

The Official Journal

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

SISOGN





SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

Editorial Board

Editor in chief

Mauri Paola Agnese

Editors

Brillo Eleonora

Cordioli Emily

Corsi Edoardo

Fumagalli Simona

Marino Valeria

Menichini Daniela

Parodi Valentina

Zambri Francesca

Management office

Via P. Paruta, 22 - 20127 Milano

Tel 039 02 55038599 - Fax 039 02 55036542

E-mail: sisognoofficialjournal@gmail.com

The Official Journal of the Società Italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali (SISOGN – The Official Journal - ISSN 2723-9179) is a digital magazine (semi-annual).

You can download from: <http://www.sisogn.info/>

Table of contents

Title - Authors	Page
Editor's letter. Digital communication <i>Lettera dell'Editore. Comunicazione digitale</i> <i>Paola Agnese Mauri</i>	4
Intrauterine life <i>Ambiente intrauterino</i> <i>Ilaria Cuzzo, Paola Agnese Mauri</i>	5
Perineal trauma and postpartum sexual health <i>Trauma perineale e salute sessuale nel postpartum</i> <i>Michela Bonalumi, Paola Agnese Mauri</i>	18
Vitamin D and human reproduction <i>Vitamina D e riproduzione umana</i> <i>Greta Cavazzoni, Paola Agnese Mauri</i>	24
Animal Assisted Interventions (AAI)in the antepartum and postpartum phases <i>Animal Assisted Interventions (AAI)in ostetricia</i> <i>Aurora Grittini, Paola Agnese Mauri</i>	32
Microbiota and gestational diabetes <i>Microbiota e diabete gestazionale</i> <i>Hammami Islem, Paola Agnese Mauri</i>	37
Breastfeeding in public: short narrative review <i>Allattare in pubblico: breve revisione narrativa</i> <i>Gloria Pegoli, Paola Agnese Mauri</i>	45



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
June 2022, 01: N. 6

Editor's letter. Digital communication

Lettera dell'Editore. Comunicazione digitale

Paola Agnese Mauri^{a,b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Il numero di utenti internet che navigavano è oltre un miliardo e ormai l'attenzione mondiale viene catturata da monitor.

La presenza digitale supera le due dimensioni, il 3D e il metaverso rendono possibile immersione in un *virtualismo preconfezionato*: un mondo perfetto, così come lo vorremmo.

Catturare l'attenzione del target nutre sempre maggiori aspettative e utilizzare le ultime tecnologie resta indispensabile per rimanere competitivi.

La comunicazione digitale è il metodo più veloce per raggiungere il pubblico: in media, un utente passa circa 6 ore al giorno navigando sul web, ecco perché questo canale è sempre più centrale nelle strategie comunicative, informative e di marketing.

Ecco che anche noi come professioniste e professionisti ostetriche e ostetrici non possiamo che comparire e comunicare anche via web.

Di fatto, con il nuovo Direttivo SISOGN, una delle prime cose deliberate è stata la messa a punto del sito dedicato alla nostra Società.

Esiste però il rischio di giocare su "come si comunica" invece che su "cosa si comunica": conta di più la scatola del contenuto.

Ecco allora che ci tengo a sottolineare che la midwifery non è una homepage, anche se l'homepage del sito SISOGN resta un biglietto da visita e l'80% del traffico parte da lì.

Midwifery definisce tutto ciò che riguarda l'ostetrica/o: l'assistenza e la cultura ostetrica, comprese la ricerca, la letteratura scientifica e il "fare".

Midwifery è "esserci" anche fisicamente: con un sorriso, con una mano, con un atto assistenziale.

Non dimentichiamo che dietro ad ogni breve revisione della letteratura - che seguirà a questa lettera - c'è il volto di una futura ostetrica e/o di un'ostetrica/o.

Dietro ad ogni breve scritto resta l'impegno al corretto uso della comunicazione digitale, per un sapere scientifico e per un pensiero costruttivo che vuole incontrare concretamente colleghe e colleghi.

La rivista di SISOGN vuole essere questo: privilegiare la sostanza di un contenuto personalizzato - utilizzando un sistema di pubblicazione attuale - restando al servizio della complessità della comunicazione in tutto il suo coinvolgere.



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
June 2022, 01: N. 6

Intrauterine life

Ambiente intrauterino

Ilaria Cuzzo^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

During intrauterine life, the fetus is exposed to an environment rich in stimuli that help it grow and develop its identity. However, when this environment is disturbed, the child puts in place a fetal programming mechanism, that is, it induces structural and functional changes that persist over time. However, if after birth there is a discrepancy between the environment in which it lived and that in which it lives, the fetus will begin to lay the foundations for the development of chronic diseases that will manifest themselves in adulthood ("The origins of health and disease "- DOHaD). There is strong evidence that the pathogenesis of chronic diseases such as cardio-metabolic diseases, kidney diseases, respiratory diseases and cancer is linked to perturbations of intrauterine life.

This narrative review aims to focus on the most recent studies relating to the factors that "upset" the uterine environment and the mechanisms by which these make the child more susceptible to the development of diseases resulting in adulthood. The studies analyzed suggest that environmental pollution, the mother's nutritional status and maternal stress induce a fetal programming mechanism that predisposes it to the development of chronic, immune-mediated diseases and neurological disorders. Epigenetic alterations appear to be the most plausible mechanism that bridges uterine perturbations and the development of diseases in the future life.

Being a professional protector of pregnancy and health promoter, it is important that the midwife, supported by political public health programs, implements prenatal education projects with a view to preventive interventions aimed at improving the future life of each child.

Keywords

Intrauterine life; Pregnancy; Uterine environment

Introduzione

L'utero materno è un organo straordinario che ha la capacità di adattarsi per accogliere e dare alla luce una nuova vita. Può essere considerato come una vera e propria matrice dal momento che ha un ruolo centrale nel formare la componente sia fisica che emozionale, nonché l'essenza della persona che nascerà (Schmid, 2014). L'ambiente uterino è infatti determinato non solo da un

fattore biologico ossia dal patrimonio genetico che guida lo sviluppo del feto, ma anche da un fattore psicologico che è l'insieme degli stimoli esterni provenienti dalla madre e dal mondo in cui vive, che influenzano e modificano l'ambiente in cui il bambino cresce (Amato, 2008). Il feto viene così travolto da un fiume di sensazioni che giorno dopo giorno lo aiutano a crearsi una propria individualità, consentendogli di esercitare un ruolo attivo nella propria crescita (Soldera, 2009). Di fronte alle condizioni mutevoli di questo ambiente, il feto cerca di adattarsi per mantenere in equilibrio la sua traiettoria di sviluppo. Questo perché è dotato di una grande plasticità che è fisiologica in quanto lo prepara ad affrontare un mondo relativamente "avverso" dopo la nascita. Tuttavia quando l'ambiente uterino viene perturbato, il feto si troverà ad attuare delle risposte adattative che possono influenzare negativamente la sua salute futura (Bateson *et al*, 2004).

Il processo che descrive come il feto risponde all'ambiente intrauterino o come questo possa influenzarlo è noto come programmazione fetale. Nel corso della gravidanza, il feto può produrre cambiamenti strutturali e funzionali in cellule, tessuti, organi e sistemi che permangono nel tempo determinando la base per una maggiore suscettibilità alle malattie in età adulta (Öztürk & Tüker, 2021). Questo concetto affonda le proprie radici nella seconda metà del secolo scorso quando un medico inglese David Barker condusse degli studi epidemiologici sulla distribuzione delle malattie e le cause più comuni di morti in Inghilterra (Barker, 2007). Egli notò che nelle regioni più povere, si registrava il tasso di mortalità più elevato per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, un dato in netto contrasto con l'idea più diffusa secondo cui queste malattie sono associate a uno stile di vita sedentario e a un'alimentazione abbondante. Mettendo in relazione questi dati con il peso alla nascita e il tasso di mortalità per ischemia degli stessi individui da adulti, osservò che le aree con il più alto tasso di mortalità infantile erano le stesse caratterizzate dal più alto tasso di mortalità cinquant'anni dopo e che coincidevano con le aree più povere⁶. Barker formulò quindi l'idea che un ambiente povero di nutrienti che comporta una crescita fetale scarsa e un basso peso alla nascita, può essere seguito da un ambiente nella vita dell'adulto in cui il rischio di ischemia tende ad aumentare. Se la nutrizione della madre è scarsa, il bambino metterà in atto una risposta adattativa tale da consumare poca energia, cioè si svilupperà un "fenotipo risparmiatore" (Boner *et al*, 2014)". Il feto tenderà a deviare i nutrienti all'organo nobile, il cervello, a scapito di altri organi come il cuore o i reni che avranno pertanto rispettivamente meno cellule muscolari e meno cellule addette alla filtrazione così come il pancreas avrà meno cellule produttrici di insulina. Se nei mesi o anni dopo la nascita, l'apporto dei nutrienti diventa abbondante, il bambino si troverà con un fenotipo che in utero lo aveva aiutato, ma che risulta inappropriato per l'ambiente in cui si troverà a vivere⁷. Pertanto l'organismo inizierà a porre le basi per lo sviluppo di malattie croniche che si manifesteranno in età adulta. Questo è il fondamento della sua teoria, oggi nota come "Le origini della salute e della malattia" (Developmental origins of health and disease or DOHaD) (De Boo & Harling, 2006) che ha aperto la strada a un'esplosione di ricerche volte ad indagare quali sono le malattie che possono originare da un ambiente intrauterino perturbato e quali sono i meccanismi alla base.

Numerosi studi epidemiologici e sperimentali sia sull'uomo che sugli animali, hanno ormai confermato che le cause di malattie cardiovascolari e metaboliche come l'ipertensione, il diabete, l'obesità e l'ictus sono da ricercare molto tempo prima della loro comparsa, in quanto connesse a condizioni avverse che si sono verificate durante la vita intrauterina (Hoffman *et al*, 2021). Anche la patogenesi della malattia renale cronica così come quella delle malattie respiratorie, quali l'asma e la broncopneumopatia ostruttiva (BPO), sembra essere legata a una programmazione fetale (Nobile *et al*, 2022). Inoltre vi è un crescente numero di dati che supportano l'ipotesi per cui i fattori intrauterini giocano un ruolo nel rischio di sviluppo più avanti nella vita, di tumore al testicolo e alla mammella (Grotmol *et al*, 2006). La teoria di Barker potrebbe anche spiegare il motivo per cui giovani adulti nati prematuri o con restrizione della crescita intrauterina (IURG), possano essere considerati soggetti a rischio per lo sviluppo di forme gravi di COVID-19 (Gerosa *et al*, 2021).

Uno dei meccanismi che è stato proposto per spiegare come le perturbazioni uterine possono portare a una programmazione fetale di queste malattie sta nell'epigenetica (Szyf, 2009), un insieme di meccanismi che regolano l'espressione genica. Uno dei principali è la metilazione del DNA che consente di modificare l'attivazione o meno dei geni senza alterare la loro sequenza. Studi recenti hanno suggerito che stimoli in utero possono determinare alterazioni epigenetiche che probabilmente contribuiscono al rischio di insorgenza della malattia negli adulti, non solo nella prole direttamente colpita, ma per più generazioni a venire (Ryznar *et al*, 2021).

Lo scopo del presente lavoro è fornire una panoramica sugli studi più recenti riguardo gli stimoli che possono perturbare l'ambiente uterino e i meccanismi con i quali questi causano cambiamenti strutturali e funzionali permanenti tali da alterare la traiettoria di sviluppo della prole. Concentrandosi su questo, la revisione mira anche a sottolineare l'importanza della vita prenatale e di quanto sia fondamentale proteggerla.

L'obiettivo della ricerca è sintetizzato secondo il modello PICO come da *Figura 1*.

Figura 1. Obiettivi di ricerca della seguente revisione sintetizzati graficamente secondo il modello PICO.

Obiettivo di ricerca secondo il modello PICO		
P	Popolazione	Donne e modelli sperimentali esposti a fattori che possono perturbare l'ambiente uterino.
I	Intervento	Valutare gli effetti sulla prole adulta in seguito all'esposizione intrauterina agli inquinanti ambientali, allo stato di nutrizione e allo stress materno.
C	Confronto	Confrontare gli esiti con la prole adulta le cui madri non sono state esposte a stimoli che alterano l'ambiente uterino.
O	Outcome	Informazione su quali sono e come agiscono i fattori che possono perturbare l'ambiente intrauterino determinando una maggiore suscettibilità del feto all'insorgenza di malattie croniche in età adulta, con l'obiettivo di attuare degli interventi di prevenzione che possano eliminare o quantomeno ridurre il loro impatto negativo sulla vita futura.

Materiali e metodi

Per l'elaborazione di questa revisione è stata condotta una ricerca nelle banche dati PubMed e Web of Science alle quali si è giunti, inserendo le credenziali istituzionali, mediante il portale bibliotecario dell'Università degli Studi di Milano, il che ha permesso di poter accedere a un maggior numero di articoli scientifici.

Per entrambi i database sono stati presi in esame articoli disponibili in free full text, in lingua inglese e pubblicati negli anni 2021-2022. Non è stato utilizzato come criterio di esclusione studi sperimentali su modelli animali perché ritenuti importanti ai fini dello sviluppo della revisione. Pertanto sono stati considerati sia studi effettuati su umani che sugli animali.

La strategia di ricerca si è basata sulle seguenti parole chiave: "intrauterine environment", "adult life", "fetus", "origins", "adult disease", "fetal programming", "maternal nutrition", "environmental chemicals", "chemical pollutants", "prenatal influence", "intrauterine exposure", "maternal stress" con le quali utilizzando l'operatore booleano "AND", si sono formulate le stringhe di ricerca riportate in *Figura 2*.

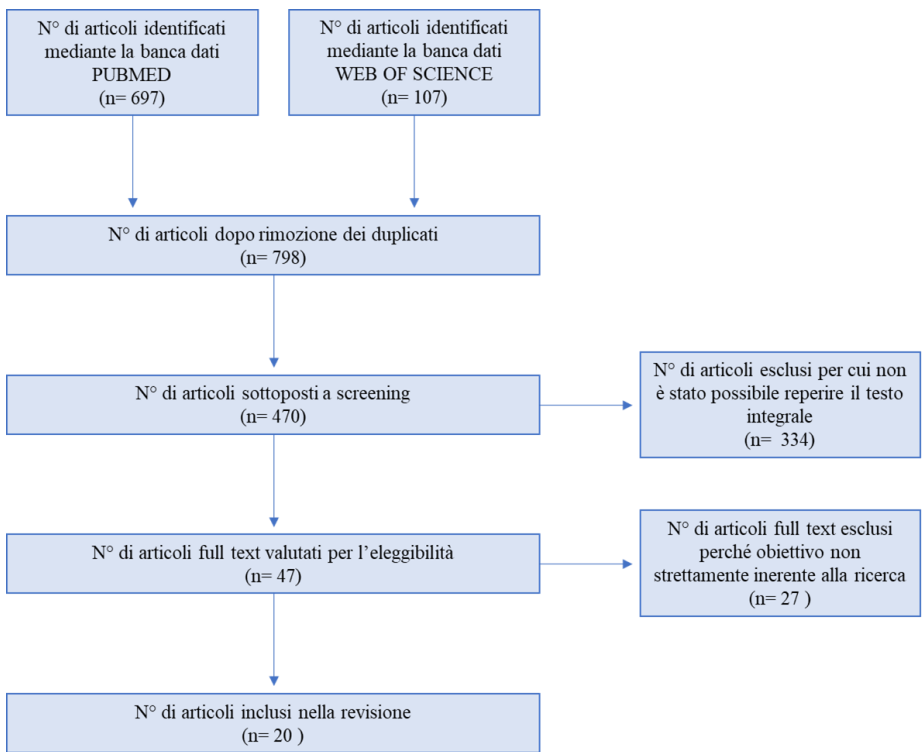
Figura 2. La tabella riporta le fonti consultate, le stringhe di ricerca e il numero dei risultati ottenuto per ogni stringa.

