita un significativo aumento della lattogenesi PRL-indotta. Non è ben noto il ruolo del GH nell'uomo, poiché non sono stati ritrovati recettori per quest'ultimo nella ghiandola mammaria umana, ma si ritiene per potrebbe provocare un aumento della produzione di latte mediante un aumento dei livelli di IGF-I.

3.4.10. NEUROENDOCRINOLOGIA DEL RIFLESSO DI SUZIONE.

Il mantenimento della lattazione durante il puerperio dipende dalla stimolazione meccanica dei capezzoli attraverso la suzione, come indicato in precedenza. Gli stimoli sensoriali che originano a livello dei capezzoli vengono convogliati nel midollo spinale e raggiungono infine l'ipotalamo, dove determinano un rilascio acuto di ossitocina e PRL. Alte secrezioni di PRL durante l'allattamento possono agire a livello del SNC inducendo il legame madre-bambino (comportamento baliatico). La denervazione dei capezzoli o le lesioni del midollo spinale e del peduncolo cerebrale aboliscono la normale risposta alla suzione.

La suzione, inoltre, provoca tre conseguenze fisiologiche a carico della funzione riproduttiva:

- La facilitazione del flusso di latte
- L'induzione della lattogenesi
- L'amenorrea e la quiescenza dello stato riproduttivo, attraverso l'inibizione della secrezione di GnRH

Segnali afferenti provenienti dalle terminazioni nervose dei capezzoli e trasmessi ai nuclei sopraottico e paraventricolare determinano il rilascio di ossitocina senza un concomitante rilascio di vasopressina. Neuroni contenenti attivina sono stati localizzati nel nucleo del tratto solitario: il più importante ricevitore di informazioni sensitive viscerali che ha prolungamenti nel nucleo paraventricolare. L'attivina convoglia i segnali per il rilascio di ossitocina durante la suzione. L'ossitocina causa la contrazione delle cellule mioepiteliali degli alveoli e dei dotti della ghiandola mammaria ed induce l'eiezione del latte. Un aumento della secrezione pulsatile di ossitocina si verifica quando la madre gioca quando

la madre gioca con il bambino, in previsione dell'allattamento, con il pianto del bambino anche prima della suzione (Vedi Figura 15).

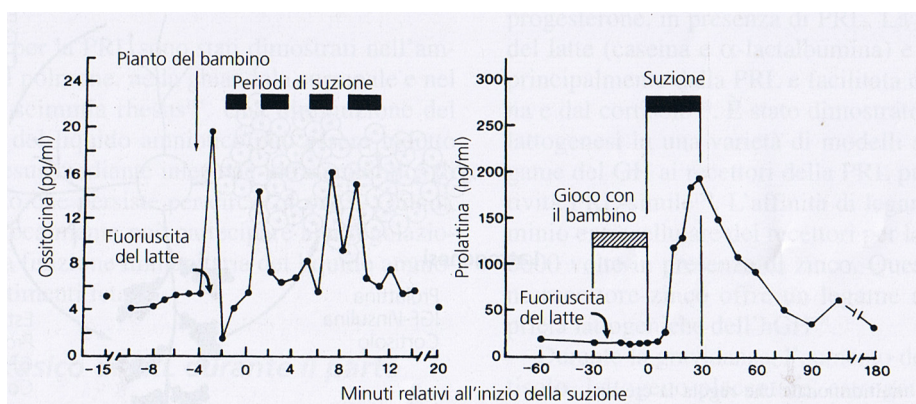


Figura 15 Concentrazioni plasmatiche di ossitocina (a sinistra) e di prolattina (a destra) in risposta alla previsione di allattamento e suzione. La fuoriuscita del latte si è verificata in associazione ad un rilascio acuto di ossitocina ma non di prolattina.

Questo fenomeno spiega il coinvolgimento dei centri superiori nel controllo neuroendocrino della secrezione di ossitocina.

Si ritiene, infatti, che la suzione attivi sistemi neuronali multipli.

All'inizio della poppata c'è un rapido e copioso rilascio di PRL associato temporaneamente, ma non dipendente da esso, ad un rilascio episodico di ossitocina (Vedi Figura 15).

L'aumento transitorio della secrezione di PRL è sufficiente a mantenere la lattogenesi ed un adeguato apporto di latte per la poppata successiva.

Lo stimolo della suzione attiva degli input inibitori sulla secrezione pulsatile di GnRH causando l'amenorrea da allattamento, dovuta essenzialmente alla soppressione della secrezione di GnRH.

Il blocco dell'ovulazione indotto dalla suzione ha un significato biologico e sociale rilevante, poiché è il meccanismo più importante per distanziare le gravidanze in popolazioni che non hanno altri mezzi per il controllo delle nascite.

Poiché sui neuroni GnRH secernenti di topi transgenici è stata dimostrata la presenza del recettore della PRL. Si ritiene pertanto che la PRL agisca sopprimendo direttamente la secrezione di GnRH e quindi di gonadotropine.

4. LATTAZIONE, PROLATTINA ED OSSITOCINA

4.1. LATTAZIONE, PROLATTINA ED OSSITOCINA

Il ruolo principale della mammella durante la riproduzione è la secrezione di latte. Il latte materno è costituito da proteine comprendenti caseina e lattoalbumina, acidi grassi liberi e lattosio. Il lattosio è un disaccaride costituito da glucosio e galattosio. La mammella durante la gravidanza si prepara all'allattamento grazie all'azione di estradiolo, progesterone, PRL, il lattogeno placentare e l'ormone della crescita placentare. Questi stimoli lattogeni provocano la crescita della mammella e preparano gli alveoli per l'allattamento.

Durante la gravidanza le alte concentrazioni di progesterone bloccano la lattogenesi. Subito dopo il parto, si verifica una riduzione dei livelli di estradiolo e progesterone circolanti, mentre la prolattina mantiene livelli elevati determinando un incremento nella produzione dei componenti del latte.

Dopo la riduzione di estradiolo e progesterone la produzione di latte necessita da due a cinque giorni perché abbia inizio.

La produzione di latte richiede inoltre l'azione sinergica dell'ormone della crescita, dell'insulina, della tiroxina e del cortisolo.

Al momento della suzione i segnali nervosi originanti dal capezzolo sono trasmessi attraverso i nervi toracici 4, 5 e 6 al SNC.

Il segnale indotto dalla suzione raggiunge i nuclei sovraottico e paraventricolare stimolando il rilascio di ossitocina dall'ipofisi posteriore ed inoltre inducendo il rilascio di PRL, in parte soppresso dalla secrezione di dopamina. La PRL mantiene la lattogenesi

stimolando la trascrizione dei geni della caseina, della lattoalbumina e di altri geni necessari per la sintesi di acidi grassi liberi e lattosio.

4.2. EFFETTO DELLA PRL SULLA FUNZIONE DEL GENE DELLA BETA CASEINA

La PRL è la chiave della regolazione endocrina della trascrizione del gene della β -caseina. Il recettore per la prolattina sembra appartenere alla famiglia dei recettori delle citochine. Questi recettori presentano sequenze extracellulari di cisteina, un singolo dominio transmembrana e l'assenza di una tirosin-chinasi intrinseca, associata al recettore nel dominio intracellulare. Il gene della β -caseina presenta una forte indicibilità da parte dell'insulina e dei glucocorticoidi oltre che della PRL. Dall'altro lato il progesterone deprime la trascrizione del gene del recettore sia della β -caseina che della PRL.

5. LA GRAVIDANZA E IL PUERPERIO. RUOLO DEGLI ORMONI NELLA MODULAZIONE DELL'UMORE

Sia la gravidanza che il puerperio sono caratterizzati da un'ampia gamma di modificazioni endocrine. Estrogeni e progesterone si ritrovano nel circolo materno a livelli sovralfisiologici e la loro concentrazione cresce progressivamente durante la gravidanza, raggiungendo l'acme a termine, per poi subire un rapidissimo e drastico declino nell'immediato postpartum.