FONTE	STRINGA	N° RISULTATI
PubMed - Free full text - Lingua inglese - Anno di pubblicazione 2021-2022	"intrauterine environment and adult life"	23
	"factors affecting the adult life of the fetus"	9
	"the developmental origins of adult disease"	104
	"fetal programming and maternal nutrition"	195
	"fetal programming and environmental chemicals"	63
	"maternal stress and adult life of the fetus"	12
Web of science - Free full text - Lingua inglese - Anno di pubblicazione 2021-2022	"prenatal influence and fetal programming"	32
	"impact of maternal nutrition on the adult life"	29
	"intrauterine exposure to chemical pollutants"	9

Inizialmente la ricerca ha prodotto un totale di 804 articoli scientifici di cui 697 in PubMed e 107 in Web of Science. Gli articoli sottoposti a uno screening iniziale, in seguito all'esclusione di duplicati e alla rimozione di articoli per cui non è stato possibile ottenere il testo integrale, sono stati 470.

27 articoli sono stati esclusi dalla revisione perché non corrispondenti agli obiettivi della ricerca. Alla fine sono stati inclusi nell'analisi di questa revisione 20 articoli. Il processo di selezione degli articoli inclusi in questa revisione è illustrato nella *Figura 3*.

Figura 3. Flow chart raffigurante il processo di estrazione della letteratura inerente al quesito di ricerca.



Per l'assegnazione del livello di evidenza dello studio e il grado di raccomandazione per ciascun articolo estratto per la revisione si è deciso di utilizzare la tabella AHCPR tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality (Figura 4).

Figura 4. Tabella che definisce il Livello della Prova e il Grado della raccomandazione – tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Risultati

Segue la Tabella 1 di estrazione dei dati, che riassume l'analisi della letteratura inerente al quesito di ricerca

N progressivo articoli analizzati	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Scopo	Materiali e metodi (campionamento e metodo raccolta dati)	Risultati (comprese le caratteristiche del campione)	Livello della prova e grado di raccomandazione
1	Terisha Ghazi et al., 2021	Revisione narrativa	Esplorare le attuali conoscenze sui cambiamenti della metilazione del DNA placentare associati all'esposizione all'inquinamento atmosferico prenatale (compresi i metalli pesanti) ed evidenziare gli effetti sullo sviluppo fetale e sulla suscettibilità futura alle malattie.	È stata eseguita una ricerca bibliografica nella banca dati PubMed utilizzando le seguenti parole chiave: "concetto DOHaD", "inquinamento dell'aria", "metalli pesanti", "gravidanza", "placenta", "metilazione del DNA".	Gli studi inclusi in questa revisione forniscono prove che le particelle di inquinamento atmosferico, compresi i metalli pesanti, possono essere trasportate alla placenta e che il ritrovamento di queste sia sul lato materno che fetale della placenta, suggerisce una forte possibilità che queste particelle possano essere trasportate direttamente al feto in via di sviluppo. Particelle di inquinamento atmosferico e metalli pesanti nella placenta possono modificare le funzioni placentari alterando la metilazione del DNA. Alcuni studi indicano che bambini nati con schemi di metilazione del DNA della placenta alterati sono predisposti a sviluppare anomalie neurocomportamentali, cancro e dermatite atopica.	III – B

2	Manuel Lozano et al., 2022	Meta-analisi	Indagare l'associazione tra l'esposizione prenatale a MeHg e la metilazione del DNA nel sangue del cordone ombelicale, nonché la persistenza di queste associazioni nel sangue di bambini di età compresa tra 7 e 8 anni.	È stata eseguita una metanalisi su 7 studi indipendenti membri del consorzio PACE (Pregnancy And Childhood Epigenetics) e/o dello studio HELIX (Human Early Life Exposome). Sono state incluse nella meta-analisi le coorti che rispondevano ai seguenti criteri: esistenza di misurazioni prenatali di mercurio totale sul sangue del cordone ombelicale, nei capelli o nel sangue materno, esistenza di dati sulla metilazione del DNA quantificati nel sangue del cordone ombelicale o del bambino e esistenza di informazioni sulle covariate. Cinque coorti hanno contribuito allo studio di associazione sull'intero genoma (EWAS) del sangue del cordone ombelicale per un totale di 1462 campioni. Ciò includeva 865 bambini di origine europea (coorti ALSPAC, INMA, VIVA) e 597 bambini di origine asiatica (coorti HOKKAIDO, KOREAN). Quattro coorti hanno contribuito all'EWAS del sangue del bambino (794 campioni, 739 dei quali con consumo di pesce), tutti di origine principalmente europea (coorti ALSPAC, INMA, MoBa, RHEA). Solo due coorti (INMA e ALSPAC) hanno fornito dati sia agli studi sul sangue del cordone ombelicale che sul sangue del bambino. Il sangue del cordone ombelicale e il DNAm del sangue del bambino in ciascuna coorte (ad eccezione della KOREAN) sono stati valutati con la metodica Infinium Human-Methylation450 array.	Le concentrazioni di THg nel sangue del cordone ombelicale sono state definite come la variabile di esposizione per ciascuna coorte. Nel sangue del cordone ombelicale, abbiamo trovato prove limitate di DNAm differenziale a cg24184221 in MED31 in relazione all'esposizione prenatale a MeHg. Nel sangue del bambino, abbiamo identificato DNAm differenziale a cg15288800 anch'esso situato in MED31. Questo collegamento ripetuto MED31, un gene coinvolto nel metabolismo dei lipidi e nella funzione di trascrizione dell'RNA polimerasi II, può suggerire una perturbazione del DNAm correlata all'esposizione a MeHg che persiste nella prima infanzia. Inoltre, sono state trovate prove per l'associazione tra l'esposizione prenatale a MeHg e i livelli di DNAm nel sangue del bambino a due CpG aggiuntivi: cg12204245 in GRK1 che codifica per una proteina coinvolta nel funzionamento della retina e cg02212000 in GGH che è un gene correlato al metabolismo del glutatione.	Ia – A
3	Delphine Rousseau – Ralliard et al., 2021	Studio sperimentale su animali	Valutare gli effetti a lungo termine dell'esposizione gestazionale allo scarico del motore diesel (DE) sul fenotipo della prole adulta in un modello di coniglio.	Il protocollo è stato progettato per simulare l'esposizione umana nelle grandi città europee. Le femmine di coniglio sono state esposte a DE diluito (1 mg/m ³) (esposto, n = 9) o aria pulita (controlli, n = 7), da 3 giorni dopo l'accoppiamento, 2 ore/giorno e 5 giorni/settimana in un sistema di inalazione solo nasale durante la gestazione (giorni di gestazione 3-27). Dopo la nascita e lo svezzamento, 72 figli (47 esposti e 25 controlli) sono stati allevati fino all'età adulta (7,5 mesi) per valutare il loro stato cardio-metabolico, compreso il monitoraggio del peso corporeo e dell'assunzione di cibo, biochimica a digiuno, composizione corporea (iDXA), cardiovascolari parametri e tolleranza al glucosio. Dopo una sfida metabolica (dieta ricca di grassi nei maschi e gestazione nelle femmine), gli animali sono stati sottoposti a eutanasia per la fenotipizzazione post mortem.	Nella prole adulta sono state osservate risposte sesso-specifiche all'esposizione materna. Aumenti correlati all'età della pressione sanguigna (p = 0,058), della glicemia (p = 0,029) e della massa grassa perinatale (p = 0,026), nonché riduzioni del colesterolo HDL (p = 0,025) e del rapporto grasso corporeo/peso corporeo (p = 0,011) sono stati osservati nei maschi esposti, suggerendo una sindrome metabolica. Sono state osservate quasi solo tendenze nelle femmine esposte con trigliceridi più elevati e densità ossea ridotta rispetto alle femmine di controllo. Le sfide metaboliche hanno innescato o amplificato alcune risposte biologiche, specialmente nelle femmine.	IV – C
4	Nicole Robles-Matos et al., 2021	Revisione narrativa	Riassumere l'attuale letteratura sugli impatti dell'esposizione in utero a sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino sull'imprinting genomico e sul metabolismo negli esseri umani e nei roditori. Valutare come le esposizioni ambientali nella prima infanzia siano un potenziale	È stata eseguita una ricerca bibliografica nella banca dati PubMed utilizzando le seguenti parole chiave: "sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino", "ftalati", "Bisfenolo A", "pesticidi", "ipofesi DOHaD", "epigenetica", "metilazione del DNA", "imprinting genomico", "crescita",	Studi da esseri umani e roditori evidenziati in questa revisione rivelano gli effetti dell'esposizione materna all'EDC sull'imprinting genomico, sulla crescita e sull'omeostasi del glucosio della prole e delle generazioni successive. Questa letteratura indica che i geni impressi sono suscettibili a fattori ambientali durante specifiche finestre di sviluppo, suggerendo che questo meccanismo epigenetico funge da sensore ambientale. Resta da stabilire se questi cambiamenti epigenetici sono causa di un fenotipo metabolico anormale. Tuttavia, data l'importanza dei geni impressi	III – B

			fattore di rischio per le malattie metaboliche degli adulti.	"metabolismo". La ricerca è stata condotta sia su studi umani che su studi animali.	per la funzione metabolica, è probabile che questi due processi sono collegati.	
5	Radha Dutt Singh et al., 2021	Revisione narrativa	Descrivere gli effetti dell'esposizione prenatale agli EDC sulla salute cardio-metabolica-renale e discutere dei meccanismi comuni e unificanti che possono essere coinvolti in più EDC.	È stata eseguita una ricerca bibliografica di prove epidemiologiche e sperimentali mediante le banche dati Google Scholar e Pubmed utilizzando le seguenti parole chiave: "esposizione prenatale", "DOHAD", "salute cardio-metabolico-renale", "interferenti endocrini", "disturbi cardiovascolari".	Tutti gli studi sia epidemiologici che sperimentali analizzati forniscono prove che l'esposizione prenatale e nella prima infanzia agli EDC può causare disfunzioni metaboliche che sono strettamente connesse con la malattia renale cronica e la malattia cardiovascolare. Il possibile meccanismo alla base di queste alterazioni potrebbe essere un cambiamento nelle impronte ormonali ed epigenetiche.	III – B
6	Glancis Luzeena Raja et al., 2021	Revisione narrativa	Riassumere gli studi su modelli animali e coorti umane che mirano a chiarire i meccanismi d'azione degli EDC nel contesto del neurosviluppo e del rischio di malattia nella vita adulta.	È stata condotta un'analisi bioinformatica attraverso l'utilizzo di Top pCluster, un'applicazione server Web che sfrutta una potente analisi di arricchimento e un ambiente di dati sottostante per analisi comparative di più elenchi di geni. L'elenco dei geni utilizzato proviene dagli studi selezionati in seguito a una ricerca bibliografica condotta nella banca dati Google Scholar inserendo le seguenti parole chiave: "ambiente intrauterino", "sviluppo fetale", "neurofossicità nello sviluppo", "disturbi comportamentali", "disturbi neurologici".	La concentrazione di EDC nelle matrici biologiche materne e fetali (LA, plasma materno e fetale, liquido follicolare, urine, latte materno) è stata valutata in diversi paesi del mondo. L'analisi della rete mostra un'associazione tra neurotossicità indotta da EDC e memoria, disturbo depressivo maggiore, disturbo alcolico, disturbi psicotici e autismo. In aggiunta a questo, vengono evidenziati i risultati funzionali come il comportamento, la cognizione, la memoria di apprendimento, il comportamento alimentare e la regolazione del trasporto ionico. Interazioni tra geni, recettori e vie di segnalazione come l'attività del recettore del glutammato NDMA, l'attività del recettore della 5-idrossitriptamina, flusso di Ca2 ras-attivato e interazioni Grin2A, forniscono potenziali meccanismi d'azione degli EDC che possono essere ulteriormente studiati.	III – B
7	Thea S. Skogheim et al., 2021	Studio caso-controllo	Studiare se l'esposizione prenatale al PFAS fosse associata alla diagnosi infantile di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) o disturbo dello spettro autistico (ASD).	È stato condotto uno studio caso-controllo basato su dati provenienti dal Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa), uno studio di coorte di donne gravide norvegesi reclutate dal 1999 al 2008. Lo studio ha incluso n = 821 casi di ADHD, n = 400 casi di ASD e n = 980 controlli. I casi diagnostici sono stati identificati tramite collegamento con il registro dei pazienti norvegese (NPR). Inoltre, sono stati utilizzati i dati del registro sanitario delle nascite della Norvegia (MBRN). Lo studio ha incluso i seguenti PFAS misurati nel plasma materno campionato a metà gravidanza: acido perfluorooctanoico (PFOA), acido perfluorononanoico (PFNA), acido perfluorodecanoico (PFDA), acido perfluoroundecanoico (PFUnDA), perfluoroesano sulfonato (PFHxS), acido perfluoroeptansolfonico (PFHpS) e perfluorottano sulfonato (PFOS). Le relazioni tra PFAS individuali e diagnosi di ADHD o ASD sono state esaminate utilizzando modelli di regressione logistica multivariata aggiustata. Abbiamo anche testato possibili associazioni non lineari tra esposizione e risultato. Inoltre, abbiamo studiato le associazioni della miscela PFAS con le diagnosi di ASD e ADHD utilizzando un approccio di calcolo g basato sui quantili.	Le madri di entrambi i casi di ASD e ADHD erano leggermente più giovani delle madri di controllo. La maggior parte delle madri aveva un'istruzione superiore (università/colleghi) tra i controlli e i casi di ASD e un'istruzione inferiore (minore di università/colleghi) tra i casi di ADHD. La maggior parte delle madri dei controlli e dei casi di ADHD erano multipare, mentre la maggior parte delle madri di casi di ASD erano primipare. Le madri di casi di ADHD avevano più probabilità di aver riferito di aver fumato durante la gravidanza rispetto alle madri di controllo e ai casi di ASD. Le probabilità di ASD erano significativamente elevate nel quartile 2 del PFOA [OR = 1,71 (IC 95%: 1,20, 2,45)] rispetto al quartile 1 e il PFOA sembrava avere una relazione dose-risposta non lineare a forma di U invertita con ASD. Il PFOA era anche associato a un aumento delle probabilità di ADHD, principalmente nel quartile 2 [OR = 1,54 (IC 95%: 1,16, 2,04)] rispetto al quartile 1 e mostrava una relazione non lineare nel modello a spline cubica ristretto. Diversi PFAS (PFUnDA, PFDA e PFOS) erano inversamente associati alle probabilità di ADHD e/o ASD. Alcune delle associazioni sono state modificate dal sesso del bambino e dall'educazione materna. La miscela complessiva di PFAS era inversamente associata con ASD [OR = 0,76 (IC 95%: 0,64, 0,90)] così come la miscela di carbossilati [OR = 0,79 (IC 95%: 0,68, 0,93)] e la miscela di solfonato [OR = 0,84 (IC 95%: 0,73, 0,96)].	III – B
8	Nikos Stratakis et al., 2021	Revisione sistematica e meta-analisi	Fornire una valutazione sistematica aggiornata e una meta-analisi, ove possibile, delle evidenze epidemiologiche sugli effetti prenatali di tre principali classi di POP (OC, PFAS e PBDE) sull'obesità infantile.	È stata condotta una ricerca bibliografica sistematica nelle banche dati Pubmed ed Embase fino al 9 luglio 2021 per studi che valutano l'associazione tra esposizione prenatale al POP e adiposità infantile. Sono state effettuate ricerche indipendenti per ciascuna delle 3 classi di POP selezionate. Questi sono stati combinati con termini di ricerca dettagliati relativi alla gravidanza (intrauterina, feto,	Tutti gli studi inclusi avevano un disegno prospettico con il numero di partecipanti a ciascuno studio compreso tra 44 e 2487. Gli studi sono stati classificati sulla base dell'autore, dell'anno, delle coorti, dell'età e del numero dei partecipanti e della concentrazione di peso. È stata condotta una revisione qualitativa. Inoltre, è stata eseguita una meta-analisi degli effetti casuali delle esposizioni POP, con stime dei dati di almeno tre studi prospettici e BMI-z. I livelli prenatali di DDE e HCB erano associati a uno z-score BMI più elevato nell'infanzia [beta: 0,12, IC 95%: 0,03, 0,21; I ² : 28,1% per incremento log-specifico dello studio di DDE e beta: 0,31, IC 95%: 0,09, 0,53; I ² : 31,9% per lo studio specifico di aumento	Ia - A