Estrogeni e progesterone cadono infatti, entro pochi giorni dal parto, ai valori riscontrati in fase follicolare precoce. Basandosi su queste osservazioni, gli steroidi gonadici sono stati ovviamente i primi ed i principali indiziati nell'eziopatogenesi dei disturbi puerperali dell'umore. In realtà i risultati degli studi in tal senso sono contrastanti. Bloch e coll. hanno effettuato un trial in doppio cieco che riproduce sperimentalmente le condizioni ormonali associate a gravidanza e postpartum. La popolazione in studio è composta da 16 donne eutimiche, 8 delle quali avevano una pregressa storia di depressione postpartum. A ciascuna di esse venivano somministrate cinque iniezioni mensili di un GnRH agonista (leuprolide acetato, 3.75 mg/mese), così da indurre uno stato di ipogonadismo. Successivamente vennero somministrate dosi sovralfisiologiche di estradiolo e di progesterone per un periodo di 8 settimane, simulando una "mini-gravidanza". Al termine delle 8 settimane la somministrazione di steroidi venne improvvisamente sospesa, così da simulare ciò che si verifica in corrispondenza dell'espletamento del parto e dell'immediato postpartum. I risultati ottenuti da questo studio dimostrano che l'improvviso *withdrawal* ormonale provocò la comparsa di sintomatologia depressiva in cinque delle otto donne con storia di pregressa depressione postpartum, mentre l'improvvisa carenza di steroidi non causò nessun sintomo nel gruppo di controllo. Tali dati dimostrano che vi sono donne maggiormente suscettibili agli effetti destabilizzanti degli steroidi gonadici e che non tanto livelli anomali di estradiolo e progesterone, *quanto la rapida caduta dei livelli di questi*

ormoni nel postpartum condizionerebbero la slatentizzazione di un quadro depressivo in questo gruppo di donne (37.). Le basi biologiche di tale suscettibilità non sono note. Potrebbe verosimilmente trattarsi di polimorfismi di geni che regolano la risposta agli ormoni riproduttivi. Anche i livelli di androgeni aumentano durante la gravidanza e decrescono nei primi giorni di puerperio.

In particolare è stato dimostrato che, nel puerperio, certi aspetti dell'umore che si accentuano nella donna come la socievolezza, l'allegria e la stanchezza, sono significativamente correlati con le concentrazioni plasmatiche di testosterone e androstenedione. Non esistono tuttavia ad oggi certezze in merito al preciso ruolo svolto dagli androgeni nella patogenesi dei disturbi affettivi puerperali.

Bassi livelli di testosterone nel postpartum sembrerebbero associati a fluttuazioni del tono dell'umore in senso depressivo. Secondo questi autori, il testosterone influenzerebbe l'umore solo quando gli altri steroidi sarebbero a basse concentrazioni (infatti in gravidanza i livelli di testosterone non correlano con il tono dell'umore) (38.).

Durante la gravidanza fisiologica si assiste ad un progressivo e notevole incremento dei livelli sierici di prolattina. A termine di gravidanza i livelli di tale ormone sono circa 10 volte maggiori rispetto a quelli che si osservano nel ciclo mestruale e si mantengono elevati nei primi tre mesi di puerperio se la donna allatta.

L'esistenza di un legame tra livelli di questo ormone e comparsa di sintomi psichiatrici fu messa in evidenza originariamente tramite ricerche effettuate su pazienti ricoverate in cliniche endocrinologiche. In questi primi studi le pazienti iperprolattinemiche ottenevano un punteggio significativamente più alto nelle scale della depressione, ansia ed ostilità rispetto ad un gruppo di controllo attentamente selezionato; la sintomatologia poi migliorava significativamente se veniva soppressa la secrezione di prolattina con bromocriptina, un agonista dopaminergico.

Studi successivi mostrarono tuttavia risultati contrastanti e non è chiaro ad oggi se, ed in che modo, la prolattina influisca sulla comparsa di sintomatologia psichiatrica. Un'osservazione interessante è che donne affette da particolari forme di depressione, quali la depressione stagionale (“*winter depression*”) hanno bassi livelli di prolattina rispetto a controlli sani (39.).

Recentemente è stato ipotizzato che elevati livelli plasmatici di prolattina a termine di gravidanza e nei primi giorni di puerperio correlano con *scores* più bassi nelle scale di valutazione di ansia e depressione. Questi ultimi dati sarebbero a sostegno dell'ipotesi secondo la quale l'elevata concentrazione di prolattina associata all'induzione della montata latte favorirebbe la riduzione dei livelli di ansia, e quindi uno status psicoaffettivo più rilassato nelle puerpere che allattano (40.). Nell'ambito dei sistemi peptidergici della riproduzione, un ruolo fondamentale è svolto anche dall'ossitocina che sembra possedere un ruolo di modulazione a livello del SNC.

Inoltre, l'ampia distribuzione di peptidi oppioidi nel SNC suggerisce che anche questi possano essere coinvolti nella modulazione del tono dell'umore, sul comportamento e sulle funzioni cognitive. La β -endorfina viene prodotta dall'ipotalamo, dall'ipofisi e durante la gravidanza dalla placenta. I suoi livelli aumentano considerevolmente durante il travaglio e decadono subito dopo.

Da questo dato deriva l'ipotesi che i disturbi mentali puerperali rappresentino una sorta di sindrome da astinenza endogena, tuttavia gli studi effettuati in questo senso non hanno portato a risultati univoci. È interessante comunque sottolineare che l'attività oppioide ipotalamica provoca l'inibizione del rilascio di GnRH sia durante la fase luteinica del ciclo che nel postpartum: da qui l'ipotesi che una disregolazione di questo sistema sia implicato nella patogenesi dei disturbi psichici puerperali. Il sistema endorfinico che presiede all'inibizione del GnRH possiede inoltre proiezioni extraipotalamiche nei neuroni

noradrenergici del ponte: connessione estremamente interessante se pensiamo che il sistema noradrenergico è implicato nei disturbi affettivi come pure nella sindrome da astinenza da oppiacei.

Durante la gravidanza si verificano sostanziali cambiamenti anche della funzione cortico-surrenalica; si assiste infatti ad un notevole aumento di CRH (*Corticotropin-releasing hormone*), ACTH, desossicorticosterone, aldosterone e CBG (*cortisol binding globulin*). È stato dimostrato che nella depressione maggiore non puerperale è costantemente presente una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). L'asse HPA mostra in gravidanza e in travaglio di parto le stesse alterazioni che si osservano nella depressione maggiore: in entrambe le condizioni infatti si verifica un'augmentata escrezione urinaria di cortisolo ed un incremento del cortisolo plasmatico totale.

Un altro elemento in comune è rappresentato dalla mancata soppressione del cortisolo con test ad alte dosi di desametasone. Questo fenomeno, che si verifica tanto nei pazienti depressi quanto nelle donne nell'immediato postpartum è ascrivibile a più di un fattore. Anzitutto si devono considerare i livelli sovra fisiologici di cortisolo che caratterizzano la gravidanza e l'immediato postpartum.

In secondo luogo si deve tener presente che nel postpartum diminuisce la frazione del cortisolo libero, fenomeno dovuto ad un'augmentata capacità legante della CBG. Infine bisogna ricordare l'ingente componente stressogena correlata al travaglio e alla nascita del figlio, senza poi dimenticare che i risultati del test al desametasone possono risultare alterati per la presenza di elevati livelli di altri ormoni, in particolar modo di estrogeni (41.).

Al pari degli altri sistemi ormonali esaminati, anche l'assetto tiroideo in gravidanza e nel postpartum subisce sostanziali modificazioni. Nel postpartum la donna va frequentemente

incontro a disfunzioni tiroidee. Le tiroiditi postpartum (PPT) rappresentano infatti il disturbo endocrinologico più frequente nei 6 mesi successivi al parto, riportando una prevalenza del 5-10% (42.). La comorbidità tra depressione postpartum e disfunzioni tiroidee è molto frequente, sebbene ancora non si conosca il nesso eziologico né temporale tra queste due patologie.

A causa della frequente associazione tra disturbi depressivi e tiroiditi postpartum, è tuttavia consigliabile effettuare sempre una valutazione della funzione tiroidea in tutte le donne che presentano sintomi depressivi nel postpartum.

Sul ruolo svolto dai neurosteroidi nell'ambito della patologia psichiatrica puerperale si è per lungo tempo dibattuto. Quindi, durante il travaglio, le elevate concentrazioni di glucocorticoidi, pregnanolone solfato ed estrogeni, agendo sinergicamente, riducono la densità dei recettori GABA_A a livello centrale. Questo porta ad un deficit della trasmissione GABAergica, che si pensa possa persistere per tutta la durata del puerperio. La rapida diminuzione dei livelli di allopregnanolone dopo il parto, unita alla riduzione della densità dei recettori GABA_A, può produrre un quadro clinico peculiare che si manifesta con insonnia, tratti ansiosi, agitazione e fenomeni depressivi.