				<p>prenatale) e allo stato di adiposità infantile (antropometria, BMI e circonferenza vita). Sono stati selezionati gli studi in lingua inglese con i seguenti criteri di inclusione: ricerche originali, studi sull'uomo, valutazione di uno o più POP in campioni di sangue materno e cordonale, dati riportati su almeno una misura dell'obesità nei bambini e adolescenti.</p> <p>Sono stati inclusi 33 studi che valutano le esposizioni OC prenatali, 21 studi che valutano le esposizioni PFAS prenatali e 5 studi che valutano le esposizioni PBDE prenatali.</p>	<p>log di HCB). Nelle meta-analisi non sono state trovate associazioni significative tra PCB-153, PFOA, PFOS o pentaPBDE con l'IMC infantile. In studi individuali, c'erano prove inconcludenti che i livelli di POP fossero associati positivamente con altri indicatori di obesità (p. es., la circonferenza della vita).</p>	
9	Maria A. Karalexi et al., 2021	Revisione sistematica e meta-analisi	<p>Valutare in modo completo e sistematico le prove epidemiologiche attualmente disponibili sull'associazione dell'esposizione ai pesticidi con diversi tipi di leucemia infantile acuta (AL), inclusi la linfoblastica acuta (ALL), la mieloide acuta (LMA) e la leucemia neonatale, con particolare attenzione alle problematiche metodologiche della letteratura.</p>	<p>È stata eseguita una ricerca bibliografica sistematica nelle banche dati Medline e Embase di studi peer-reviewed pubblicati fino a gennaio 2021, senza restrizioni linguistiche. Sono stati presi in considerazione solo studi sull'uomo e sono stati ammessi nella revisione studi di coorte, caso controllo e trasversali che hanno esaminato l'esposizione materna, paterna o dei genitori ai pesticidi durante specifiche finestre di esposizione (pre-concepimento, gravidanza o infanzia) in relazione a qualsiasi tipo di infanzia. Gli odds ratio sommati (OR) e gli intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati derivati da meta-analisi stratificate degli effetti casuali per tipo di esposizione e risultato, popolazioni esposte e finestra di esposizione per affrontare la grande eterogeneità della letteratura esistente. Sono stati valutati anche l'eterogeneità e gli effetti dei piccoli studi.</p>	<p>Sono stati identificati 55 studi ammissibili (n = 48 caso-controllo e n = 7 coorti) provenienti da oltre 30 paesi che hanno valutato >200 diverse esposizioni di pesticidi (n = 1.60.924 partecipanti). L'OR sommario per l'esposizione ambientale materna ai pesticidi (a lungo termine) durante la gravidanza e AL era 1,88 (IC 95%: 1,15-3,08), raggiungendo 2,51 per la leucemia linfoblastica acuta (ALL; IC 95%: 1,39-4,55). L'analisi per sottotipo di pesticida ha prodotto un aumento del rischio di erbicida materna (OR: 1,41, IC 95%: 1,00-1,99) e insetticida (OR: 1,60, IC 95%: 1,11-2,29) durante la gravidanza e AL senza eterogeneità (p = 0,12 -0,34). Le meta-analisi della leucemia infantile erano fattibili solo per l'esposizione materna ai pesticidi durante la gravidanza. Sono stati osservati rischi di magnitudine più elevati per l'esposizione materna ai pesticidi e per la LLA infantile (OR: 2,18, IC 95%: 1,44-3,29) e il più alto per la leucemia mieloide acuta infantile (OR: 3,42, IC 95%: 1,98-5,91). Nel complesso, le associazioni erano più forti per l'esposizione materna durante la gravidanza rispetto all'esposizione infantile.</p>	Ia - A
10	Shaikha Alabduljabbar et al., 2021	Revisione narrativa	<p>Riassumere i dati e le prospettive attuali sui ruoli di dieta, nutrigenetica, microbioma intestinale, epigenetica e trascrittomica in gravidanza e allattamento, contribuendo allo sviluppo di malattie non trasmissibili nella prole.</p>	<p>È stata eseguita una ricerca bibliografica nella banca dati PubMed utilizzando le seguenti parole chiave: "Nutrizione di precisione", "gravidanza", "allattamento al seno", "malattie non trasmissibili", "microbiota intestinale", "nutrigenetica", "epigenetica", "trascrittomica".</p>	<p>È stato dimostrato che la dieta materna e lo stato nutrizionale, così come l'assunzione di un singolo nutriente durante l'intero corso della gravidanza e dell'allattamento al seno, influenzano le vie molecolari fetali, come i profili lipidici ed epatici, l'infiammazione e l'angiogenesi, che contribuiscono allo sviluppo di NCD in infanzia e vita adulta. Questi percorsi sono regolati a più livelli attraverso il microbiota intestinale, attraverso modificazioni epigenetiche, che terminano con l'influenza dell'espressione genica e della funzione proteica.</p>	III - B
11	Vidyadharan Alukkal Vipin et al., 2022	Revisione narrativa	<p>Esaminare il ruolo dell'insufficienza proteica nella dieta materna come motore centrale dello sviluppo della programmazione mentale del T2D magro.</p>	<p>È stata eseguita una ricerca bibliografica nella banca dati PubMed utilizzando le seguenti parole chiave: "diabete di tipo 2", "dieta materna a basso contenuto proteico", "programmazione fetale", "diabete magro", "origine evolutiva della salute e della malattia". Sono stati inclusi anche studi su modelli animali.</p>	<p>La dieta materna a basso contenuto proteico porta a una diminuzione dei livelli di aminoacidi essenziali nella circolazione materna e di conseguenza nel feto. In un ambiente così povero di proteine, il feto viene acclimatato e modifica la sua crescita e i set point metabolici. Questo predispone il feto a squilibri metabolici che portano a malattie come il T2D in età adulta.</p>	III - B
12	Chien-Ning Hsu et al., 2022	Revisione narrativa	<p>Riassumere le attuali prove a sostegno del legame tra fruttosio e programmazione dello sviluppo delle malattie degli adulti. Discutere di come il microbiota intestinale si collega ai meccanismi comuni alla base della programmazione dello sviluppo indotta dal fruttosio. Fornire anche una panoramica degli effetti di riprogrammazione della terapia mirata al microbiota intestinale sulla programmazione dello sviluppo indotta dal fruttosio e di come questo approccio può prevenire la malattia dell'età adulta.</p>	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica nelle banche dati PubMed/Medline di studi pubblicati in inglese tra gennaio 1980 e dicembre 2021. I termini di ricerca sono i seguenti: "fruttosio", "microbiota intestinale", "acido grasso a catena corta", "pressione sanguigna", "sindrome metabolica", "ipertensione", "obesità", "diabete", "fegato grasso", "malattie cardiovascolari", "malattie renali", "programmazione dello sviluppo", "DOHAD", "madre", "materna", "gravidanza", "gestazione", "figlio", "progenie" e "prenatale". Ulteriori studi sono stati quindi selezionati e valutati sulla base di riferimenti appropriati in</p>	<p>Il microbiota intestinale è un importante collegamento fisiopatologico nell'esposizione al fruttosio nella prima infanzia e nella programmazione dello sviluppo della malattia dell'adulto. Utilizzando la terapia mirata al microbiota intestinale per prevenire la programmazione dello sviluppo indotta dalla dieta materna al fruttosio, si può avere il potenziale per mitigare il carico globale dei disturbi correlati al fruttosio.</p>	III - B

13	Daria Masztalerz-Kozubek et al., 2021	Revisione narrativa	Identificare e sintetizzare le migliori prove disponibili da studi osservazionali, di coorte e randomizzati controllati sull'associazione tra fattori materni, in particolare nutrizionali e antropometrici, nonché fattori legati alla nascita che influenzano la salute delle ossa della prole nell'infanzia fino alla giovane età adulta, in particolare la densità minerale ossea (BMD).	documenti idonei. È stata eseguita una ricerca bibliografica completa fino al 31 agosto 2020, senza alcuna data di inizio specificata, utilizzando tre database, PubMed, Google Scholar e Cochrane Library, senza restrizioni su tipo di studi, data di pubblicazione o paese. I termini di ricerca includevano le seguenti parole chiave: "materna", "gravidanza", "vitamina D", "integrazione", "stato", "dieta", "prole", "bambini", "massa ossea", "BMI", "fumo", in varie combinazioni. A causa dell'elevato numero di risultati ottenuti in Google Scholar, in questo database sono state visualizzate solo le prime (10-15) pagine. Sono stati inclusi nella revisione articoli disponibili in free full text, in lingua inglese e pubblicati tra gennaio 2000 e agosto 2020.	Sono stati identificati 1867 studi. Dopo l'eliminazione dei duplicati, un primo screening e in seguito la valutazione dell'ammissibilità, sono stati inclusi nella revisione 49 articoli. Non è stato applicato alcun criterio per l'età della prole, quindi i risultati degli studi analizzati comprendono un'ampia fascia di età, dai neonati ai giovani adulti. Lo stato materno di vitamina D e la dieta in gravidanza, l'antropometria e il peso alla nascita sembrano influenzare la BMD, tuttavia altri fattori come la successiva crescita possono mediare queste associazioni. A causa dell'ambiguità dei risultati negli studi analizzati, sono necessari studi futuri e ben progettati per affrontare i limiti del presente studio.	III – B
14	Katrine S Duus et al., 2021	Studio di coorte	Indagare se l'esposizione a una piccola dose extra di vitamina D dalla margarina fortificata durante la gestazione e nei primi anni di vita avrebbe ridotto il rischio di malattia infiammatoria intestinale (IBD) nella prole più tardi nella vita. Esaminare anche se gli individui nati in estate e in autunno avrebbero un rischio maggiore di IBD e se la vitamina D extra derivante dalla fortificazione prenatale gioverebbe, in particolare, agli individui nati in estate e in autunno.	Sono state definite due intere coorti di nascita, ciascuna di due anni: una esposta e una non esposta alla politica di fortificazione per l'intera gestazione. Tutti gli individui sono stati seguiti per 30 anni dal giorno della nascita per una diagnosi di IBD nei registri ospedalieri danesi.	Le analisi di regressione logistica sono state utilizzate per stimare gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI). Le probabilità di IBD erano inferiori tra quelli esposti a vitamina D extra rispetto a quelli non esposti, OR = 0,87 (IC 95%: 0,79; 0,95). Non è stata trovata alcuna associazione con il mese o la stagione di nascita. Tuttavia, le stime hanno suggerito che in particolare i bambini nati durante l'autunno potrebbero aver beneficiato dell'effetto di piccole dosi extra di vitamina D.	IIb – B
15	D Fanni et al., 2021	Revisione narrativa	Concentrarsi sull'importanza dello stato di magnesio nello sviluppo fetale, durante la gravidanza, nel periodo perinatale e nella programmazione fetale di malattie che si manifestano nell'infanzia o nell'età adulta.	È stata condotta una ricerca bibliografica nelle banche dati PubMed e Google Scholar, utilizzando le seguenti parole chiave: "magnesio", "metallo", "oligoelemento", "gravidanza", "fetale", "programmazione".	I dati analizzati hanno indicato l'esistenza di una connessione tra lo stato di magnesio e la patologia umana a partire dalla vita intrauterina e estendendosi fino all'infanzia e all'età adulta.	III – B
16	Vaiserman A and Lushchak O, 2021	Revisione narrativa	Fornire una panoramica delle evidenze epidemiologiche ottenute da studi quasi sperimentali per la programmazione dello sviluppo della malnutrizione precoce e per il ruolo dei meccanismi epigenetici in questi processi.	È stata condotta una ricerca bibliografica nella banca dati Google Scholar utilizzando le seguenti parole chiave: "esposizione alla carenza prenatale", "esperimento naturale", "concetto DOHaD", "malattia dell'adulto", "cambiamento epigenetico", "metilazione del DNA".	I risultati sono stati ottenuti da studi quasi sperimentali (i cosiddetti "esperimenti naturali"), ovvero condizioni ambientali presenti in natura in cui alcuni sottosistemi della popolazione hanno livelli diversi di esposizione a un presunto fattore causale. I meccanismi epigenetici possono contribuire in modo sostanziale agli esiti a lungo termine dell'esposizione alla carenza durante lo sviluppo. Ciò sembra tanto più probabile dato che la gestazione precoce, un periodo in cui l'epigenoma è più labile e suscettibile agli stimoli ambientali, è risultata essere la fase più vulnerabile a questo riguardo.	III – B
17	Birgit Arabin et al., 2021	Revisione narrativa	Riassumere i risultati sperimentali e clinici relativi allo stress transgenerazionale, allo sviluppo sensoriale e cognitivo e discutere della loro rilevanza per la cura delle future generazioni.	È stata eseguita una ricerca bibliografica utilizzando le seguenti parole chiave: "interventi creativi a sostegno della resilienza allo stress", "programmazione fetale", "stress materno", "prevenzione delle malattie psichiatriche".	Stress e ansie richiedono concetti di cura per sostenere i genitori dal momento che possono programmare i rischi per le malattie in età adulta. Nei gruppi più vulnerabili, è quindi importante aumentare la resilienza allo stress per evitare conseguenze dannose per il bambino in crescita.	III – B
18	Regina L Triplett et al., 2022	Studio di coorte	Esaminare se l'esposizione prenatale allo svantaggio sociale materno e allo stress psicosociale è associata ai volumi cerebrali globali e regionali neonatali e al ripiegamento corticale.	È stato condotto uno studio di coorte prospettico longitudinale che ha incluso 399 diadi madre-bambino di madri socio-demograficamente diverse reclutate nel primo o all'inizio del secondo trimestre di gravidanza e i loro bambini, sottoposti a risonanza magnetica cerebrale nelle prime settimane di vita. Le madri sono state reclutate da cliniche ostetriche locali a St Louis, Missouri dal 2017 al 2020.	Un totale di 280 madri (età media [DS], 29,1 [5,3] anni; 170 [60,7%] nere o afroamericane, 100 [35,7%] bianche e 10 [3,6%] di altra razza o etnia) e i loro bambini sani nati a termine (149 [53,2%] maschi con età gestazionale media [SD] del neonato, 38,6 [1,0] settimane), sono stati inclusi nell'analisi. Dopo l'aggiustamento della covariata e la correzione di confronti multipli, un maggiore svantaggio sociale è stato associato a una riduzione della materia grigia corticale (β non standardizzata = -2,0; IC 95%, da -3,5 a -0,5; $P = 0,01$), materia grigia sottocorticale (β non standardizzata = -0,4; IC 95%, da -0,7 a -0,2; $P = 0,003$) e volumi della sostanza bianca (β non standardizzata = -5,5; IC 95%, da -7,8 a -3,3; $P < 0,001$) e ripiegamento corticale (β non standardizzato = -0,03; IC 95%, da -0,04 a -0,01; $P < 0,001$). Lo stress psicosociale non ha mostrato alcuna associazione con le metriche cerebrali. Sebbene lo svantaggio sociale rappresentasse un ulteriore 2,3% della varianza dell'ippocampo sinistro (β non	IIb – B

					standardizzato = -0,03; IC 95%, da -0,05 a -0,01), 2,3% dell'ippocampo destro (β non standardizzato = -0,03; IC 95%, da -0,05 a -0,01), 3,1% dell'amigdala sinistra (β non standardizzato = -0,02; IC 95%, da -0,03 a -0,01) e 2,9% dell'amigdala destra (β non standardizzato = -0,02; IC 95%, da -0,03 a -0,01), non sono stati riscontrati effetti regionali dopo la contabilizzazione per il volume totale del cervello.	
19	Tiago J Costa et al., 2022	Revisione narrativa	Esplorare manoscritti originali e revisioni concettuali con potenziali meccanismi alla base dello stress materno che potenzialmente modula e programma il sistema immunitario, inducendo disfunzioni vascolari e malattie cardiovascolari nella prole.	È stata eseguita una ricerca bibliografica nella banca dati PubMed utilizzando le seguenti parole chiave: "stress materno", "disfunzione vascolare", "risposta immunitaria", "DOHaD (origine dello sviluppo della salute e della malattia)", "programmazione fetale", "sistema renina-angiotensina-aldosterone", "specie reattive dell'ossigeno", "recettore toll like".	Le alterazioni del sistema immunitario dovute allo stress materno durante la gravidanza hanno un'ampia rilevanza per la disfunzione vascolare e le malattie immuno-mediate, come le malattie cardiovascolari nella prole adulta.	III – B
20	Maria Laura Filippetti et al., 2022	Studio osservazionale	Esaminare il ruolo di ansia, depressione e stress correlati a COVID-19 nel predire la qualità dell'attaccamento prenatale. Indagare sul supporto sociale percepito e valutazione del COVID 19 nel predire l'ansia e la depressione materna.	Un campione di 150 donne in attesa del Regno Unito è stato intervistato durante la pandemia di COVID-19. Le domande includevano dati demografici, dettagli sulla gravidanza e valutazione del COVID-19. Sono state utilizzate misure convalidate per raccogliere l'attaccamento prenatale materno autoriferito (MAAS), i sintomi di ansia (STAI), la depressione (BDI-II) e lo stress correlati all'impatto psicologico di COVID-19 (IES-r).	Da questo studio è emerso che la pandemia ha influito sulla salute mentale delle future mamme del Regno Unito aumentando la prevalenza di depressione (47%), ansia (60%) e stress legati all'impatto psicologico di COVID-19 (40%). Le donne per le quali il COVID-19 ha avuto un impatto psicologico maggiore avevano maggiori probabilità di soffrire di sintomi depressivi (95% HDPI = [0,04, 0,39]) e ansiosi (95% HPDI = [0,40, 0,69]). Altri sintomi depressivi erano associati a un ridotto attaccamento al nascituro (95% HPDI [-0,46, -0,1]). Mentre le donne che hanno valutato l'impatto di COVID-19 come più negativo hanno mostrato livelli di ansia più elevati (HPDI = [0,15, 0,46]), un supporto sociale più elevato ha agito come fattore protettivo ed è stato associato a una minore ansia (95% HPDI = [-0,52, -0,21]).	III – B

Discussione

I fattori ambientali implicati nella programmazione dello sviluppo delle malattie croniche con esordio in età adulta che sono stati trattati in questa revisione, includono l'esposizione a inquinamento, sia atmosferico che legato a sostanze chimiche disperse nell'ambiente, lo stato nutrizionale materno e l'esposizione allo stress materno.