Studi recentemente effettuati dimostrano che i livelli sierici di allopregnanolone, che aumentano progressivamente durante il corso della gravidanza raggiungendo l'acme a termine, subiscono una massiva riduzione nei primi giorni del puerperio (seguendo lo stesso andamento del progesterone) (43.). È stato dimostrato che i livelli sierici di allopregnanolone nei primi giorni del puerperio sono più bassi di quelli riscontrati durante la gravidanza, sebbene ancora dosabili. Tale diminuzione risulta ancora più evidente nelle donne con *maternity blues*. Per contro i livelli sierici di progesterone non mostrano una diminuzione statisticamente significativa, rispetto a quelli riscontrati nelle puerpere eutimiche. Questi dati suggeriscono che l'allopregnanolone possa essere considerato un

marker sensibile per il *maternity blues* e rafforzano l'ipotesi, ormai largamente diffusa, che non tanto il progesterone, quanto i suoi metaboliti neuroattivi, svolgano un ruolo cruciale nei complessi fenomeni di adattamento psicologico che accompagnano la gravidanza, il postpartum e l'esperienza intera della maternità.

6. ALLATTAMENTO MATERNO E DEPRESSIONE POST-PARTUM

Per più di un secolo i medici hanno pensato che le donne che allattavano al seno fossero esposte ad un maggior rischio di ansietà e depressione post-partum, originariamente chiamata "*pianto da latte*" (44.). D'altra parte, i sostenitori dell'allattamento materno ritenevano che quest'ultimo fosse la migliore condizione psicologica e che le madri potessero trarre beneficio dall'allattamento materno. (45.)

Considerando gli effetti della prolattina e degli ormoni ad essa associati sull'umore materno, un legame tra allattamento materno e depressione post-partum (DPP) sembra possibile, ma qual è la natura di questa relazione?

L'allattamento materno aumenta il rischio di DPP?

Oppure, l'allattamento materno protegge dallo sviluppo di DPP?

Una rassegna di studi di Kumar e Brockington (47.) ha riscontrato risultati eterogenei. Alcune ricerche hanno dimostrato una relazione inversa tra allattamento materno e DPP: le madri che allattavano al seno erano meno ansiose, depresse od ostili di quelle che invece allattavano artificialmente. La validità di questi risultati è discutibile in quanto non viene ben definito che cosa si intendesse per "allattamento materno"; è stata effettuata la raccolta di valori ormonali nel sangue o nella saliva senza tenere in considerazione il tempo o la frequenza dell' allattamento. Inoltre, questi studi erano correlazionali, indicando l'esistenza di una relazione, ma non dimostrandone le cause o le possibili influenze.

Studi più recenti illustrano un quadro più complesso. Bonnin (48.) ha dimostrato che l'umore negativo della madre era correlato all'allattamento, ma causato da fattori di stress fisico e psicologico durante la gestazione. Harris e colleghi (49.) hanno scoperto diverse

relazioni tra le concentrazioni di prolattina e progesterone nelle madri, dipendenti dal metodo di allattamento e dall'umore materno. Un'alta concentrazione di progesterone ed una bassa concentrazione di prolattina erano associate ad una grande depressione nelle madri che allattavano artificialmente. L'individuazione di una bassa concentrazione di prolattina e/o una bassa concentrazione di progesterone associate ad una forte depressione nelle madri che allattavano al seno ha spiegato che l'umore negativo era causato da un livello inadeguato degli ormoni legati all'allattamento materno. Le donne in allattamento aventi concentrazioni normali o alte di questi ormoni non erano depresse.

Cooper e colleghi (50.) hanno trovato che le madri depresse erano esposte ad un maggior rischio di svezzamento precoce dal seno, tuttavia essi hanno messo in dubbio sia il fatto che le madri fossero depresse a causa del fallimento dell'allattamento, sia che l'allattamento non avesse avuto successo a causa della depressione. Tamminen e Salmelin (51.) hanno ripreso ed intervistato delle madri che allattavano al seno.

Le madri depresse avevano grosse difficoltà ad interpretare le richieste dei propri figli, e proiettavano un'interpretazione negativa del comportamento dei bambini nei confronti dell'allattamento al seno. Questo ha causato il deterioramento del rapporto di allattamento. Qualitativamente, ma non statisticamente, ciò sembra rispondere alla questione sollevata da Cooper: l'allattamento non ha avuto successo poiché queste madri erano depresse.

Molte ricerche indicano che i supporti sociali e la sicurezza materna sono variabili critiche che intervengono nella relazione tra DPP ed allattamento materno. I supporti sociali proteggono le madri dalla DPP (52.) e favoriscono il successo delle esperienze di allattamento (53.). Isabella ed Isabella (54.) hanno dimostrato che le madri che allattavano esclusivamente al seno erano quelle che avevano avuto più supporti sociali ed un migliore adattamento alla maternità. Tra le madri prese in considerazione in questi studi quelle che

manifestavano caratteristiche ansiogene evidenti usavano efficacemente l'allattamento materno per calmarsi, in modo da attenuare lo stato di ansia.

Hillervik- Lindquist (55.) ha dimostrato che le madri con miglior sostegno sociale avevano meno crisi di ipogalattia; il 62 % di queste crisi è stato attribuito all'ansia ed allo stress delle madri. Locklin e Naber (56.) hanno trovato che la sicurezza delle madri fosse associata ad allattamenti condotti con successo. In altri studi la sicurezza materna era associata alla diminuzione di DPP (57.). Virden (58.) ha condotto uno studio sulle primipare; le madri che allattavano al seno si adattavano meglio al ruolo materno e soffrivano meno di ansia. **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**

Hatton et al hanno mostrato una correlazione inversa tra allattamento materno e DPP a 6 settimane, ma non a 12 settimane, suggerendo che le donne con sintomatologia depressiva hanno minor probabilità di allattare nell'immediato post-partum e che la rilevazione di dati relativi all'allattamento nel tardo periodo post-natale (dopo i primi 3 mesi) può far sì che non venga rilevata questa associazione. (59.)

Usando tecniche statistiche più sofisticate, questi studi recenti denotano delle causalità: le madri in allattamento naturale, che hanno livelli ormonali nella norma e con un buon sostegno sociale, hanno un adattamento migliore al ruolo materno, maggiore sicurezza come genitrici e meno ansia rispetto alle madri che allattano artificialmente.

Queste rassegne di studi scientifici indicano che l'allattamento materno non aumenta il rischio della DPP. Nelle donne con concentrazioni ormonali nella norma un allattamento ben riuscito può proteggere dallo svilupparsi di DPP. Una parziale spiegazione è che l'allattamento materno procura un rilassamento indotto dallo stato ormonale.

SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo dello studio è stato quello di esaminare la relazione tra allattamento materno e depressione post-partum.

In particolare si è voluto indagare sulla presenza di sintomi depressivi nel post-partum a 7 giorni, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi dopo il parto e su una eventuale relazione tra questi e l'allattamento materno.

7. MATERIALI E METODI

7.1. CRITERI DI SELEZIONE DELLE PAZIENTI

Lo studio è stato condotto su un campione di n. 240 pazienti in gravidanza inviate alla Casa di Cura Città di Roma per la partecipazione ai Corsi di Accompagnamento alla Nascita nel periodo di tempo compreso tra Gennaio 2006 e Marzo 2008.

Criteria di inclusione

- Pazienti in gravidanza con un'età gestazionale compresa tra la 22ª e la 34ª settimana al primo incontro.
- Età materna compresa tra 20 e 40 anni.

Criteria di esclusione

Patologia della gravidanza: ipertensione cronica in gravidanza, PIH, diabete gestazionale, minaccia di parto prematuro, patologie o malformazioni fetali diagnosticate in utero.

7.2. SCELTA DEGLI STRUMENTI E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Il primo incontro è stato effettuato in epoca gestazionale compresa tra la 22ma e 34ma settimana: il reclutamento delle pazienti è, quindi, avvenuto durante gli incontri di accompagnamento alla nascita, nel corso dei quali è stata proposta loro la partecipazione allo studio.

La valutazione della sintomatologia depressiva è stata effettuata in gravidanza tra la 22ª e la 34ª settimana di gestazione, tramite la somministrazione del questionario di Beck e dopo il parto a 7 giorni, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi, mediante la somministrazione della scala di Edinburg (EPDS).

La valutazione dell'allattamento è stata effettuata contestualmente alla somministrazione della scala di Edinburg a 7 giorni, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi.

Nel dettaglio lo studio è stato condotto utilizzando i seguenti strumenti:

1. **E' stata concordata una prima visita (T0)**, previa firma di un consenso informato scritto che preveda anche la disponibilità ad eventuali contatti telefonici da parte dello staff di ricercatori, durante la quale saranno somministrate le seguenti interviste:
 1. Un Colloquio individuale
 2. STAI 1 – STAI2 (questionario self-report sull'ansia di stato e di tratto)
 3. BECK (questionario sulla depressione)

2. **A 7 giorni dal parto:** sono stati somministrati i seguenti questionari
 1. Scala di Edimburgh (EDPS): questionario self- report per indagare la sintomatologia depressiva nel post partum
 2. MSPSS – Multidimensional Scale of Perceived Social Support (scala multidimensionale del sostegno sociale), valuta la quantità del sostegno sociale percepito della persona all'interno di tre differenti aree: la famiglia, le amicizie e gli altri significativi.