Inquinamento ambientale

Si sta sempre più rafforzando l'idea che l'inquinamento atmosferico ossia la presenza nell'aria di sostanze che modificano la naturale composizione dell'atmosfera terrestre (particolato atmosferico, ossidi di azoto, metalli pesanti, monossido di carbonio, idrocarburi policiclici aromatici), sia dannoso non solo per i bambini e per gli adulti che sono a diretto contatto con queste particelle, ma anche per quei bambini che ancora non sono nati.

Diversi studi analizzati in una recente revisione narrativa, forniscono prove che le particelle inquinanti a causa delle loro piccole dimensioni, tendono ad infiltrarsi nel flusso sanguigno raggiungendo sia il lato materno che fetale della placenta (Ghazi *et al*, 2021); ciò suggerisce una forte possibilità che queste possano essere trasportate al feto influenzandone lo sviluppo. Tracce di metalli pesanti, in particolare di mercurio, sono state infatti ritrovate nel sangue del cordone ombelicale di bambini sia di origine europea che asiatica (Lozano *et al*, 2022). Questi dati rientrano in un'ampia meta-analisi che ha valutato l'associazione tra l'esposizione prenatale a metilmercurio (forma organica del mercurio) e la metilazione del DNA nel sangue del cordone ombelicale, insieme alla persistenza di queste associazioni nel sangue di bambini di età compresa tra 7 e 8 anni (Lozano *et al*, 2022). Da questa, è emerso che l'esposizione al metilmercurio in una fase prenatale, genera delle perturbazioni epigenetiche a livello di alcuni geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi, del glutathione e nel funzionamento della retina. La permanenza di tali alterazioni nella prima infanzia potrebbe rendere suscettibili questi bambini allo sviluppo di problematiche nel corso della vita. Cambiamenti nella metilazione del DNA indotti da particelle di inquinamento atmosferico, sono stati riscontrati anche a livello placentare. Infatti seppur, la placenta è un organo che tra le tante funzioni, funge da barriera protettiva, tali particelle possono alterarne la funzionalità tanto che alcuni studi indicano che bambini nati con schemi di metilazione del DNA della placenta alterati, sono predisposti a sviluppare anomalie neurocomportamentali, cancro e dermatite atopica¹⁵. Anche l'esposizione prenatale a idrocarburi policiclici aromatici sembra avere un effetto a lungo termine sulla prole. Uno studio sperimentale che ha utilizzato come modello il coniglio, ha indagato sugli effetti che i gas di scarico del motore diesel (DE) potessero avere nella prole adulta

(Rousseau-Ralliard *et al*, 2021). Le femmine di coniglio sono state esposte, durante la gravidanza, a concentrazioni di DE tali da simulare l'esposizione umana tipica di una città europea. A differenza della prole adulta nata dai controlli, in quella nata da madri esposte a DE e in seguito a una sfida metabolica, si sono osservati cambiamenti nel fenotipo con risposte sesso-specifiche: i maschi hanno sviluppato alterazioni della glicemia, della pressione sanguigna, della distribuzione della massa grassa, del colesterolo e della funzionalità epatica mentre le donne un'ipertrigliceridemia, un'ipertrofia cardiaca e una riduzione della densità ossea. Ciò suggerisce che probabilmente anche la prole umana sottoposta a tale esposizione, potrebbe essere a rischio di insorgenza di malattie cardio metaboliche in età adulta.

Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno fornito prove che lo sviluppo in età adulta di malattie cardiovascolari e sindrome metabolica, può essere connesso anche all'esposizione intrauterina a un'altra tipologia di inquinanti ambientali, ossia le sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino (EDC)(Robles-Matos *et al*, 2021; Singh *et al*, 2021; Stratakis *et al*, 2022). È stato osservato che gli EDC possono perturbare l'ambiente uterino causando cambiamenti nella regolazione del glucosio, stimoli pro-infiammatori e disregolazione epigenetica, influenzando negativamente la salute renale e cardio-metabolica della prole (Singh *et al*, 2021). Gli EDC sono sostanze naturali o artificiali che influiscono sulla regolazione del sistema endocrino e comprendono ftalati, bisfenoli, metalli pesanti, sostanze chimiche perfluorate (PFAS) e pesticidi (Robles-Matos *et al*, 2021; Singh *et al*, 2021; Stratakis *et al*, 2022). Gli esseri umani sono esposti agli EDC da molteplici fonti quali alimenti confezionati, plastica, cosmetici e prodotti farmaceutici (Singh *et al*, 2021). Sono così diffuse che sono state ritrovate anche in alcuni liquidi biologici come il plasma materno, urine, latte materno, liquido follicolare e addirittura anche nel liquido amniotico e nel plasma fetale (Robles-Matos *et al*, 2021). La concentrazione di EDC in queste matrici biologiche, sia materne che fetali, è stata valutata in diversi paesi del mondo; questi dati sono stati utilizzati come output iniziale in un'analisi bioinformatica di geni associati a studi sull'esposizione prenatale all'EDC in modelli animali Raja *et al*, 2022). Da questo studio è emerso che in seguito a tale esposizione, si osserva un'alterazione nell'espressione di geni coinvolti in disturbi neurocomportamentali come paralisi cerebrale, morbo di Alzheimer, depressione, schizofrenia, ansia, disturbo dello spettro autistico e disturbo da deficit di attenzione/iperattività. Su quest'ultimi due disturbi si è focalizzato uno studio caso-controllo che ha valutato l'associazione tra l'esposizione prenatale a una delle classi di EDC, ossia i PFAS e la diagnosi infantile di questi disturbi (Skogheim *et al*, 2021). Sebbene la letteratura che collega le esposizioni ai PFAS con gli esiti dello sviluppo neurologico è ancora incoerente, i risultati di questa analisi, hanno mostrato un rischio elevato sia di disturbo dello spettro autistico che di quello da deficit di attenzione/iperattività nei bambini esposti prenatalmente a livelli medi di una sostanza appartenente ai PFAS. C'è anche da sottolineare che per le altre molecole appartenenti a questo gruppo, si sono osservate associazioni inverse con il disturbo dello spettro autistico. Una recente revisione sistematica e meta-analisi su studi umani, ha indagato se l'esposizione intrauterina a queste sostanze potesse essere legata anche all'insorgenza dell'obesità durante l'infanzia (Stratakis *et al*, 2022). Per i PFAS, in realtà, non ci sono state prove conclusive che supportano questa teoria, mentre per altre sostanze chimiche come alcuni organoclorurati (DDE e HCB), è stato riscontrato che le esposizioni prenatali sono associate a un aumento dell'indice di massa corporea nei bambini. Gli organoclorurati (appartenenti alla classe dei pesticidi clorurati) sembrano essere coinvolti anche nella patogenesi di alcune leucemie. I dati provenienti da una revisione sistematica e meta-analisi, hanno rilevato che l'esposizione a lungo termine, anche a dosi basse, durante la gravidanza, aumenta il rischio di leucemia infantile acuta di circa 1,5-2 volte (Karalex *et al*, 2021).

Seppure gli studi analizzati hanno fornito forti evidenze che riconoscono nell'inquinamento ambientale un fattore che perturba l'ambiente uterino tale da aumentare il rischio di malattie nella prole adulta, è importante riconoscere la difficoltà nello studio delle sostanze inquinanti a causa della loro ubiquità nell'ambiente, delle diverse vie di esposizione e della loro variabilità temporale. A ciò si aggiunge anche la difficoltà di monitoraggio a lungo termine degli individui negli studi di coorte (Rousseau-Ralliard *et al*, 2021). Inoltre c'è da sottolineare che spesso negli studi non viene considerata la distinzione tra l'esposizione intrauterina e quella postnatale dei bambini, perché spesso vengono allevati nello stesso ambiente inquinato delle loro madri (Rousseau-Ralliard *et al*, 2021).

Stato nutrizionale materno

È ben noto che l'alimentazione materna è uno dei pilastri fondamentali su cui si regge la salute del feto e del bambino che nascerà. La dieta e lo stato nutrizionale della madre, così come l'assunzione di un singolo nutriente durante l'intero corso della gravidanza, influenzano il metabolismo fetale, i processi infiammatori e l'angiogenesi, contribuendo allo sviluppo di malattie non trasmissibili (NCD) con esordio nell'infanzia e nella vita adulta (Karalexi *et al*, 2021). Le malattie non trasmissibili sono malattie non infettive che con il tempo diventano croniche come il diabete, l'obesità, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica e alcuni tumori (Karalexi *et al*, 2021).

È stato osservato che una dieta materna povera di proteine pone le basi per lo sviluppo in età adulta del diabete di tipo 2 (Vipin *et al*, 2022). Questo perché il feto, non avendo abbastanza substrato per raggiungere la sua crescita potenziale, rallenta, cioè si adatta a questo nuovo ambiente determinando cambiamenti metabolici soprattutto a livello di alcuni organi, quali il cervello, le gonadi, il pancreas, il fegato e i muscoli. Sebbene questi adattamenti possano essere benefici per il feto, una discrepanza nutrizionale dovuta a un'abbondanza di proteine nell'età adulta, lo predispone all'insorgenza del diabete di tipo 2.

D'altra parte, anche un'alimentazione materna ricca di carboidrati e in particolare di fruttosio, ha un impatto negativo sulla salute futura del bambino. Il consumo eccessivo di fruttosio può causare alterazioni metaboliche in diversi organi predisponendo il feto a molteplici malattie in età adulta (obesità, malattie cardiovascolari, insulino-resistenza, ipertensione, dislipidemia) (hsu *et al*, 2022).

Lo stato nutrizionale materno sembra essere coinvolto anche nello sviluppo osseo della prole, in particolare nella densità minerale ossea i cui livelli più bassi, contribuiscono ad aumentare il rischio di osteoporosi nel futuro (Masztalerz-Kozubek *et al*, 2021). A tal riguardo, si ritiene che un ruolo fondamentale sia svolto dalla vitamina D che regolando il trasporto placentare di calcio, influenza lo sviluppo scheletrico del feto (Masztalerz-Kozubek *et al*, 2021). Non solo, la vitamina D ha anche una funzione immunoregolatoria e ciò suggerisce che una sua carenza nell'alimentazione materna, potrebbe contribuire all'insorgenza nella prole adulta della malattia infiammatoria intestinale, una malattia immuno-mediata (Duus *et al*, 2021). Uno studio di coorte, ha rilevato che gli individui esposti durante la gravidanza a vitamina D extra dalla politica di fortificazione obbligatoria danese, avevano il 13% in meno di probabilità di sviluppare il morbo di Crohn e la colite ulcerosa prima dei 30 anni (Duus *et al*, 2021).

Anche la carenza materna di magnesio può influenzare la programmazione fetale dal momento che è stata associata all'insorgenza della sindrome metabolica più avanti nella vita²⁹.

La maggioranza degli studi analizzati (Alabduljabbar *et al*, 2021; Vipin *et al*, 2021; Hsu *et al*, 2022; Masztalerz-Kozubek *et al*, 2021), indicano che la chiave per spiegare la programmazione fetale indotta da una malnutrizione materna, è ancora una volta l'epigenetica. Questo perché la gestazione rappresenta un periodo vulnerabile in cui l'epigenoma è più suscettibile agli stimoli ambientali (Vaiserman & Lushchak, 2021). Tuttavia è stato suggerito che anche il microbiota intestinale potrebbe essere un collegamento fisiopatologico tra l'esposizione a uno stato nutrizionale materno alterato e la programmazione dello sviluppo della malattia dell'adulto (Hsu *et al*, 2022).

Stress materno

La salute di ogni bambino è indissolubilmente legata anche al benessere psico-sociale della propria madre. È stato riconosciuto che non solo l'esposizione prenatale ad alcuni inquinanti ambientali (Raja *et al*, 2022; Skogheim *et al*, 2021), ma anche lo stress materno, inteso come qualsiasi condizione di natura sociale o emotiva che altera l'equilibrio della persona, può incidere sulla programmazione di disturbi comportamentali e neurologici della prole più avanti nella vita (Arabin *et al*, 2021). In uno studio di coorte prospettico è stato valutato se l'esposizione prenatale a una condizione di svantaggio sociale materno e a una condizione di stress psicosociale della madre, potesse avere degli effetti sul volume cerebrale totale e regionale e sul ripiegamento corticale del nascituro (Triplet *et al*, 2022). Dai risultati è emerso che, a differenza dello stress psicosociale per il quale non si è osservata alcuna associazione con la matrice cerebrale, l'esposizione prenatale a condizioni sociali svantaggiate, ha ridotto significativamente il volume della sostanza bianca, della sostanza grigia corticale e sottocorticale e anche del ripiegamento corticale nelle prime settimane di vita. Ciò suggerisce che difficoltà socioeconomiche dei genitori potrebbero avere esiti negativi sulla vita futura di questi bambini e potrebbe essere tanto più vero quanto più si considerano le condizioni dei paesi in via di sviluppo. Seppur lo stress psicosociale sembra non avere un ruolo significativo nella costruzione della materia cerebrale, è in grado però

di stimolare eccessivamente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema immunitario (Triplett *et al*, 2022; Costa *et al*, 2022). Infatti lo stress materno così come ansia e depressione (Arabin *et al*, 2021), induce il rilascio di glucocorticoidi i quali potrebbero influenzare lo sviluppo dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia prefrontale ((Triplett *et al*, 2022). Inoltre l'incremento di glucocorticoidi nel circolo materno, può determinare una disregolazione del sistema immunitario fetale predisponendolo a una disfunzione vascolare nella vita adulta che sta alla base di diverse malattie cardiovascolari (Costa *et al*, 2022).

Nelle gravidanze da procreazione medicalmente assistita (PMA), in quelle in cui viene fatta diagnosi di una patologia materna o fetale o nelle gravidanze che sono esposte a disastri naturali, a guerre o a pandemie come quella ben nota del COVID-19 (Filippetti *et al*, 2022), si amplifica significativamente la vulnerabilità delle madri ai disturbi della sfera psichica, compromettendo non solo la formazione di una relazione positiva con il loro bambino, ma anche la sua salute futura. A maggior ragione in questi casi, un maggiore supporto sociale può essere un fattore protettivo per migliorare la salute delle generazioni future (Arabin *et al*, 2021; Filippetti *et al*, 2022).