3. STAI 1 – STAI 2
4. *Valutazione dell'allattamento (allattamento materno, alimentazione complementare, allattamento artificiale)* vedi Tabella. 3 a pg. 82.

3. Ad 1 mese dal parto (spedito per posta con busta affrancata): sono stati somministrati i seguenti questionari

1. EDPS
2. MSPSS
3. STAI1 – STAI2
4. SF-36 questionario self-report per valutare il funzionamento correlato allo stato di malattia
5. PBI (versione madre) Parental Bonding Instrument
6. *Valutazione dell'allattamento (allattamento materno, alimentazione complementare, allattamento artificiale)*

4. A 3 mesi dal parto (spedito per posta con busta affrancata): sono stati somministrati i seguenti questionari

- 1 EDPS
 2. MSPSS
 3. STAI1 – STAI2
 4. SF-36 questionario self-report per valutare il funzionamento correlato allo stato di malattia
 5. PBI (versione madre) Parental Bonding Instrument
 6. *Valutazione dell'allattamento (allattamento materno, alimentazione complementare, allattamento artificiale)*

5. A sei mesi dal parto (spedito per posta con busta affrancata): sono stati somministrati i seguenti questionari

1. EDPSS
2. MSPSS
3. BECK
4. PBI versione madre Parental Bonding Instrument
5. SF-36

6. *Valutazione dell'allattamento (allattamento materno, alimentazione complementare, allattamento artificiale)*

6. Ad 1 anno dal parto (spedito per posta con busta affrancata): sono stati somministrati i seguenti questionari

1. EDPSS
2. MSPSS
3. BECK
4. SF-36
5. PBI versione madre Parental Bonding Istrument
6. *Valutazione dell'allattamento (allattamento materno, alimentazione complementare, allattamento artificiale)*

La scelta degli strumenti

Nella scelta degli strumenti da utilizzare ha influito la necessità di soddisfare i seguenti punti:

1. Facilità di somministrazione a più soggetti contemporaneamente
2. Facile compilazione dei questionari da parte delle gestanti
3. Facilità di siglatura e scoring

7.2.1. Descrizione degli strumenti

Beck Depression Inventory (BDI) (A.T. Beck, 1967)

Scopo del test è la misura dell'intensità della depressione.

Gli item furono scelti in base al loro rapporto con le manifestazioni più frequentemente osservate nella depressione e comunemente riconosciute dagli specialisti: non riflettono alcuna teoria riguardante l'eziologia o i processi psicologici che sono ritenuti alla base della depressione.

Si assume come depressione un costrutto misurabile in ciascun individuo, un costrutto con intensità variabile nel tempo nello stesso individuo, rispetto ad un altro.

Descrizione: L'inventario è costituito da 21 item che indagano un ampio spettro di manifestazioni che caratterizzano la sindrome. Le istruzioni chiedono di far riferimento: << a come lei si è sentita nell'ultima settimana oggi compreso>>. Ciascun item propone quattro possibili risposte secondo gradi di intensità crescente; è consentito indicare più di una risposta: in questo caso verrà considerata la risposta con punteggio maggiore.

Somministrazione: In questo studio si è proceduto con l'autosomministrazione, procedura prevista dal manuale del test. Lo psicologo consegna il protocollo, legge con l'esaminando le istruzioni e lascia che questi compili il test autonomamente. Ritira il test e discute eventuali difficoltà incontrate nella compilazione. Il tempo necessario è di circa 10 minuti.

Scoring: Il punteggio totale si ottiene sommando il valore corrispondente alla risposta scelta dal soggetto per ciascun item, valore che può variare da 0 a 3. L'item 19, attinente ad eventuali cali ponderali, non viene conteggiato qualora l'esaminato stesse seguendo intenzionalmente una dieta per dimagrire.

Il punteggio totale è l'effettivo punteggio cui si fa riferimento principalmente. L'inventario può essere composto in due subscale e si possono ricavare i due relativi punteggi. La prima scala è denominata "cognitiva-affettiva" ed è relativa ai primi 13 item. La seconda considera gli item 14-21 e valuta sintomi somatici e prestazionali.

Interpretazione: I cut off secondo il manuale del 1993 sono:

Tabella 2 Cut off

<i>Punteggio</i>	<i>Depressione/Disforia</i>
0 - 9	Minima
10 - 16	Lieve
17 - 29	Moderata
30 - 63	Grave

Il punteggio 16 è considerato il cut off di allarme clinico: al di sopra di esso è opportuno un esame psicodiagnostica e valutazione di un sospetto disturbo dello spettro depressivo.

Il BDI fa riferimento ad una sindrome e non ad una categoria nosografia.

Stabilità: Il punteggio del BDI è un indice di stato, si presta dunque al monitoraggio delle variazioni dell'intensità della depressione nel tempo. I coefficienti di correlazione test-rates variano al variare dell'intervallo tra le due somministrazioni: da un minimo di 0,61 a un mese a un massimo di 0,98 con intervallo di 48.

State – Trait Anxiety Inventory (STAI) : E' ormai acquisita fra gli studiosi del fenomeno dell'ansia la differenziazione tra i concetti di “**stato**” e “**tratto**” d'ansia. Cattell e Scheier (1961; 1963) furono i primi a proporla. Questa differenziazione fu ripresa ed elaborata ulteriormente da Spielberger (1966;1972;1976;1979). Tale teoria si fonda sulla distinzione concettuale tra ansia intesa come stato transitorio ed ansia intesa come tratto relativamente stabile della personalità. Sebbene nel concetto di stato sia inserito quello di transitorietà, gli stati della personalità possono ripresentarsi in associazione a stimoli

specifici; possono persistere qualora le condizioni evocative non cessino. Lo stato d'ansia può variare di intensità e fluttuare nel tempo in funzione della minaccia percepita. L'ansia infatti dà, come esperienza particolare, un sentimento di insicurezza, di impotenza di fronte ad un danno percepito; può costituire fonte di preoccupazione, oppure può manifestarsi come tendenza a fuggire ed evitare la minaccia (Baker, 1980, cit. in Comunian, 1984). Con ansia di tratto tale autore intende delle differenze individuali relativamente stabili nella propensione all'ansia; e questa consiste nella diversa tendenza a percepire situazioni stressanti come pericolose e minacciose, e a rispondere a varie situazioni con diversa intensità nelle reazioni. In altre parole si tratterebbe della tendenza personale a percepire una vasta gamma di condizioni di vita come minacciose e a reagire ad esse con una intensità elevata di ansia. Questa tendenza rimane latente finché non viene attivata da stress associati a reali o presunti pericoli particolari (Spielberger 1966).

Lo S.T.A.I. può essere somministrato sia a singole persone che a gruppi.

SF-36 - QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE

Nel corso dell'ultimo decennio sono stati introdotti numerosi progressi nei metodi per raccogliere valutare le opinioni dei pazienti sul livello di attività, sul benessere e su altri importanti outcome dell'assistenza sanitaria.

Il SF-36 è stato somministrato con successo a soggetti dai 14 anni in su utilizzando sia all'autocompilazione sia l'intervista, tanto telefonica che di persona. Anche in Italia il questionario è stato ampiamente somministrato senza incontrare problemi e difficoltà particolari. La figura di colui che consegna il questionario è importante per stabilire una relazione con il soggetto e per incoraggiarlo a completarlo. Colui che consegna il questionario deve sottolineare l'importanza delle risposte dell'intervistato per il completamento della ricerca e può anche rispondere a domande risolvere dubbi in merito

all' SF-36 e assicurarsi che il questionario venga compilato in modo corretto e completo. Vi sono, inoltre, maggiori probabilità che soggetti intervistati rispondano al questionario con sincerità e completezza se hanno una buona impressione e un buon rapporto con chi si occupa della somministrazione del questionario.

Il questionario sullo stato di salute SF-36 è stato realizzato partendo da quello utilizzato nelle varie fasi del MOS (Medical Outcomes Study) e anche presenti in altri questionari di ampio uso di fusione. Ci si riferisce all' SF-36 come a una misura generica perché esso valuta concetti di salute che rappresentano i valori umani fondamentali per il livello di attività e la sensazione di benessere di ciascuno (Ware, 1987,1990). Il questionario SF-36 (sui concetti generici di salute) è uno strumento promettente per valutare e monitorare i risultati dell'assistenza sanitaria.

Il PBI (Parental Bonding Instrument)

Il PBI (Parental Bonding Instrument) è uno strumento messo a punto da Parker per valutare retrospettivamente le caratteristiche del legame genitoriale. Esso prende in considerazione due dimensioni fondamentali nella relazione genitori-figli: la prima, quella dell'accudimento (care) che va da un estremo di freddezza e indifferenza; la seconda quella dell'iperprotettività, che va da atteggiamenti di controllo, di repressione, d'intrusività, di prevenzione del comportamento indipendente da una parte, fino alla promozione dell'autonomia dall'altra.

Gli stili di attaccamento costituiscono, infatti, specifiche configurazioni di risposta emotivo comportamentale del bambino in relazione alle modalità di accudimento dei genitori [Bowlby, 1989]. Tali configurazioni mantengono un'elevata stabilità nel tempo e costituiscono la base in grado di orientare significativamente lo sviluppo emotivo e sociale

successivo [Guidano, 1987], [Simpson, 1990], [Guidano,1991], [Bretherton & Munholland,1999].

Edinburgh Postnatal Depression Scale – EDPS: Edinburgh Postnatal Depression Scale è stata ideata da John Cox e collaboratori nel 1987. Si presenta come un breve questionario di auto-valutazione per lo screening dei soggetti che presentano sintomi depressivi nei mesi successivi al parto. La scala contiene 10 item ad ognuno dei quali corrisponde ad un punteggio di codifica che va da 0 a 3; le puerpere devono scegliere per ciascun item quale tra questi rappresenta meglio il modo in cui si sono sentite nell'ultimo mese. *Il cut-off è rappresentato dal punteggio 12*, tale punteggio, o un punteggio maggiore ad esso, *indica la presenza di probabili sintomi depressivi*. Questa scala, attualmente, viene utilizzata in tutto il mondo ed è stata tradotta e validata in molte lingue (Milgrom et al, 2003): in Francia (Adouard F et al, 2005), in Spagna (Garcia-Esteve L, 2003), in Nigeria (Abiodun OA, 2006), in Australia (Pallant JF et al, 2006), in Norvegia (Berle JO et al, 2003) e in molti altri paesi dove sono state condotte delle ricerche sull'uso della scala EPDS per lo screening della depressione post- natale.

La scala EPDS richiede pochi minuti per essere compilata; importante è, però, che non ci siano altri familiari che possano influenzare la puerpera nel dare le risposte; inoltre la codifica di tale scala è molto semplice e veloce e non richiede particolari conoscenze psichiatriche per l'interpretazione. Dati gli esiti positivi della somministrazione di tale scala e le considerazioni sopra descritte, l'EPDS risulta di fondamentale importanza nello screening delle donne a rischio di depressione post partum, considerando le conseguenze negative che tale disturbo può avere anche nello sviluppo del bambino e nella relazioni interpersonali della madre (Teissedre F, Chabrol H, 2004; Harvey ST, Pun PK, 2007).

Multidimensional Scale of Perceived Support (MSPSS) di Zimet et al., 1988;

versione italiana di Prezza e Principato 2002): permette di rilevare la capacità supportiva della rete sociale, l'adeguatezza del sostegno percepito secondo tre fonti: la famiglia; gli amici, altri significativi.

Valutazione dell'allattamento

È stata effettuata chiedendo alle pazienti la modalità di allattamento a 7 giorni dal parto, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi ed 1 anno dal parto.

Si è tenuta presente la classificazione dell'OMS sull'alimentazione infantile (vedi Tabella 3).

Tabella 3 Classificazione dell'OMS sull'alimentazione infantile

TIPO DI ALIMENTAZIONE	ALIMENTI ASSUNTI
Allattamento materno ESCLUSIVO	Latte materno (LM) Latte materno spremuto (LMS) Latte materno donato <i>Assunzione vitamine e minerali</i>
Allattamento materno PREDOMINANTE	LM o LMS+ Acqua o soluzione glucosata o tisane o camomilla
Alimentazione COMPLEMENTARE	LM o LMS + Latte Artificiale e/o + cibi solidi o semisolidi
ASSENZA di allattamento materno	Non LM o LMS

7.2.2. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta analizzando *esperimenti bernoulliani indipendenti* infatti:

- *Ogni singolo esperimento ha solo due possibili esiti reciprocamente esclusivi, infatti il primo esperimento valuta se una paziente allatta esclusivamente al seno oppure no, e così via per gli altri due esperimenti si valuta se una paziente appartiene al gruppo di quelle che praticano alimentazione complementare oppure no e se appartiene al gruppo di quelle che praticano allattamento artificiale oppure no.*
- *La proporzione p di unità della popolazione appartenenti a una sola delle due classi rimane costante.*
- *Ogni unità del campione è estratta indipendentemente da tutte le altre unità.*

Andremo a calcolare per ogni dato l'*errore standard* $S_{\hat{p}}$ dove per esempio \hat{p} è la stima della percentuale di donne che allattano al seno ed n è il numero di campioni osservato.

$$S_{\hat{p}} = \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}$$

Questo metodo è applicabile quando $n\hat{p}$ e $n(1-\hat{p})$ sono entrambe maggiori di circa 5.

Per verificare se le differenze tra i risultati ottenuti siano dovuti al campionamento casuale o meno ci affideremo al *test z* che altro non è che il *test t* applicato alle proporzioni.

$$z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{s_{\hat{p}_1}^2 + s_{\hat{p}_2}^2}}$$

8. RISULTATI

Ai fini dello studio sono state reclutate n. 240 pazienti in gravidanza selezionate presso la Casa di Cura Città di Roma durante i Corsi di Accompagnamento alla Nascita nel periodo di tempo compreso tra Gennaio 2006 e Marzo 2008.

E' stata effettuata una selezione delle pazienti in due gruppi:

1° gruppo: gruppo di controllo: n. 74 pazienti risultate negative prima del parto al test di Beck e dopo il parto al questionario di Edinburgh.

2° gruppo: gruppo di pazienti positive al questionario di Edinburgh: n. 88 pazienti risultate positive al questionario di Edinburgh 7 giorni dopo il parto, e mantenutesi tali 1 mese, 3 mesi, 6 mesi ed 1 anno dopo il parto.

Sono state escluse in questo primo momento le pazienti con test di Beck positivo prima del parto, al fine di evitare interferenze nei dati dovute ad un disturbo dell'umore preesistente al parto.

Su entrambi i gruppi è stata valutata la modalità di allattamento, operando la distinzione tra allattamento materno, allattamento complementare ed allattamento artificiale, a 7 giorni dal parto, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, 1 anno.

Il **1° gruppo** ha presentato i seguenti risultati (vedi grafico n. 1):

7 giorni dopo il parto: su un totale di n. 74 pazienti: n. 71 pazienti (95,95%) allattamento materno; n. 2 pazienti (2,70%) allattamento complementare; n. 1 paziente (1,35%) allattamento artificiale.

1 mese dopo il parto: su un totale di n. 74 pazienti: n. 67 pazienti (90,54%) allattamento materno; n. 5 pazienti (6,76%) allattamento complementare; n. 2 pazienti (2,70%) allattamento artificiale.

3 mesi dopo il parto: su un totale di n. 74 pazienti: n. 67 pazienti (90,54%) allattamento materno; n. 5 pazienti (6,76%) allattamento complementare; n. 2 pazienti (2,70%) allattamento artificiale.

6 mesi dopo il parto: su un totale di n. 26 pazienti: n. 19 pazienti (73,08%) allattamento materno; n. 6 pazienti (23,08) allattamento complementare; n. 1 pazienti (3,85%) allattamento artificiale.

1 anno dopo il parto: su un totale di n. 27 pazienti: n. 16 pazienti (59,26%) allattamento materno; n. 6 pazienti (22,22%) allattamento complementare; n. 5 pazienti (18,52%) allattamento artificiale.