È importante e necessario riconoscere che molti degli studi presentati in questa revisione, vengono da una gamma di specie animali che possono avere significati profondamenti diversi e quindi che potrebbero rispondere a varie perturbazioni in modi leggermente diversi. Tuttavia l'utilizzo di modelli animali per comprendere gli effetti dell'esposizione intrauterina ha fornito importanti contributi al campo della ricerca DOHaD, motivo per il quale non sono stati esclusi in questa revisione. Inoltre è vero che gli esseri umani sono per molti aspetti diversi dagli animali, ma i mammiferi condividono gran parte del cammino evolutivo e questo fa sì che, sia da un punto di vista cellulare che molecolare, siano in realtà simili.

Conclusioni e implicazioni per la pratica clinica

Alla luce dei dati emersi da questa revisione narrativa, il periodo vissuto nell'ambiente uterino sembra essere il più importante nella vita di una persona. Qui, si decide il bilancio futuro di salute e malattia. Infatti, un ambiente uterino perturbato da inquinamento ambientale, stato nutrizionale e stress materno, plagia il feto rendendolo più suscettibile all'insorgenza in età adulta di malattie croniche, immuno-mediate e disturbi neurologici. L'epigenetica sembra essere il meccanismo più plausibile per mediare questi effetti perché i cambiamenti nei profili epigenetici possono persistere stabilmente per tutta la vita, aumentando così il rischio di malattie attraverso il meccanismo della programmazione fetale.

In un mondo inquinato dove è sempre più diffuso uno stile di vita insano, c'è un urgente bisogno di politiche e programmi di salute pubblica che mettano l'accento sull'importanza della programmazione fetale. Con l'istruzione fornita alle future mamme, la salute della prossima generazione potrebbe essere preservata; ciò comporterebbe una diminuzione di malattie croniche a carico del sistema sanitario e ne ridurrebbe l'impatto sull'economia. Misure prenatali utili potrebbero essere: una riduzione all'esposizione ambientale come per esempio ridurre l'utilizzo di plastica, modifiche della dieta durante la gravidanza con eventuale supplementazione di nutrienti, modifiche dello stile di vita e fornire maggior supporto psicosociale alle donne. Colei che può dare un prezioso contributo a questo, è l'ostetrica. Dal momento che "...l'ostetrica/o attua interventi adeguati ai bisogni di salute, nell'esercizio delle funzioni di sua competenza per la prevenzione, cura, salvaguardia e recupero della salute individuale e collettiva..." (Codice Deontologico dell'Ostetrica), è sua responsabilità attivare dei programmi di educazione prenatale per far capire alle donne, alla coppia, alla società, che durante la gravidanza non solo si forma l'organismo ma avviene la prima opera di prevenzione e di promozione della salute nell'essere umano.

Seppur sembra che nell'ambiente uterino si giochi la partita decisiva, ulteriori ricerche, con grado di raccomandazione forte, sono necessarie per approfondire questo ambito e capire i meccanismi che ci sono alla base. Far luce su questo fornirebbe strumenti per migliorare la salute delle generazioni future.

Bibliografia

- Alabduljabbar S, Zaidan SA, Lakshmanan AP, Terranegra A. Personalized Nutrition Approach in Pregnancy and Early Life to Tackle Childhood and Adult Non-Communicable Diseases. *Life* (Basel), 2021.
- Amato M. Legame materno – Contatto comunicativo pre-natale. Sovera, 2008.
- Arabin B, Hellmeyer L, Maul J, Metz GAS. Awareness of maternal stress, consequences for the offspring and the need for early interventions to increase stress resilience. *J Perinat Med*, 2021.
- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, 2007.

- Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. Developmental plasticity and human health. *Nature*, 2004.
- Boner A, Tezza G, Cogo I, Tenero L. Le origini della salute e delle malattie: l'ipotesi di Barker (Parte I). *Atti XXVI Congresso Nazionale SIPPS*, 2014.
- Codice deontologico dell'ostetrica/o – Federazione Nazionale degli Ordini della Professione di Ostetrica (FNOPO). <https://www.fnopo.it/codice-deontologico.htm>.
- Costa TJ, De Oliveira JC, Giachini FR, Lima VV, Tostes RC, Bomfim GF. Programming of Vascular Dysfunction by Maternal Stress: Immune System Implications. *Front Physiol*, 2022.
- De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006.
- Duus KS, Moos C, Frederiksen P, Andersen V, Heitmann BL. Prenatal and Early Life Exposure to the Danish Mandatory Vitamin D Fortification Policy Might Prevent Inflammatory Bowel Disease Later in Life: A Societal Experiment. *Nutrients*, 2021.
- Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F, Crisponi G, Gibo Y, Van Eyken P, Fanos V, Faa G. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res*, 2021.
- Filippetti ML, Clarke ADF, Rigato S. The mental health crisis of expectant women in the UK: effects of the COVID-19 pandemic on prenatal mental health, antenatal attachment and social support. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022.
- Gerosa C, Faa G, Fanni D, Manchia M, Suri JS, Ravarino A, Barcellona D, Pichiri G, Coni P, Congiu T, Piras M, Cerrone G, Cau F, Ledda F, Aimola V, Coghe F, Porcu M, Cau R, Orru' G, Van Eyken P, La Nasa G, Castagnola M, Marongiu F, Saba L. Fetal programming of COVID-19: may the barker hypothesis explain the susceptibility of a subset of young adults to develop severe disease? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021.
- Ghazi T, Naidoo P, Naidoo RN, Chuturgoon AA. Prenatal Air Pollution Exposure and Placental DNA Methylation Changes: Implications on Fetal Development and Future Disease Susceptibility. *Cells*, 2021.
- Grotmol T, Weiderpass E, Trelli S. Conditions in utero and cancer risk. *Eur J Epidemiol*, 2006.
- Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev*, 2021.
- Hsu CN, Yu HR, Chan JYH, Wu KLH, Lee WC, Tain YL. The Impact of Gut Microbiome on Maternal Fructose Intake-Induced Developmental Programming of Adult Disease. *Nutrients*, 2022.
- Karalexí MA, Tagkas CF, Markozannes G, Tseretopoulou X, Hernández AF, Schüz J, Halldorsson TI, Psaltopoulou T, Petridou ET, Tzoulaki I, Ntzani EE. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*, 2021.
- Lozano M, Yousefi P, Broberg K, Soler-Blasco R, Miyashita C, Pesce G, Kim WJ, Rahman M, Bakulski KM, Haug LS, Ikeda-Araki A, Huel G, Park J, Relton C, Vrijheid M, Rifas-Shiman S, Oken E, Dou JF, Kishi R, Gutzkow KB, Annesi-Maesano I, Won S, Hivert MF, Fallin MD, Vafeiadi M, Ballester F, Bustamante M, Llop S. DNA methylation changes associated with prenatal mercury exposure: A meta-analysis of prospective cohort studies from PACE consortium. *Environ Res*, 2022.
- Maształerz-Kozubek D, Zielinska-Pukos MA, Hamulka J. Maternal Diet, Nutritional Status, and Birth-Related Factors Influencing Offspring's Bone Mineral Density: A Narrative Review of Observational, Cohort, and Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 2021.
- Nobile, S.; Di Sipio Morgia, C.; Vento, G. Perinatal Origins of Adult Disease and Opportunities for Health Promotion: A Narrative Review. *J. Pers. Med*, 2022.
- Öztürk HNO, Türker PF. Fetal programming: could intrauterine life affect health status in adulthood? *Obstet Gynecol Sci*, 2021.
- Raja GL, Subhashree KD, Kantayya KE. In utero exposure to endocrine disruptors and developmental neurotoxicity: Implications for behavioural and neurological disorders in adult life. *Environ Res*, 2022.
- Robles-Matos N, Artis T, Simmons RA, Bartolomei MS. Environmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals Influences Genomic Imprinting, Growth, and Metabolism. *Genes (Basel)*, 2021.
- Rousseau-Ralliard D, Richard C, Hoarau P, Lallemand MS, Morillon L, Aubrière MC, Valentino SA, Dahirel M, Guinot M, Fournier N, Morin G, Mourier E, Camous S, Slama R, Cassee FR, Couturier-Tarrade A, Chavatte-Palmer P. Prenatal air pollution exposure to diesel exhaust induces cardiometabolic disorders in adulthood in a sex-specific manner. *Environ Res*, 2021.
- Ryznar, R.J.; Phibbs, L.; Van Winkle, L.J. Epigenetic Modifications at the Center of the Barker Hypothesis and Their Transgenerational Implications. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021.
- Schmid V. Venire al mondo e dare alla luce – Percorsi di vita attraverso la nascita. Feltrinelli, 2014.
- Singh RD, Koshita K, Tiwari R, Khan H, Sharma V, Srivastava V. Developmental Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Its Impact on Cardio-Metabolic-Renal Health. *Front Toxicol*, 2021.
- Skogheim TS, Weyde KVF, Aase H, Engel SM, Surén P, Øie MG, Biele G, Reichborn-Kjennerud T, Brantsæter AL, Haug LS, Sabaredzovic A, Auyeung B, Villanger GD. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children. *Environ Res*, 2021.
- Soldera G. Le emozioni della vita prenatale. Macro Edizioni, 2009.
- Stratakis N, Rock S, La Merrill MA, Saez M, Robinson O, Fecht D, Vrijheid M, Valvi D, Conti DV, McConnell R, Chatzi VL. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis of human studies. *Obes Rev*, 2022.
- Szyf M. The early life environment and the epigenome. *Biochim Biophys Acta*, 2009.
- Triplett RL, Lean RE, Parikh A, Miller JP, Alexopoulos D, Kaplan S, Meyer D, Adamson C, Smyser TA, Rogers CE, Barch DM, Warner B, Luby JL, Smyser CD. Association of Prenatal Exposure to Early-Life Adversity With Neonatal Brain Volumes at Birth. *JAMA Netw Open*, 2022.
- Vaiserman A and Lushchak O. Prenatal famine exposure and adult health outcomes: an epigenetic link. *Environ Epigenet*, 2021.
- Vipin VA, Blesson CS, Yallampalli C. Maternal low protein diet and fetal programming of lean type 2 diabetes. *World J Diabetes*, 2022.



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
June 2022, 01: N. 6

Perineal trauma and postpartum sexual health *Trauma perineale e salute sessuale nel postpartum*

Michela Bonalumi^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Objective: The literature review aims at analyzing the possible relationship between perineal trauma in the childbirth and sexual dysfunctions. Specifically, the objective is to evaluate how sexual function changes in relation to the degree of laceration and which of these causes dyspareunia in the months after delivery.

Methods: To review the literature were consulted, in May 2022, the database PubMed and the search engine Google Scholar. In addition were examined the material of a training course held by Università degli studi di Milano-Bicocca and the book "Il Manuale dei concorsi per Ostetrica" written by F. Parazzini and P. A. Mauri. The research was carried out using keywords: "Episiotomy AND sexual dysfunction".

Results: Studies demonstrate that there is a relationship between perineal trauma in the childbirth and sexual dysfunctions. Episiotomy is one of the factors for dyspareunia in the 3 months after delivery, but some women report perineal pain even up to 18 months; there was also an association between episiotomy and lower sexual satisfaction, lack of lubrication and less satisfying orgasms. Obstetric anal sphincter injury is a strong predictor for both postponed coital resumption after delivery and for dyspareunia 1 year postpartum, whereas spontaneous first-degree lacerations were not.

Keywords

Perineal trauma; Sexual dysfunctions

Introduzione

La lacerazione perineale è una qualsiasi soluzione di continuità dei tessuti perineali, conseguente ad un trauma meccanico, associata o meno a perdita di sostanza. L'evento traumatico più frequente causa di lacerazione del perineo è il parto e, in base a quali siano i tessuti interessati, la lacerazione può essere classificata in gradi:

grado 0: lacerazione epiteliale superficiale;

grado 1: lacerazione che interessa il tessuto epiteliale e mucoso;

grado 2: lacerazione che interessa il tessuto epiteliale, mucoso e muscolare;

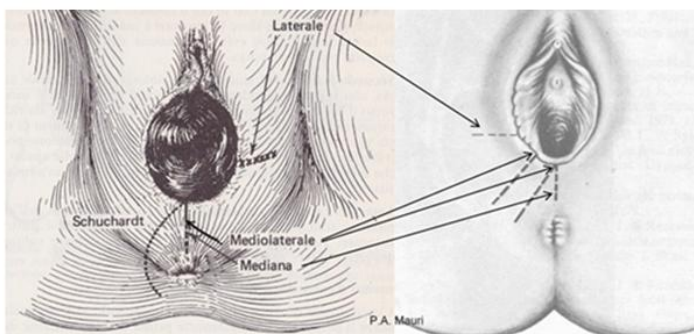
grado 3: lacerazione che interessa il tessuto epiteliale, mucoso, muscolare e lo sfintere anale;
grado 4: lacerazione che interessa il tessuto epiteliale, mucoso, muscolare, lo sfintere e la mucosa anale.

Una lacerazione spontanea si distingue dall'episiotomia, in quanto quest'ultima rappresenta un intervento chirurgico e quindi si tratta di un taglio provocato volontariamente.

Infatti, l'episiotomia, o perineotomia, è un'operazione che consiste nell'incisione chirurgica del perineo, effettuata per allargare il canale del parto e favorire così l'espulsione della parte presentata fetale.

L'incisione può essere effettuata in tre modi principali: mediana, laterale e para-mediana o mediolaterale (come si vede in Figura n. 1). La scelta del tipo di incisione viene effettuata dall'ostetrica, sulla base delle caratteristiche della donna, del feto e del modo in cui esso si presenta.

Figura n. 1 – Linee di incisione per episiotomia



L'episiotomia fu praticata per la prima volta da Sir Fielding Ould nel 1742 in Irlanda, ma il termine "episiotomia" fu introdotto da Karl Braun solo nel 1857.

È un intervento che è stato frequentemente utilizzato come pratica routinaria fino agli anni Ottanta del Novecento, senza che vi fossero prove della sua efficacia né a breve, né a medio-lungo termine. Adesso, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di limitare l'impiego dell'episiotomia nei rari casi necessari, quali:

- Sofferenza fetale acuta e necessità di accelerazione del compiersi del disimpegno della parte presentata del feto;
- Associazione con parto operativo (ventosa e forcipe), per ridurre il rischio di lacerazioni di III e IV grado;
- Macrosomia fetale;
- Resistenza del perineo.

Nonostante le raccomandazioni dell'OMS, l'episiotomia è ancora una pratica molto frequente. In uno studio della Fondazione MBBM, in associazione con l'Ospedale San Gerardo di Monza, vengono riportati i dati aggiornati al 2012 su tale frequenza: in Olanda il tasso di episiotomia è dell'8%, comparato con il 14% in Inghilterra, il 50% negli USA ed il 99% nell'Est Europa.

In Italia la pratica è molto diffusa e cambia in base alla località geografica. L'ISS riporta un tasso di episiotomia del 50% al Nord, del 60% al Centro e del 70% al Sud, contro il 20% raccomandato dall'OMS (studi più recenti evidenziano un calo di questa percentuale, ma non presentano dati accessibili).

Materiali e Metodi

La revisione della letteratura ha lo scopo di analizzare la possibile relazione tra l'episiotomia, o una lacerazione spontanea, e i possibili dolori perineali nel periodo postpartum. Nello specifico l'obiettivo consiste nel valutare se un trauma perineale durante il parto possa causare dolore cronico anche nei mesi successivi, e nel caso per quanto tempo e se sia associato a dispareunia. Per lo svolgimento della revisione sono stati consultati il motore di ricerca Google Scholar e la banca dati PubMed, nel mese di Maggio 2022. Inoltre, è stato esaminato il libro "Manuale dei concorsi per Ostetrica" di F. Parazzini e P. A. Mauri e sono stati estratti dati epidemiologici dal materiale di un corso di formazione tenuto dall'Università di Milano Bicocca nel 2012.

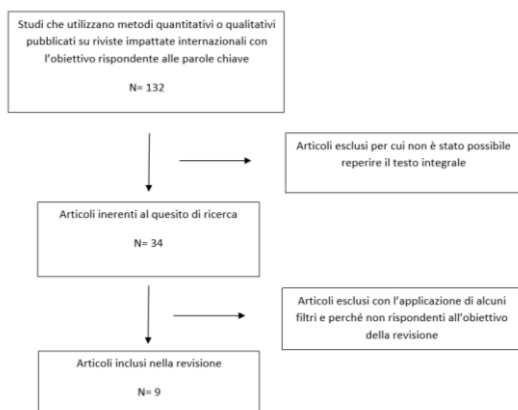
La ricerca è stata effettuata utilizzando le keywords: "Episiotomy AND sexual dysfunction". Per la scelta della letteratura inerente al quesito di ricerca, in una prima fase sono stati selezionati i filtri

per la ricerca di articoli disponibili con testo integrale ed in una seconda fase, invece, sono stati analizzati i titoli e gli abstract per escludere gli articoli non inerenti alla ricerca. Gli studi, in fine, selezionati per la revisione sono stati in totale 12 (9 da PubMed e 3 da Google Scholar).