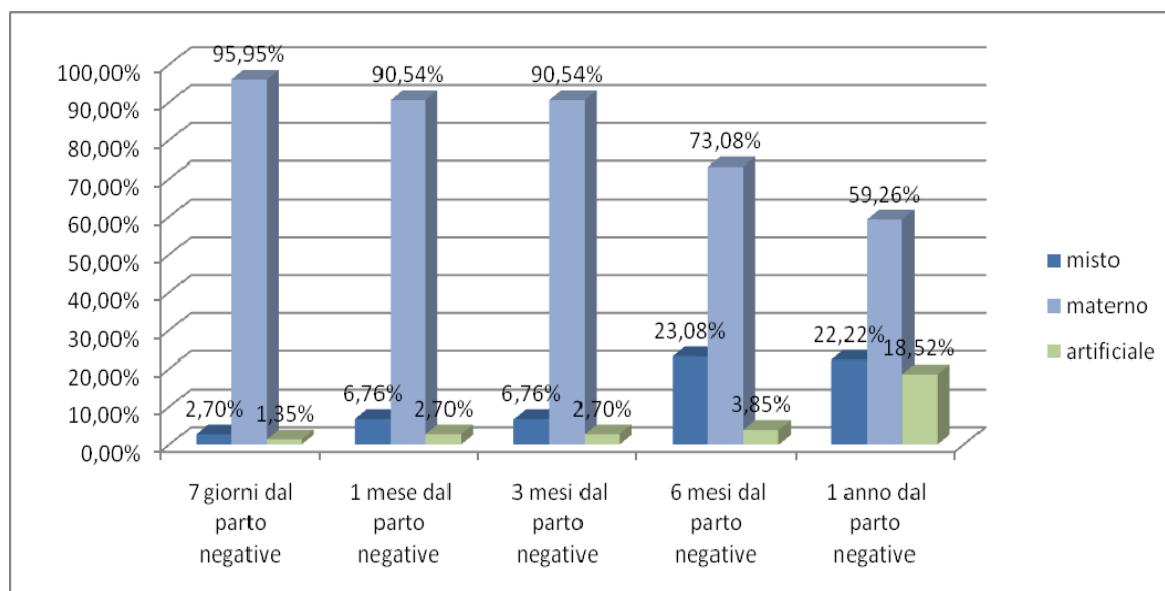


Grafico 1. Percentuale di allattamento del gruppo 1 (gruppo controllo).

Il 2° gruppo ha presentato i seguenti risultati (vedi grafico n. 2):

7 giorni dopo il parto: su un totale di n. 88 pazienti: n. 69 pazienti (78,41%) allattamento materno; n. 11 pazienti (12,50%) allattamento complementare; n. 8 paziente (9,09%) allattamento artificiale.

1 mese dopo il parto: su un totale di n. 41 pazienti: n. 29 pazienti (70,73%) allattamento materno; n. 6 pazienti (14,63%) allattamento complementare; n. 6 pazienti (14,63%) allattamento artificiale.

3 mesi dopo il parto: su un totale di n. 40 pazienti: n. 29 pazienti (72,50%) allattamento materno; n. 6 pazienti (15%) allattamento complementare; n. 5 pazienti (12,50%) allattamento artificiale.

6 mesi dopo il parto: su un totale di n. 20 pazienti: n. 11 pazienti (55%) allattamento materno; n. 7 pazienti (35%) allattamento complementare; n. 2 pazienti (10%) allattamento artificiale.

1 anno dopo il parto: su un totale di n. 4 pazienti: n. 2 pazienti (50%) allattamento materno; n. 1 paziente (25%) allattamento complementare; n. 1 pazienti (25%) allattamento artificiale.

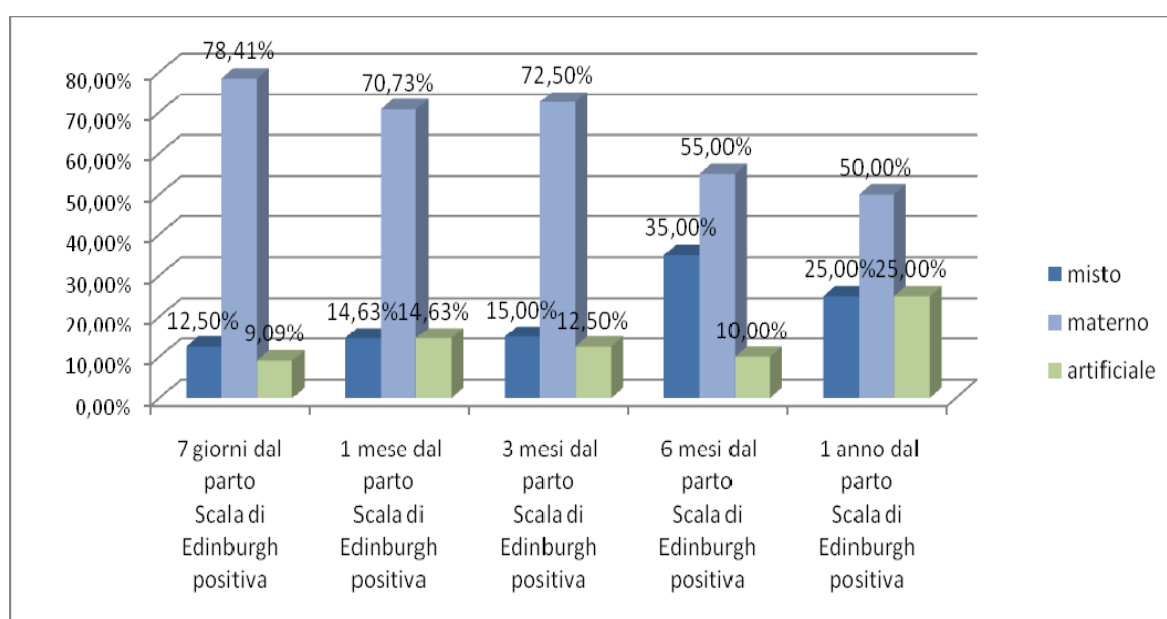


Grafico 2. Percentuale di allattamento nel gruppo 2 (positivo ad Edinburgh).

Confrontando il gruppo 1 ed il gruppo 2 (gruppo di controllo e gruppo positivo alla Edinburgh) si può osservare quanto segue:

- a 7 gg dal parto:
 - il 95,95% delle pazienti del primo gruppo (gruppo di controllo) ha praticato l'allattamento materno verso il 78,41% del secondo gruppo (positivo al questionario di Edinburgh)
 - il 2,7 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento complementare verso il 12,50 % del secondo gruppo
 - l'1,35 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento artificiale verso il 9,09 % del secondo gruppo

- ad 1 mese dal parto:
 - il 90,54% delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento materno verso il 70,73% del secondo gruppo
 - il 6,76 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento complementare verso il 14,63 % del secondo gruppo
 - il 2,70 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento artificiale verso il 14,63 % del secondo gruppo

- a 3 mesi dal parto:
 - il 90,54% delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento materno verso il 72,50% del secondo gruppo
 - il 6,76 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento complementare verso il 15 % del secondo gruppo

- il 2,70 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento artificiale verso il 12,5 % del secondo gruppo
- a 6 mesi dal parto:
 - il 73,08% delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento materno verso il 55% del secondo gruppo
 - il 23,08 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento complementare verso il 35 % del secondo gruppo
 - il 3,85 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento artificiale verso il 10 % del secondo gruppo
- ad 1 anno dal parto:
 - il 59,26% delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento materno verso il 50% del secondo gruppo
 - il 22,22 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento complementare verso il 25 % del secondo gruppo
 - il 18,52 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento artificiale verso il 25 % del secondo gruppo

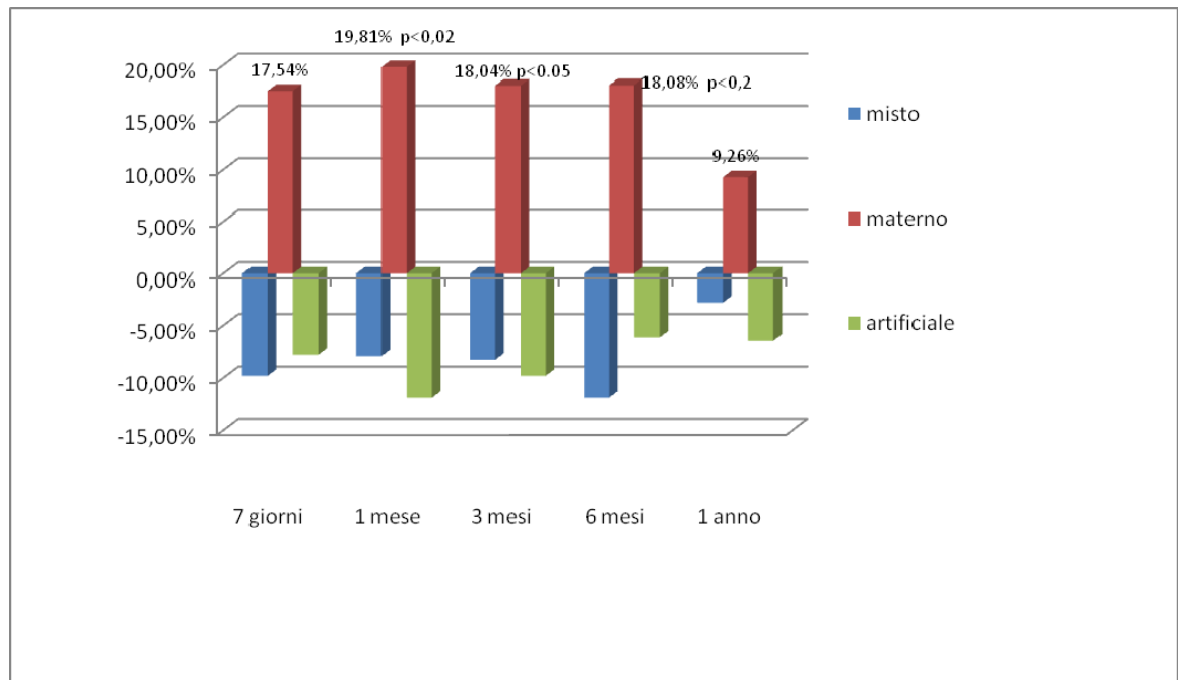


Grafico 3 Differenza stimata tra proporzioni di pazienti del Gruppo 1 (negative al questionario di Edinburgh) e pazienti del Gruppo 2 (positive al questionario di Edinburgh) $p^1 - p^2$ %

Come si può notare la percentuale di allattamento varia tra il gruppo 1 (gruppo controllo) e le pazienti del gruppo 2 (positivo allo screening con il questionario di Edinburgh).

Tra le donne del gruppo 1 la percentuale di allattamento materno risulta maggiore rispetto alle pazienti che praticano l'allattamento materno nel gruppo 2, lungo tutto il periodo di osservazione del campione: a 7 giorni, 1 mese, tre mesi, 6 mesi, 1 anno.

Tale dato risulta particolarmente evidente a 7 giorni, 1 mese, 3 mesi e 6 mesi, mentre ad un anno le percentuali di allattamento materno tendono a sovrapporsi nei due gruppi, così come le percentuali relative alle altre modalità di allattamento, complementare e artificiale.

Tuttavia, effettuando un'analisi statistica che permette di valutare la differenza stimata tra proporzioni di pazienti del Gruppo 1 vs Gruppo 2 appare evidente quanto segue: vi è una differenza statisticamente significativa tra le pazienti del gruppo 1 e quelle del gruppo 2, in merito all'allattamento materno, ad 1 mese dal parto ($p < 0.02$) ed a tre mesi dal parto ($p < 0.05$) vedi Grafico 3.

I dati relativi ad 1 anno dal parto indicano: il 59,26% delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento materno verso il 50% del secondo gruppo; il 22,22 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento complementare verso il 25 % del secondo gruppo; il 18,52 % delle pazienti del primo gruppo ha praticato l'allattamento artificiale verso il 25 % del secondo gruppo. Tali dati devono essere presi in considerazione con cautela data la scarsa numerosità del campione ad 1 anno (gruppo 1 n. 27 pz/ gruppo 2 n. 4 pz), soprattutto relativamente al gruppo 2, nel quale si è verificato un discreto drop-out nel corso dello studio, più evidente a 12 mesi.

Inoltre, si può osservare come a sei mesi, in entrambi i gruppi, si verifichi un aumento dell'allattamento predominante rispetto al materno, anche se quest'ultimo prevale comunque sul predominante, maggiormente nel gruppo 1. Nel gruppo 1 l'allattamento predominante infatti aumenta dal 6,76% a 3 mesi al 23,08% a sei mesi; nel gruppo 2 aumenta dal 15% a 3 mesi al 35% a 6 mesi. L'allattamento materno diminuisce dal 90,54% a 3 mesi al 73,08% a 6 mesi nel gruppo 1; nel gruppo 2 diminuisce dal 72,5% al 55%. L'allattamento artificiale rimane pressoché invariato a 3 e 6 mesi nel gruppo 1: a 3 mesi 2,7%, a 6 mesi 3,85%; mentre aumenta nel gruppo 2: a 3 mesi 10%, a 6 mesi 25%.

9. CONCLUSIONI

I dati ottenuti da questo studio pongono l'accento sulla minore percentuale di donne che, positive al test di Edinburgh nel post-partum, riesce sin dall'immediato post-partum stesso ad allattare. Si tratta di una differenza percentuale che si evidenzia nel corso dei diversi mesi di follow-up delle pazienti, rimanendo ben chiara sino a 6 mesi dal parto.

Da valutare attentamente sono i risultati ad 1 anno dal parto, quando le percentuali tra i due gruppi si sovrappongono, probabilmente in considerazione della scarsa numerosità del campione ad 1 anno.

Si tratta, ovviamente, di una valutazione complessa che, in considerazione delle numerose variabili presenti, non permette di stabilire un nesso causale tra depressione post-partum e ridotta percentuale di allattamento. Tuttavia le pazienti positive al test di Edinburgh e che permangono tali nel corso del primo anno di vita del bambino allattano meno, sin da subito, i loro bambini.

Eppure l'allattamento materno rappresenta non solo una modalità nutritiva, ma anche una modalità di relazionarsi con il proprio bambino, dalla quale le pazienti depresse potrebbero trovare giovamento.

Il latte materno non è solo cibo ma anche conoscenza e comunicazione, potendo soddisfare quelli che sono i bisogni primari del bambino: il calore delle braccia della madre, il cibo del suo seno e la sicurezza di sapere che ella è presente.

Un allattamento ben riuscito può accrescere la sicurezza della madre e l'adattamento al ruolo materno, oltre che favorire l'instaurarsi di un legame emotivo duraturo, "bonding",

con il proprio bambino. Britton et al. hanno suggerito, inoltre, la presenza di una correlazione tra allattamento materno ed attaccamento sicuro ad 1 anno di vita del bambino e comunque la presenza di una maggiore sensibilità nei confronti del bambino. (61)

Le donne affette da DPP hanno bisogno di essere sostenute ed incoraggiate a continuare l'allattamento materno per l'opportunità che questo offre, procurando una maggiore sicurezza come madre. Le donne che allattano naturalmente non solo forniscono sostanze nutritive essenziali e protezione immunitaria, ma hanno anche un efficace strada da percorrere per acquisire fiducia e sicurezza nelle loro abilità di madri, nutrendo i propri figli così come solo loro possono fare.

Si ritiene opportuno, inoltre, poter completare ed approfondire in futuro l'indagine statistica condotta sul campione preso in esame nella studio al fine di valutare al meglio l'andamento dell'allattamento nelle pazienti con depressione. Si tratta, infatti, di un campione con una buona numerosità di partenza ma con un discreto drop-out, soprattutto delle pazienti con sintomatologia depressiva.

Si ritiene, inoltre, che tutte le donne esposte al rischio di depressione post-partum dovrebbero essere incoraggiate ad allattare al seno, e dovrebbero avere il sostegno sociale necessario affinché comincino e mantengano un buon rapporto di allattamento.

La New Hampshire Breastfeeding Task Force ha prodotto nel 2007 un documento di estremo interesse per la promozione dell'allattamento materno nelle pazienti con depressione intitolato "A Breastfeeding-Friendly Approach to Depression in New Mothers". Questo documento pone l'accento sull'importanza del counselling nelle pazienti a rischio di sviluppare depressione post-partum o con depressione post-partum. (62.)



BIBLIOGRAFIA

- (1.)Brownstein MJ, Russel JT, Gainer H. Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science* 207:373, 1980
- (2.)Verbalis JB, Robinson AG. Characterization of neurophysin vasopressin prohormones in human posterior pituitary tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 57:115, 1983
- (3.)Crowley WR, Armstrong WE. Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation. *Endocr Rev* 13:33, 1992.
- (4.)Tan GJS, Tweedale R, Biggs JSG. Oxytocin may play a role in the control of human corpus luteum. *Endocrinology* 95:65, 1982
- (5.)Johnson AE, Coirini H, Ball GF, et al. Anatomical localization of the effects of 17 β -estradiolo on oxytocin receptor binding in the ventro-medial hypothalamic nucleus. *Endocrinology* 124:207, 1989
- (6.)Kimura T, Tanizawa O, Mori K, et al., Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 356:526,1992
- (7.)Fisher DA. Matrenal-fetal neurohypophyseal system. *Clin Perinatol* 10:695, 1983
- (8.)Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 215: 1396, 1983
- (9.)Murphy MR, Humbert R, Dixen J, et al. Changes in oxytocin and vasopressin secretion during exual activity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 65:738, 1987
- (10.) Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, et al. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 64:27,1987