Nella banca dati biomedica PubMed (Figura 2), dopo aver utilizzato le keywords: "Episiotomy AND sexual dysfunction" ed aver riscontrato 132 risultati nel database, sono stati impostati i seguenti filtri:

- Text availability: Free full text (34 risultati);
- Species: Humans (27 risultati).

Figura 2. Flow chart - identificazione della letteratura inerente al quesito di ricerca nella banca dati PubMed



Il grado di evidenza degli studi analizzati verrà espresso secondo i criteri dettati dalla classificazione dei livelli di evidenza mostrata in Figura 3.

Figura n. 3 - Livelli di evidenza cui si è fatto riferimento per la compilazione dell'ultima colonna della Tabella n. 1 d'estrazione (Tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR)

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Risultati

L'analisi degli articoli per la revisione è sintetizzata nella Tabella 1. Per ogni fonte si precisano: numero progressivo degli studi analizzati, autori e anno di pubblicazione, disegno e livello della prova, scopo, materiali e metodi e risultati.

Tabella n. 1 - Tabella d'estrazione – Analisi della letteratura inerente al quesito di ricerca

Numero progressivo	Autore e anno di pubblicazione	Disegno dello studio e livello della prova	Scopo	Materiali e metodi	Risultati
1 - PubMed	D. Gommese n et al., 2019.	Prospective cohort study II	Esaminare l'associazione tra il grado di trauma perineale e la funzione sessuale a 12 mesi dal parto	Studio coorte prospettico svolto in 4 ospedali danesi, tramite un questionario ed un esame clinico, su un campione di 554 donne: 191 con trauma di grado 1 o minore, 189 con grado 2, 120 con grado 3 o 4 e 54 con episiotomia	È stato riscontrato che a 12 mesi dal parto più della metà delle donne con l'episiotomia o una lacerazione di grado 3 o 4 ha sperimentato dispareunia (53%), mentre le donne con lacerazioni minori hanno riportato i migliori risultati complessivi (25% per lacerazioni di grado 1 e 38% per lacerazioni di grado 2).

2 - PubMed	I. Gün et al., 2016.	Systematic review III	Analizzare le influenze a lungo termine che ha l'episiotomia sulla disfunzione del pavimento pelvico e la funzione sessuale	Revisione sistematica svolta nel database MEDLINE	È stata riscontrata un'associazione tra il trauma perineale al parto, sia esso da lacerazione spontanea o episiotomia, e il dolore sessuale nei mesi successivi, con proporzionalità diretta tra il grado del trauma e il dolore provato.
3 - PubMed	K. Fodstad et al., 2016.	Cohort study II	Indagare l'attività sessuale auto-riferita e i problemi coitali 12 mesi dopo il parto in relazione al trauma perineale e alla modalità del parto	Studio di coorte eseguito su un campione di 561 donne	È stato riscontrato che entro 8 settimane il 51,4% delle donne aveva ripreso i rapporti sessuali, il 75,2% entro 12 settimane e il 94,7% entro l'anno dopo il parto. Si è visto che il maggior fattore di rischio per ritardo coitale e dispareunia era la OASI, con una piccola percentuale per episiotomia e lacerazioni gravi.
4 - PubMed	A. De Souza et al., 2015.	Prospective cohort study II	Determinare l'effetto della modalità del parto e della lesione perineale sulla funzione sessuale a 6 e 12 mesi dopo il parto	Studio prospettico di coorte eseguito su un campione di 440, analizzando l'indice di funzione sessuale femminile FSFI alla prima visita gestazionale e a 6 e 12 mesi dal parto	Dallo studio in analisi non è stata riscontrata alcuna differenza nei punteggi FSFI totali in base alla modalità del parto (vaginale, strumentale o cesareo). Sono state riscontrate differenze a 6 mesi sul grado di eccitazione sessuale in rapporto con la gravità del trauma perineale subito, con un rapporto di proporzionalità inversa. Tuttavia, a 12 mesi non si riscontravano più tali differenze e i punteggi FSFI totali non erano diversi da quelli iniziali.
5 - PubMed	G. Rathfisch et al., 2010.	Cohort study II	Analizzare l'entità della disfunzione sessuale postpartum associata al trauma perineale	Studio coorte eseguito su 55 donne a basso rischio, che hanno avuto un parto vaginale a termine e feto singolo; eseguiti esame ginecologico dettagliato e ispezione del perineo, con rilascio di questionario per indagine sessuale	Nello studio si è riscontrato che, rispetto alle donne con perineo integro, le donne che avevano subito un'episiotomia o una lacerazione dal secondo grado o maggiore, riscontravano livelli di libido inferiori, minore lubrificazione, orgasmi meno soddisfacenti e più dolore durante il rapporto sessuale.
6 - PubMed	R. G. Rogers et al., 2009.	Prospective cohort study II	Analizzare l'impatto del trauma genitale sulla funzione sessuale postpartum	Studio coorte prospettico su 565 donne in riferimento alla ripresa dell'attività sessuale. Aggiunta di questionario con scala IRS alle donne sessualmente attive per valutarne il benessere	Lo studio ha evidenziato che l'85% delle donne aveva ripreso l'attività sessuale dopo 3 mesi dal parto: il 70% aveva subito traumi minori, mentre il 30% traumi maggiori (richiedenti sutura). Il questionario ha registrato poi, in questa categoria di donne, che non c'erano significative differenze per il dolore perineale, ma le donne con traumi maggiori hanno riportato meno desiderio sessuale, rispetto a quelle con traumi minori.
7 - PubMed	B. Langer et al., 2006.	Systematic review III	Descrivere le complicanze in seguito a episiotomia	Revisione sistematica svolta nel database MEDLINE	È stata riscontrata un'associazione tra l'episiotomia e il dolore perineale; in particolare il trauma si è visto essere causa di dispareunia, fino al terzo mese dopo il parto. Questa associazione non è stata più valida successivamente.
8 - PubMed	L. B. Signorello et al., 2001.	Retrospective cohort design III	Valutare la relazione tra trauma perineale ostetrico e la funzione sessuale postpartum	Disegno di coorte retrospettivo in 3 gruppi di donne: 211 con perineo integro o trauma di grado 1, 336 con trauma di grado 2 e 68 con trauma di grado 3 o 4 o episiotomia	A 6 mesi dal parto circa il 25% delle donne ha riportato una diminuzione della sensazione sessuale e di lubrificazione, un peggioramento nella soddisfazione e una minore capacità di raggiungere l'orgasmo, rispetto agli stessi parametri prima del parto. A 3 e 6 mesi il 41% e il 22%, rispettivamente, hanno riportato dispareunia. Rispetto alle donne con perineo intatto le donne con trauma di grado 2 avevano l'80% in più di probabilità di riportare dispareunia e quelle con trauma di grado 3 o 4 o episiotomia avevano il 270% in più.
9 - PubMed	M. C. Klein et al., 1994.	Secondary cohort analysis II	Confrontare gli esiti sul pavimento pelvico dopo 3 mesi dal parto, in donne che avevano episiotomia, lacerazioni di grado 3 o 4 e con perineo integro	Analisi di coorte secondaria all'interno di uno studio clinico randomizzato, condotto in 3 ospedali, analizzando un campione di 356 donne primipare e 341 multipare	È stato registrato che la morbilità del pavimento pelvico è maggiore tra le donne che ricevono l'episiotomia e l'episiotomia mediana è casualmente correlata anche a lacerazioni di terzo e quarto grado (OR 22.08).
10 - Google Scholar	L. Cattani et al., 2021.	Systematic review and meta-analysis I	Determinare i fattori di rischio per la disfunzione sessuale nel primo anno dopo il parto	Revisione sistematica svolta nel database MEDLINE, EMBASE, e CENTRAL e meta-analisi	La lesione dello sfintere anale è stata associata ad un aumento delle probabilità sia di disfunzione sessuale (OR 3.00) che di dispareunia (OR 1.92). L'episiotomia è stata associata a dispareunia (OR 1.64), ma non a disfunzione sessuale (OR 1.90). Il taglio cesareo ha ridotto le probabilità di dispareunia (OR 0.68), ma non di disfunzione sessuale (OR 1.14). Il parto vaginale strumentale ha aumentato le probabilità di dispareunia (OR 1.70), ma non è stata trovata alcuna differenza per la dispareunia (OR 1.82).

11 - Google Scholar	M. Manresa et al., 2019.	Systematic review and meta-analysis I	Determinare l'incidenza di dolore perineale e dispareunia a seguito di parto vaginale spontaneo con perineo intatto, trauma perineale di primo e secondo grado o episiotomia	Revisione sistematica svolta nel database MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED e MIDIRS. Meta-analisi di 18 studi (8 RCT e 10 NRS)	È stato registrato dopo 12 mesi dal parto che le donne provavano dolore perineale e dispareunia indipendentemente dalla presenza di un trauma perineale; tuttavia, l'incidenza riportata è maggiore se si è verificato un trauma perineale e, nello specifico, i livelli più alti sono stati registrati tra le donne che avevano subito un'episiotomia.
12 - Google Scholar	H. Ejegård et al., 2008.	Retrospective e cohort study III	Indagare la qualità della vita sessuale delle donne 12-18 mesi dopo il parto, in seguito a episiotomia e i fattori di rischio per la dispareunia a lungo termine	Studio coorte retrospettivo effettuato su un campione di 206 donne che hanno avuto un parto vaginale e che hanno ricevuto un questionario postale a 12 e 18 mesi dal parto	Le donne che hanno subito l'episiotomia hanno sperimentato un parto più complicato ed emotivamente difficile ed hanno riportato, perciò, una maggiore frequenza di dispareunia e una lubrificazione insufficiente rispetto alle donne che avevano partorito senza episiotomia.

Discussione

Ancora oggi, nel 2022, la vita sessuale di una donna e il suo benessere rimangono spesso un tabù. Fino a poche decine di anni fa il parto veniva assistito con il solo scopo di estrarre il feto, non prestando attenzione alle conseguenze che determinate pratiche potevano portare sui muscoli del pavimento pelvico e la loro sensibilità. Tuttavia, recenti studi hanno analizzato la relazione tra il trauma perineale al parto e la possibilità di disfunzioni successive e dispareunia.

Uno studio dimostra che a 3 mesi dal parto le donne che avevano partorito con un perineo integro avevano la muscolatura del pavimento pelvico più forte rispetto a quelle che avevano subito un'episiotomia, le quali avevano i risultati minori (Klein et al., 1994).

Un secondo studio riporta che le donne con lacerazioni maggiori o episiotomia hanno, statisticamente, un rischio più elevato di sviluppare dispareunia, rispetto alle donne con lacerazioni minori o perineo integro, con un ritardo della ripresa dell'attività sessuale riscontrabile nel 70% delle donne, rispetto al 30% in coloro che avevano traumi minori (Rogers et al., 2009).

Tale tesi è sostenuta anche da uno studio retrospettivo di coorte che riporta che a 3 e 6 mesi dopo il parto, rispettivamente il 41% e il 22% delle donne a cui era stata eseguita un'episiotomia, riporta dispareunia. Rispetto alle donne con un perineo intatto, a 3 mesi dal parto, le donne con trauma perineale di secondo grado avevano l'80% in più di probabilità di avere dolore durante il rapporto sessuale e quelle con un trauma perineale di terzo o quarto grado il 270% (Signorello et al., 2001).

In una meta-analisi è stato, inoltre, comparato il tasso di dolore perineale dopo parto vaginale con il grado di trauma subito e la tecnica di riparazione utilizzata, dimostrando che le donne a cui era stata praticata episiotomia avevano livelli maggiori di dispareunia, tuttavia l'incidenza era inferiore quando veniva utilizzata una sutura in continuo (Manresa et al., 2019).

In diversi studi si è riscontrata una relazione tra l'utilizzo dell'episiotomia e un parto operativo. Infatti, la pratica dell'episiotomia è spesso associata anche all'utilizzo della ventosa ostetrica o alla manovra di pressione fundica o Kristeller e di conseguenza questo può portare anche a lacerazioni più gravi e alla probabilità di riportare dispareunia nei mesi successivi (Signorello et al., 2001 e Rogers et al., 2009).

Una revisione sistematica confronta gli esiti perineali in seguito a episiotomie eseguite di routine o restrittive. Nel gruppo di coloro a cui era stata praticata l'episiotomia di routine si riscontravano maggiori lacerazioni di terzo o quarto grado rispetto a coloro a cui era stata fatta una scelta restrittiva e una probabilità più elevata di inconvenienti, quali l'estensione dell'incisione, l'aumento della perdita ematica, la formazione di ematomi, dolore e infiammazione, nonché dispareunia (Gün et al., 2016).

Tuttavia, il tasso maggiore di dispareunia non è riscontrabile in seguito all'episiotomia stessa, che sia essa di routine o restrittiva, quanto alla lacerazione dello sfintere anale, la quale può verificarsi in seguito ad estensione della prima o proprio per la sua mancata pratica. Nell'analisi di regressione multivariata l'OASI è stato il più forte predittore per l'insorgenza coitale posticipata e per la dispareunia a 12 mesi dal parto (Fodstad et al., 2016).

Inoltre, questi dati vanno relazionati anche a fattori non prettamente ostetrici, quanto più psicologici. Uno studio di coorte retrospettivo ha registrato che le donne che hanno subito episiotomia hanno sperimentato un parto più complicato ed emotivamente difficile ed hanno riportato, perciò, a 12 e 18 mesi dal parto, una maggiore frequenza di dispareunia e una

lubrificazione insufficiente rispetto alle donne che avevano partorito senza episiotomia (Ejegård et al., 2008). Quest'ultimo dato è però in contrapposizione ad altri studi, i quali registrano a 3-6 mesi dal parto la decadenza di differenze tra le donne che avevano subito episiotomia e quelle a cui non era stata praticata.

Conclusioni

Anche se un numero considerevole di pubblicazioni non raccomanda l'utilizzo dell'episiotomia profilattica di routine, tale pratica continua comunque ad essere ampiamente eseguita. Non è chiaro quale approccio debba essere adottato nella consegna operativa, tuttavia, i dati finora raccolti supportano l'episiotomia restrittiva piuttosto che routinaria (Gün et al., 2016).

Infatti, si è potuta osservare una relazione tra il grado del trauma subito al parto e i dolori perineali nei primi 3 mesi successivi, con studi di durata massima di 18 mesi. Le donne che avevano partorito con un perineo integro, o al massimo una lacerazione spontanea di primo grado, riscontravano i livelli migliori nella valutazione della muscolatura del pavimento pelvico, nella visita ginecologica e nei questionari sulla ripresa dell'attività sessuale. Al contrario, le donne che avevano subito un'episiotomia o avevano avuto lacerazioni di secondo, terzo e quarto grado, riportavano una muscolatura più debole e spesso evidenziavano dolore perineale, con una ripresa coitale ritardata o dispareunia (Signorello et al., 2001). Questo dimostra la necessità per le donne e il dovere per gli operatori sanitari di ridurre al minimo il danno sul perineo femminile, praticando l'episiotomia solo in casi restrittivi, per evitare una lacerazione maggiore, ed evitando, dove possibile, un parto operativo. È inoltre necessario proteggere il perineo dalla lacerazione dello sfintere anale, in quanto risulta il maggiore fattore predittivo per disfunzioni perineali e dispareunia (Fodstad et al., 2016).