- (11.) Weingartner H, Gold P, Ballenger JC, et al. Effects of vasopressin on human memory functions. *Science* 211:601, 1981 Ferrer BM, Kennett DJ, Devlin MC. Influence of oxytocin on human memory processes. *Life Sci* 27:2311, 1980
- (12.) Pedersen CA, Ascher JA, Monroe YL, et al. Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science* 216:648, 1982
- (13.) Lewis UJ, Singh NP, Seavey BK. Human prolactin: Isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun* 44:1169,1971
- (14.) Hwang P, Guyda H, Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:1902,1971
- (15.) Niall HD,. The chemistry of Prolactin in Jaffe RB (ed). *Prolactin*, New York, Elsevier North-Holland,1981, p. 1.
- (16.) Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 212:815; 1981
- (17.) Borrelli E, Heyman RA, Arias C, et al. Transgenic mice with inducible dwarfism. *Nature* 339: 538; 1989
- (18.) Mulchahey JJ, Jaffe RB. Detection of a potential progenitor cell in the human fetal pituitary that secretes both growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 66:24, 1988
- (19.) Lloyd RV, Anagnostou D, Cano M, et al. Analysis of mammosomatotrophic cells in normal and neoplastic human pituitary tissues by the reverse hemolytic plaque assay and immunocytochemistry. *J Clin Endocrinol Metab* 66:1103, 1988

- (20.) Mena F, Pacheco P, Grosvenor CE. Effect of electrical stimulation of mammary nerve upon pituitary and plasma prolactin concentrations in anesthetized lactation rats. *Endocrinology* 106:458, 1980
- (21.) Shina YN, Gilligan TA. Identification of a less immunoreactive form of prolactin in the rat pituitary. *Endocrinology* 108: 1091, 1981
- (22.) Goluboff LG, Ezrin C. Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 29:1533,1969
- (23.) Farkouk NH, Packer MG, Frantz AG. large molecular PRL with reduced receptor activity in human serum: High proportion in basal state and reduced after TRH. *J Clin Endocrinol Metab* 48:1026, 1979
- (24.) Lewis UJ, Singh RNP, Lewis LJ. Two forms of glycosylated human prolactin have different pigeon crop sac-stimulation activities. *Endocrinology* 124:1558, 1989
- (25.) Markoff E, Sigel MB, Lacour N, et al. Glycosylation selectively alters the biological activity of prolactin. *Endocrinology* 123:1303, 1988
- (26.) Clapp C., Martial JA, Guzman RC, et al. The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* 133:1292, 1993
- (27.) Boutin J-M, Edery M, Shirota M, et al. Identification of a cDNA encoding a long form of prolactin receptor in human hepatoma and breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 3:1455, 1989
- (28.) Freemantle M, Dricoll P, Maaskant R, et al. Ontogenesis of prolactin receptor in human fetus in early gestation. Implications for tissue differentiation and development. *J Clin Invest* 99:1107, 1997

- (29.) Mangalam HJ, Albert VR, Ingraham HA, et al. A pituitary POU domain protein, Pit-1, activates both growth hormone and prolactin promoters transcriptionally. *Genes Dev* 3:946, 1989
- (30.) day RN, Koike S, Sakai M, et al. Both Pit-1 and estrogen receptor are required for estrogen responsiveness of the rat prolactin gene. *Mol Endocrinol* 4:1964, 1990
- (31.) Gellersen B, Kempf R, Telgmann R, Di Mattia GE. Neopituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit-1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. *Mod Endocrinol* 8:356, 1994
- (32.) Stachura ME, Tyler JM, Kent PG. Pituitary immediate release pools of growth hormone and prolactin are preferentially refilled by new rather than stored hormone. *Endocrinology* 125:444,1989
- (33.) Gibbs DM, Neill JD. Dopamine levels in hypophysial stalk blood in the rat are sufficient to inhibit prolactin secretion in vitro. *Endocrinology* 102:1895, 1978
- (34.) Jacobs LS, Snyder PJ, Wilbur JF, et al. Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man. *J Clin Endocrinol Metab* 33:996; 1971
- (35.) Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapen S. Human prolactin:24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 177:1205, 1972
- (36.) Waldstein J, Duffy JF, Bronson EN, et al. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: Evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1483, 1996

- (37.) Bloch M., Schmidt P.J., Danaceau M., Murphy J., Nieman L., Rubonw D. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 157: 924-930, 2000.
- (38.) Buckwalter J.G., Stanczyk F.Z., McCleary C.A., Bluestein B.W., Buckwalter D.K., Rankin P.K. Pregnancy, the postpartum and steroid hormones: effects on cognition and mood. *PNEC*. 24: 69-84, 1999.
- (39.) Partonen T. Prolactin in winter depression. *Medical Hypothesis*. 43: 163-164, 1994.
- (40.) Asher I., Kaplan B., Modal I., Nari A., Valueski A., Weizman A. Mood and hormonal changes during late pregnancy and puerperium. *Clinical and Experimental Obstet and Gyneacol*. 22: 321-325, 1995.
- (41.) Wisner K.L., Stowe Z.N. Psychobiology of postpartum mood disorders. *Semin Reprod Endocrinol*. 15: 77-89, 1997.
- (42.) Harris B. Transient postpartum thyroid dysfunction and postnatal depression. *J Affect Disord*. 17: 243-249, 1989.
- (43.) Luisi S., Petraglia F., Benedetto C., Nappi R.E., Bernardi F., Fadalti M., Reis F.M., Luisi M., Genazzani A.R. Serum allopregnanolone levels in pregnant women: changes during pregnancy, at delivery, and in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 85: 2429-2433, 2000.
- (44.) Rohe, G.H. Lactational insanity (JAMA 100 years ago). *J Am Med Assoc*. 1993; 270:1180.
- (45.) Lawrence, R.A. *Breastfeeding: A guide for the medical profession*. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1994

- (46.) Dunnewold, A.L., and D.G. Sanford. *Postpartum Survival Guide*. Oakland : New Harbinger Publication, 1994.
- (47.) Kumar, R. and I.F. Brockington. *Motherhood and Mental Illness II : Causes and Consequence*. Boston:Wright, 1988.
- (48.) Bonnin, F. Cortisol levels in saliva and mood changes in early puerperium. *J Aff Dis* 1992; 26: 231-40.
- (49.) Harris, B., S. Johns, H. Fung et al. The hormonal environment of postnatal depression. *Br J Psychiatr* 1989 ; 154:660-67.
- (50.) Cooper, P.J., L. Murray, and A. Stein. Psychosocial factors associated with the early termination of breastfeeding. *J Psychosomat Res* 1993; 37:171-76.
- (51.) Tamminen, T.M. and R.K. Salmelin. Psychosomatic interaction between mother and infant during breastfeeding. *Psychother Psychosomat* 1991; 56: 78-84.
- (52.) Wolman, W.L., B. Chalmers, G.J. Hofmeyr, and C. Nikodem. Postpartum depression and companionship in the clinical birth environment: a randomized, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 : 1388-94.
- (53.) Hofmeyr , G.J., V.C. Nikodem, W.L. Wolman et al. Companionship to modify the clinical birth environment : effects on progress and perceptions of labour, and breastfeeding. *Br J Obstet Gynecol* 1991 ; 98: 756-64.
- (54.) Isabella, P.H. and R.A. Isabella. Correlates of successful breastfeeding: A study of social and personal factors. *J Hum Lact* 1994; 10: 257-64.
- (55.) Hillervik -Lindquist, C. Studies on perceived breast milk insufficiency: A prospective study in a group of Swedish women. *Acta Pediatr Scand* 1991; Supplement 376: 1-27.
- (56.) Locklin, M.P. and S.J. Naber. Does breastfeeding empower women? Insights from a select group of educated, low-income, minority women. *Birth* 1993; 20: 30-35.

- (57.) Cutrona, C.E. and Troutman, B.R. Social support, infant temperament, and parenting self- efficacy: A mediational model of postpartum depression. *Child Dev* 1986; 57: 1507-18.
- (58.) Virden, S.F. The relationship between infant feeding method and maternal role adjustment. *J Nurs Midw* 1988; 33: 31-35.
- (59.) V. Valentino, F. Bernardi, N. Pluchino, A.R. Genazzani *Giorn It ost Gin* Vol. XXVIII n. 4, 2006:175-182
- (60.) Hatton et al. Symptoms of Postpartum Depression and Breastfeeding. *J Hum Lact* 21(4), 2005
- (61.) J. R. Britton, H. L. Britton, V. Gronwaldt. Breastfeeding, Sensitivity and Attachment. *Pediatrics* Vol. 118 No. 5 November 2006, pp. e1436-1443
- (62.) Kathleen Kendall-Tackett, Lynn Duffy, Linda Zollo et al. A Breastfeeding-Friendly Approach to Depression in New Mothers. The New Hampshire Breastfeeding Task Force. 2007