Bibliografia

- Cattani, L, De Maeyer, L, Verbakel, JY, Bosteels, J, Deprest, J. Predictors for sexual dysfunction in the first year postpartum: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2022; 129: 1017– 1028. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16934>.
- De Souza A, Dwyer PL, Charity M, Thomas E, Ferreira CH, Schierlitz L. The effects of mode delivery on postpartum sexual function: a prospective study. *BJOG*. 2015 Sep;122(10):1410-8. doi: 10.1111/1471-0528.13331. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25752211.
- Ejegård H, Ryding E, L, Sjögren B: Sexuality after Delivery with Episiotomy: A Long-Term Follow-Up. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:1-7. doi: 10.1159/000113464
- Fodstad K, Staff AC, Laine K. Sexual activity and dyspareunia the first year postpartum in relation to degree of perineal trauma. *Int Urogynecol J*. 2016 Oct;27(10):1513-23. doi: 10.1007/s00192-016-3015-7. Epub 2016 May 16. PMID: 27185318.
- Gommesen D, Nøhr E, Qvist N, Rasch V. Obstetric perineal tears, sexual function and dyspareunia among primiparous women 12 months postpartum: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2019 Dec 16;9(12):e032368. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032368. PMID: 31848167; PMCID: PMC6937116.
- Gün İ, Doğan B, Özdamar Ö. Long- and short-term complications of episiotomy. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016 Sep;13(3):144-148. doi: 10.4274/tjod.00087. Epub 2016 Sep 15. PMID: 28913110; PMCID: PMC5558305.
- Klein MC, Gauthier RJ, Robbins JM, Kaczorowski J, Jorgensen SH, Franco ED, Johnson B, Waghorn K, Gelfand MM, Guralnick MS, et al. Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):591-8. doi: 10.1016/0002-9378(94)90070-1. PMID: 8092203.
- Langer B, Minetti A. Complications immédiates et à long terme de l'épisiotomie [Immediate and long term complications of episiotomy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006 Feb;35(1 Suppl):1S59-1S67. French. PMID: 16495828.
- Manresa, M., Pereda, A., Bataller, E. et al. Incidence of perineal pain and dyspareunia following spontaneous vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 30, 853–868 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00192-019-03894-0>
- Rathfisch G, Dikencik BK, Kizilkaya Beji N, Comert N, Tekirdag AI, Kadioglu A. Effects of perineal trauma on postpartum sexual function. *J Adv Nurs*. 2010 Dec;66(12):2640-9. doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05428.x. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20735499.
- Rogers RG, Borders N, Leeman LM, Albers LL. Does spontaneous genital tract trauma impact postpartum sexual function? *J Midwifery Womens Health*. 2009 Mar-Apr;54(2):98-103. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.09.001. PMID: 19249654; PMCID: PMC2730880.
- Signorello LB, Harlow BL, Chekos AK, Repke JT. Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: a retrospective cohort study of primiparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Apr;184(5):881-8; discussion 888-90. doi: 10.1067/mob.2001.113855. PMID: 11303195.
- slog_31marzo_2012_ostetricia.pdf (fondazionembbm.it)



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal

ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
June 2022, 01: N. 6

Vitamin D and human reproduction

Vitamina D e riproduzione umana

Greta Cavazzoni^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:

DOI:

Abstract

Vitamin D is a steroid hormone well-known for its fundamental function in maintaining calcium and phosphorus homeostasis and promoting bone mineralization. The biological actions of vitamin D are exerted through a soluble protein, the vitamin D receptor (VDR), which is located in the nuclei of target cells that mediates the genomic action of the active form of vitamin D. This transcription factor is distributed in various tissues, in particular it is expressed throughout central and peripheral organs of reproduction. The presence of VDR in female and male tissues suggests that vitamin D is involved in both female and male reproduction. In male studies the vitamin D deficiency is linked with hypogonadism and decreased fertility. In females there is evidence for its role in polycystic ovary syndrome (PCOs), endometriosis, in-vitro fertilization and pregnancy outcomes. The aim of this narrative review is to elucidate the role of vitamin D in male and female reproduction, providing current evidence from both animal and human studies.

Keywords

Vitamin D; Reproduction

Introduzione

La vitamina D (colicalciferolo) è un ormone steroideo notoriamente conosciuto per il suo ruolo nel mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosforo, così come sulla salute scheletrica promuovendo la mineralizzazione ossea. Il nome "vitamina D" è un termine improprio perché la fonte non è solo dietetica. Essa è sintetizzata principalmente nell'epidermide attraverso l'esposizione alle radiazioni ultraviolette. Una piccola percentuale di vitamina D (5%) deriva invece dalla dieta alimentare. Esistono due forme diverse di vitamina D che si possono ottenere dalla dieta: la vitamina D2 (ergocalciferolo) che deriva dalle piante e la vitamina D3 (colecalciferolo) che deriva dagli animali.

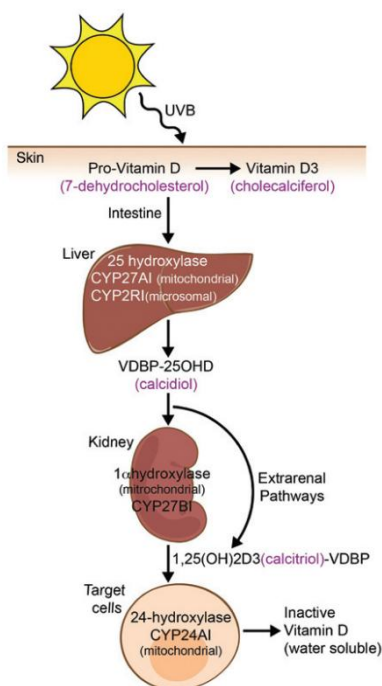
Il precursore cutaneo della vitamina D è la provitamina D3 (7-deidrocolesterolo) e deriva dal colesterolo ricavato dagli alimenti. Dopo una breve esposizione alla radiazione d'onda UVB l'anello B del 7-deidrocolesterolo si trasforma in provitamina D3 (colecalciferolo) oppure si converte

in due prodotti inattivi (lumisterolo e tachisterolo) che servono per prevenire un'eccessiva produzione di vitamina D.

La vitamina D viene poi trasportata nel circolo sanguigno principalmente in una forma legata alle proteine. Più dell'80% della vitamina D è legata alla proteina legante la vitamina D (VDBP). Affinché possa espletare le sue varie funzioni all'interno dell'organismo, il colecalciferolo (forma inattiva della vitamina D) viene attivato in calcitriolo a seguito di una prima idrossilazione in posizione 25 a livello epatico (25-OH vitamina D che si dosa a livello ematico come indicatore della concentrazione di vitamina D) e una seconda idrossilazione in posizione 1 (1,25-OH vitamina D) operata a livello renale. Nel fegato l'idrossilazione della vitamina D in 25-idrossivitamin D (25(OH)D) è modulata dal CYP27A1 mitocondriale o il CYP2R1 microsomiale. L'altra idrossilazione avviene nel tubulo contorto prossimale (PCT) del rene, dove viene idrossilata nella forma attiva 1 α ,25-diidrossivitamin D3 (1,25(OH)2D3) grazie all'enzima 1- α -idrossilasi, che è anche presente a livello placentare, endometriale, ovarico, prostatico e mammario. Nelle cellule bersaglio la presenza della forma attiva della vitamina D sovraregola l'enzima mitocondriale CYP24A1, che inattiva le forme circolanti di vitamina D. L'espressione di questi enzimi è stata ora documentata

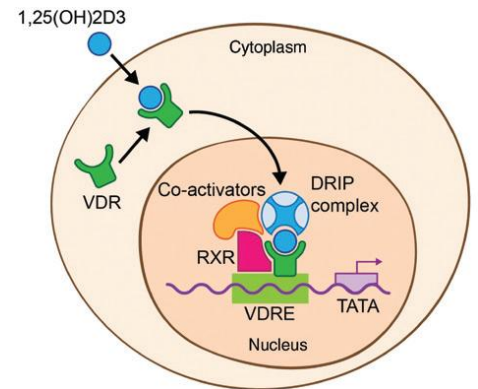
anche in un certo numero di tessuti periferici, indicando una regolazione locale di livelli attivi di vitamina D. (Figura 1)

Figura 5 – Fisiologia e metabolismo della vitamina D



La vitamina D attiva si lega alla VDBP e viene trasportata verso le cellule bersaglio. Una volta che il complesso raggiunge la cellula bersaglio, la vitamina D viene rilasciata dal VDBP e 1,25(OH)2D3 si lega ai recettori della vitamina D (VDR) presenti nel citoplasma della cellula bersaglio. Il VDR trasporta la vitamina D nel nucleo e lì subisce cambiamenti conformazionali per poter interagire con i fattori trascrizionali. Questo legame si traduce in una regolazione dell'espressione genica. (Figura 2) (Anindita Nandi et al., 2016)

Figura 6 – Regolazione della trascrizione genica



Il VDR è distribuito in vari tessuti come il sistema immunitario (cellule T e B, macrofagi e monociti), il sistema endocrino (pancreas, ipofisi, tiroide e corteccia surrenale)

e il sistema riproduttivo (ovaio, utero, placenta ed endometrio). Il VDR può essere trovato sia nei nuclei che nel citoplasma delle cellule della granulosa (GC) delle ovaie umane, questo indica che è responsabile delle funzioni fisiologiche di 1,25(OH)2D3 (forma attiva della vitamina D) nei follicoli ovarici. In un recente studio, Parik et al., hanno riportato che l'mRNA di VDR è espresso sia nella cellula ovarica mista che in una coltura GC purificata. (Seyedeh Zahra Shahrokhi et al., 2016). La presenza di recettori della vitamina D (VDR) nell'apparato riproduttivo femminile e maschile ha suggerito un possibile ruolo della vitamina D nella modulazione dei fenomeni riproduttivi in entrambi i sessi, oltre che nella conduzione della gravidanza e, addirittura, la lattazione.

Bisogna però sottolineare che la carenza di vitamina D è molto comune tanto che caratterizza il 20-90% delle donne in età riproduttiva nel Nord America. Le linee guida recentemente revisionate della Società Endocrina del Nord America definiscono la carenza di vitamina D con livelli di 25OH-D < 20 ng/mL e l'insufficienza con livelli di 20-30 ng/mL. La vitamina D ha una vasta gamma di azioni che includono la differenziazione delle cellule, l'apoptosi, l'anti-proliferazione, l'immunosoppressione e l'azione antiinfiammatoria. Insieme alla presa di coscienza dell'epidemia globale di carenza di vitamina D c'è stato un incremento nel riconoscimento dell'importanza del ruolo della vitamina D nella riproduzione femminile. Ad esempio, durante la gravidanza la carenza di vitamina D è stata correlata ad un aumento dei rischi di diabete gestazionale, aborti ricorrenti, preeclampsia e bambini piccoli per l'età gestazionale. (Mohmad Irani et al., 2014)

Lo scopo di questa revisione letteraria è quello di riportare le dinamiche e il ruolo della vitamina D sulla fisiologia ovarica con particolare attenzione ai geni coinvolti nella steroidogenesi, nello sviluppo follicolare, nei marcatori di riserva ovarica, nella disfunzione ovulatoria della sindrome dell'ovaio policistico e nella risposta ovarica alla riproduzione assistita.

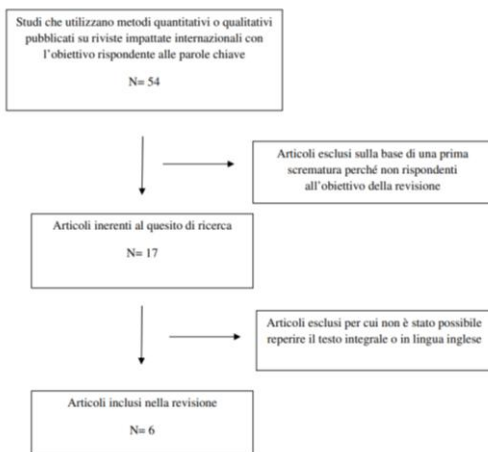
Materiali e Metodi

Per svolgere questa revisione sono stati estratti articoli scientifici dai seguenti database online:

- PubMed
- Web of Science

Al fine di rendere più fluida la comprensione del percorso di selezione del materiale selezionato si rimanda alla Flow Chart (Figura 3).

Figura 3 - Flow chart (diagramma di flusso) per la scelta della letteratura inerente al quesito di ricerca



IL grado di evidenza degli studi analizzati verrà espresso secondo i criteri dettati dalla classificazione dei livelli di evidenza mostrata in Figura 4.

Figura 4 – Livelli di evidenza cui si è fatto riferimento per la compilazione dell'ultima colonna della Tabella 1 d'estrazione. (Tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPH)

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Risultati

L'analisi degli articoli utilizzati per la revisione è sintetizzata nella Tabella 1.

La *Tabella 1* sintetizza alcune variabili delle pubblicazioni che sono state selezionate e utilizzate all'interno della revisione narrativa.

Tabella 1 - Analisi della letteratura inerente al quesito di ricerca

N	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Scopo	Materiali e metodi (campionamento e metodo raccolta dati)	Risultati (comprese le caratteristiche del campione)	Livello della prova
1	Elisabeth Lerchbaum et al., 2012	Revisione sistematica	Valutare gli studi che hanno evidenziato la relazione tra vitamina D e la fertilità in donne e uomini	Sistematica revisione della letteratura in Pubmed di pubblicazioni rilevanti in lingua inglese fino ad ottobre 2011	Il recettore della vitamina D (VDR) e gli enzimi metabolizzanti della vitamina D sono stati trovati nei tessuti riproduttivi di uomini e donne. Presentano evidenze che la vitamina D è coinvolta nella riproduzione femminile includendo IVF outcome e sindrome dell'ovaio policistico	III
2	Anindita Nandi et al., 2016	Revisione narrativa	Focalizzare il potenziale ruolo della vitamina D nella funzione riproduttiva maschile e femminile	Raccomandazioni	Studi randomizzati prospettici controllati sono necessari per raggiungere le conclusioni definitive riguardo il ruolo della supplementazione di vitamina D per la riproduzione maschile e femminile	III
3	Seyedeh Zahra Shahrokhi et al., 2015	Revisione narrativa	Valutare l'impatto della vitamina D sull'ormone anti-mulleriano, considerato un marker della riserva ovarica, e sulla steroidogenesi ovarica	Ricerca della letteratura su PubMed	Sono necessari studi randomizzati controllati per potere definire in maniera definitiva l'importanza della vitamina D nella dieta di giovani donne in età riproduttiva	III
4	Panagiotis Anagnostis et al., 2013	Revisione narrativa	Chiarire il ruolo della vitamina D nella riproduzione maschile e femminile	Ricerca su PubMed e Medline di pubblicazioni fino a 30 anni fa riguardo il ruolo della vitamina D nella riproduzione umana	Nelle donne lo stato di vitamina D è stato associato con gli outcome delle fertilizzazioni in vitro, PCOs ed endometriosi. La supplementazione di vitamina D risulta avere effetti benefici in donne con PCOs. Negli uomini lo stato della vitamina D è stato associato alla qualità del seme, alla conta, alla motilità e alla morfologia spermatozoica.	III
5	Mohamad Irani et al., 2014	Revisione sistematica	Riportare un aggiornamento o sul ruolo della vitamina D nella fisiologia ovarica con un focus sui geni coinvolti nella steroidogenesi, sviluppo follicolare e riserva ovarica.	Ricerca della letteratura su PubMed	Questa revisione sottolinea il bisogno di comprendere le azioni della vitamina D nella fisiologia ovarica e il bisogno di trials randomizzati per chiarire l'impatto della supplementazione di vitamina D su una iperstimolazione ovarica controllata/IVF outcome	III
6	E.L. Heyden et al., 2017	Revisione narrativa	Esplorare i recenti progressi nel comprendere la vitamina D e il ruolo che essa ha nella riproduzione umana	Ricerca della letteratura su PubMed	Vista l'importanza della vitamina D nella salute riproduttiva i clinici dovrebbero intervenire per prevenire carenza di vitamina D durante la gravidanza.	III

Discussione

Vitamina D e riproduzione femminile

Il sistema riproduttivo femminile, come quello maschile, è composto da organi regolatori centrali, l'ipotalamo e l'ipofisi, e da organi periferici, l'ovaio, l'utero e, durante la gravidanza, la placenta. L'espressione del VDR è stata rilevata in tutto il tratto riproduttivo femminile. I VDR espressi a livello ovarico, prevalentemente dalle cellule della granulosa, indicano un chiaro ruolo della vitamina D sulla steroidogenesi, stimolando la produzione di estrogeni e progesterone e potenziando l'effetto delle aromatasi il cui compito principale è quello della conversione di androgeni in estrogeni. In alcuni studi effettuati su topi con VDR null sono stati rilevati ipoplasia uterina e follicologenesi difettosa, oltre ad una ridotta attività dell'aromatasi e dell'espressione genica. Questi cambiamenti sono stati accompagnati da elevati livelli di LH e FSH nelle femmine così come nei maschi, suggerendo un difetto periferico piuttosto che centrale. L'attività dell'aromatasi in questi topi è aumentata al 60% e la funzione gonadica è migliorata attraverso l'integrazione di estradiolo e di calcio. Tuttavia, LH e FSH sono rimasti elevati indicando una persistente compromissione della funzione gonadica primaria. Questi studi in vitro hanno quindi dimostrato una modulazione diretta

da parte della vitamina D nella produzione di estradiolo, estrone e progesterone in cellule ovariche umane. (Anindita Nandi et al., 2016)

La vitamina D sembra anche avere una correlazione con l'ormone anti-mulleriano (AMH), importante marker di riserva ovarica. Sebbene l'AMH sia uno dei migliori marcatori per la riserva ovarica, la sua espressione e i suoi livelli sierici sono alterati da fattori ambientali, come la carenza di vitamina D e l'obesità. È stato dimostrato che la vitamina D in modelli animali svolge un ruolo nella disfunzione ovulatoria, probabilmente mediata dal gene AMH. L'AMH è una glicoproteina che appartiene alla famiglia dei fattori di crescita, prodotta dalle cellule della granulosa dei follicoli primari, preantrali e antrali nelle ovaie e poi secreta nel sangue. L'AMH inibisce la perdita del pool di ovociti inibendo il reclutamento di follicoli primordiali e rallentando la crescita che è seguita dall'atresia e dalla morte dei follicoli contenenti gli ovociti. Per questo motivo è stato osservato che la mutazione null del gene AMH causa un precoce esaurimento del pool di ovociti nell'ovaio del topo in studio. Malloy et al. hanno inoltre identificato un elemento funzionale di risposta alla vitamina D (VDRE) nella regione promotrice del gene AMH nella linea cellulare della prostata umana, dimostrando così un potenziale effetto diretto della vitamina D sull'espressione dell'AMH. Gli autori confermano che il calcitriolo up-regola l'espressione di AMH in questa linea cellulare. (Mohamad Irani et al., 2014)

In un modello di cellule della granulosa umane (CG), Merhi et al. hanno mostrato che le CG di piccoli follicoli (<14 mm) che presentano insufficiente 25(OH)D (25-idrossivitamina D3 o calcidiolo) follicolare (<30ng/mL) presentano un aumento di 2 volte dei livelli di AMHR-II (recettore di tipo II di AMH) rispetto a quelli con sufficienti livelli di 25(OH)D. Gli autori hanno dimostrato che il calcitriolo in vitro non solo diminuisce significativamente AMHR-II e i livelli di espressione del recettore FSH (FSHR) mRNA nelle CG di piccoli follicoli, ma riduceva anche l'effetto dell'AMH riducendo la localizzazione nucleare. Gli autori hanno concluso che il calcitriolo (forma attiva della vitamina D), inibendo l'espressione di AMHR-II, può contrastare l'effetto di AMH su CGs e promuovere la maturazione dei follicoli. (Giovanna Muscogiuri et al., 2017)

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

La PCOS è il più comune disordine endocrino femminile con una prevalenza del 5-10% nelle donne in età riproduttiva. La PCOS è caratterizzata da un aumento della secrezione ovarica e surrenale di androgeni, che porta alla comparsa di sintomi iperandrogenici come irsutismo, acne e/o alopecia, irregolarità mestruale e ovaie policistiche. (Elisabeth Lerchbaum et al., 2012)

Potrebbe esserci una relazione tra la carenza di vitamina D e il fenotipo della PCOS. In primo luogo, diversi studi hanno dimostrato che la carenza di vitamina D è più comune nelle donne con PCOS rispetto alle donne di controllo. In secondo luogo, la carenza di vitamina D potrebbe essere un fattore che contribuisce a insulino-resistenza, obesità e sindrome metabolica, che sono tutti comunemente osservati nella PCOS e associati alla disfunzione ovulatoria. È interessante notare che la vitamina D potrebbe migliorare l'irregolarità mestruale, lo sviluppo follicolare e il tasso di gravidanza nelle donne con PCOS.

I prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs advanced glycation end-products) sono i prodotti della modificazione non enzimatica di proteine, lipidi e acidi nucleici da parte del glucosio. Gli AGE sono molecole pro-infiammatorie che possono aver un ruolo nello sviluppo follicolare anormale legandosi al loro recettore cellulare. D'altra parte, il recettore solubile sRAGE circola e si lega agli AGEs come esca, prevenendo potenzialmente il loro effetto dannoso sulla salute follicolare. Merhi et al. hanno studiato 33 donne che si sono sottoposte al prelievo di ovociti per la FIVET e hanno scoperto che i livelli di sRAGE nel liquido follicolare erano positivamente correlati con la dose di gonadotropina necessaria per il ciclo, il numero di ovociti recuperati e i livelli di AMH. Questo studio ha suggerito che sRAGE del fluido follicolare potrebbe rappresentare una possibile misura della riserva ovarica. È stato dimostrato inoltre che gli AGE sono coinvolti nella patogenesi della PCOS e i loro livelli sierici sono elevati nelle donne con PCOS. Gli AGEs si accumulano nelle cellule della teca e della granulosa delle ovaie delle donne con PCOS. Questo accumulo può essere implicato nel peggioramento della crescita follicolare ovarica. Per questo motivo nello studio di Irani et al. in cui 16 donne carenti di vitamina D con PCOS sono state trattate con 1,25-diidrossivitamina D3 orale per 8 settimane, l'aumento nel siero di 25(OH)D è stato associato a: un aumento significativo dei livelli di sRAGE e una significativa diminuzione dei livelli anormalmente elevati di AMH che si osservano solitamente nella PCOS. L'aumento di sRAGE è solitamente benefico perché lega gli AGE circolanti e inibisce i loro effetti infiammatori deleteri. Un più basso livello sierico di AMH nella PCOS potrebbe potenzialmente migliorare il processo ovulatorio perché

diminuisce gli androgeni intrafollicolari e aumenta la sensibilità follicolare all'FSH. (Mohamad Iran et al, 2014)

L'integrazione di vitamina D può quindi diventare un potenziale coadiuvante terapeutico per la disfunzione ovulatoria e le alterazioni metaboliche osservate in donne con PCOS. Anche se i dati oggi sembrano essere promettenti, c'è un urgente bisogno di studi randomizzati controllati per analizzare e valutare ulteriormente l'effetto diretto della supplementazione orale di vitamina D a lungo termine sulla fisiologica ovarica in donne con PCOS.

Vitamina D e outcome della FIVET (fertilizzazione in vitro)

Alcuni dati recenti indicano che i tassi globali di infertilità sono aumentati nell'ultimo decennio. Studi che valutano se la vitamina D abbia un ruolo nel tasso di successo delle procedure di fecondazione in vitro hanno trovato risultati contrastanti.

In accordo con i risultati precedenti è emerso che la carenza di vitamina D è un fattore che influenza l'infertilità femminile. Tuttavia, sono stati riportati risultati diversi circa la relazione tra i livelli della vitamina D nel liquido follicolare e gli esiti della FIVET, in particolare in termini di tassi di gravidanza clinica. Ozkan et al., per la prima volta, hanno eseguito uno studio prospettico su 84 donne infertili che si sono sottoposte a FIVET, per determinare la relazione tra i livelli di 25(OH)D nel liquido follicolare con i risultati del ciclo FIVET. Hanno osservato che le donne che hanno ottenuto una gravidanza clinica avevano livelli di 25(OH)D significativamente più alti nel liquido follicolare rispetto alle donne che avevano avuto un esito negativo dalla FIVET.

Annifandis et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 101 donne dove la qualità degli embrioni recuperati non era significativamente migliore nel gruppo con alti livelli di vitamina D. In uno studio su 82 donne iraniane infertili, gli autori non sono riusciti a dimostrare un'associazione significativa tra i livelli di 25(OH)D del fluido follicolare e l'esito della FIVET. Invece è interessante notare che Rudick et al. hanno osservato che la relazione tra la vitamina D e il successo della FIVET era sotto l'influenza dell'etnia della paziente. Lo stato della vitamina D ha mostrato un'associazione positiva con la FIVET tra i pazienti bianchi non ispanici, ma non tra gli asiatici. Non hanno trovato alcuna associazione tra la vitamina D e i parametri di stimolazione ovarica o con la qualità degli embrioni; l'effetto della vitamina D è probabilmente mediato dall'endometrio. (Seyedeh Zahra Shahrokhi et al., 2016)

Outcome gravidanza

Gli studi sul potenziale ruolo della vitamina D negli esiti della gravidanza hanno mostrato una correlazione tra la carenza di vitamina D e gli esiti negativi della gravidanza, come il diabete gestazionale, preeclampsia, parto pretermine e basso peso alla nascita. Una recente meta-analisi della letteratura rivedendo 3357 studi ha mostrato un aumento dell'odds ratio (OR) per il diabete gestazionale, preeclampsia e basso peso alla nascita.

L'importanza della vitamina D in gravidanza può in parte derivare dalla sua funzione nella decidua uterina. Il tessuto deciduale è formato dall'endometrio materno con l'invasione dei trofoblasti di origine fetale. Le strette interazioni tra cellule facilitano le prime fasi dello scambio feto-materno di nutrienti e rifiuti. La decidua è anche fonte di prodotti secretori come ormoni e fattori di crescita. È stata evidenziata anche la produzione di 1,25(OH)2D3 sia nel tessuto materno che nel tessuto fetale, oltre all'espressione del VDR nella decidua e nella placenta.

Il 40% della popolazione stromale della decidua è composta da leucociti: natural killer uterino (uNK), macrofagi, linfociti T CD4+ e CD8+ e cellule presentanti l'antigene (APC). Gli studi hanno suggerito un ruolo immunomodulatore per la vitamina D nella placenta, essa è stata infatti correlata con l'induzione della catelicidina dei monociti.

Al momento dell'impianto c'è una prominenza di cellule uNK; è stato dimostrato che il numero di cellule uNK è alterato nei casi di preeclampsia. Nel sangue periferico 1,25(OH)2D3 inibisce l'attivazione delle NK con diminuzione della produzione di citochine ed aumento dei peptidi antimicrobici.

Per quanto riguarda invece l'immunità umorale, anch'essa presente nell'interfaccia materno-fetale, il VDR è stato rilevato sulle cellule deciduali che aumenta con la proliferazione delle stesse. La vitamina D sembra promuovere il passaggio dal profilo di citochine Th1 a Th2 spostando così la funzione immunitaria materna verso la tolleranza per accettare il feto. (Anindita Nandi et al., 2016)

Vitamina D e riproduzione maschile

Studi di associazione hanno suggerito un legame tra vitamina D e diminuzione dei livelli di androgeni e subfertilità sia in studi animali maschi che su esseri umani.

Anche nell'apparato riproduttivo maschile è presente una vasta espressione di VDR: nelle cellule del Sertoli, nelle cellule germinali, negli spermatozoi (in particolare nella regione acrosomiale e del collo) e nell'epitelio che riveste il tratto riproduttivo maschile. Inoltre, bisogna aggiungere che le cellule somatiche e germinali testicolari sono in grado di sintetizzare e degradare localmente la vitamina D, permettendo alla stessa di svolgere un'azione autocrina e paracrina e suggerendo un ruolo regolatore di quest'ultima a livello testicolare che si riflette sulla fertilità maschile.

Il calcitriolo (forma attiva di vitamina D) agisce anche nel maschio potenziando l'azione delle aromatasi che permettono il mantenimento di livelli soddisfacenti di estradiolo. Un'ulteriore azione diretta della vitamina D risulta essere sulla motilità degli spermatozoi, probabilmente tramite l'aumento delle concentrazioni di calcio intracellulare, così come sulla loro attività acrosomiale.

L'esecuzione di diversi esperimenti su topi ha mostrato come il silenziamento genico dell'1- α -idrossilasi si associ a diverse anomalie istologiche testicolari, diminuzione della conta e della motilità spermatica fino all'induzione di ipogonadismo ipergonadotropo. Attraverso la correzione dei valori di calcitriolo si è osservato un netto miglioramento della funzione testicolare. (Eugenia Puglisi et al., 2021)

In uno studio trasversale che ha valutato uomini sani nella popolazione generale, la carenza di vitamina D era correlata ad una ridotta motilità degli spermatozoi e ad una ridotta percentuale di morfologia normale. La somministrazione di 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ha dimostrato di aumentare la motilità dello sperma e l'attività dell'acrosina suggerendo la sua importanza nello sviluppo della capacità di fecondazione.

Tuttavia, rimane ancora in discussione se la vitamina D eserciti un ruolo diretto sulla fertilità maschile oppure un ruolo indiretto. Un esperimento fatto con topi carenti di vitamina D ha mostrato che la fertilità è migliorata con la supplementazione di vitamina D. Tuttavia, la fertilità in questi topi è stata anche ripristinata con una dieta ad alto contenuto di calcio, nonostante la persistente carenza di vitamina D. (Anindita Nandi et al., 2016)

Conclusioni e implicazioni per la pratica

Esiste una vasta letteratura che sostiene il ruolo della vitamina D nella riproduzione femminile e maschile. Anche se l'espressione del VDR è stata confermata in entrambi gli organi centrali e periferici della riproduzione, la maggior parte degli studi indica un ruolo prevalente nella modulazione della funzione gonadica (organi periferici). L'effetto finale della vitamina D può essere diretto o indiretto attraverso diversi effetti sui modelli di espressione genica. Il problema dell'interpretazione degli studi presentati sopra è che potrebbe esserci un potenziale fattore confondente nella relazione tra vitamina D e riproduzione. In definitiva, non è chiaro se la stessa vitamina D influisce sulla funzione gonadica o se sono i fattori associati, come l'ipocalcemia, la resistenza all'insulina e l'alterazione dei livelli di estrogeni a giocare un ruolo più diretto sulla riproduzione. Per questo motivo sono sicuramente necessari studi randomizzati controllati di alta qualità per poter raggiungere delle conclusioni definitive riguardo al ruolo che la vitamina D potrebbe avere come nuovo approccio terapeutico nel trattamento dell'infertilità e di disturbi endocrini. Questi ipotetici studi futuri dovrebbero valutare la possibile influenza di elementi nutrizionali, come appunto la vitamina D, sulla riserva ovarica e come questi elementi possano influenzare il processo di invecchiamento ovarico, con l'obiettivo di aumentare la concezione naturale in donne con questo tipo di problema e andare così a ridurre la necessità di FIVET o comunque ridurre il numero di cicli FIVET necessario per paziente. Per quanto riguarda, invece, la riproduzione maschile, considerando il fatto che la qualità dello sperma sta diminuendo e l'infertilità è un problema che interessa circa il 10-15% delle coppie, questa revisione narrativa porta alla conclusione che nei casi di infertilità drastici l'integrazione di vitamina D non è in grado di portare a miglioramenti significativi; tuttavia, la supplementazione di vitamina D è un sicuro ed economico trattamento che potrebbe avere alcuni effetti benefici sulla riproduzione umana, ma l'impatto di questa supplementazione sui livelli androgeni maschili merita sicuramente un'ulteriore indagine nei casi di infertilità.

Bibliografia

- Anindita Nandi, Nandita Sinha, Erwyn Ong, Halis Sonmez e Leonid Poretsky, Is there a role for vitamin D in Human reproduction, *Horm Mol Biol Clin Invest* 2016; 25(1):15-28, DOI 10.1515/hmbci-2015-0051
- E.L. Heyden, S.J. Wimalawansa, Vitamin D: effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being, ottobre 2017, *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.12.011>
- Elisabeth Lerchbaum e Barbara Obermayer-Pietsch, Vitamin D and fertility: a systematic review, *European Journal of Endocrinology* (2012) 166 765-778, DOI: 10.1530/EJE-11-0984
- Eugenia Puglisi, Gatiyc Fertility Center, Gioia Tauro, La correlazione tra vitamina D e fertilità, parere degli esperti 2021, Fondazione Merck Serono
- Mohamad Irani, M.D., e Zaher Merhi M.D. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review, *Fertil Steril* 2014; 102_460-8 by American Society for Reproductive Medicine
- Panagiotis Anagnostis, Spyridon Karras, Dimitrios G. Goulis, Vitamin D in human reproduction: a narrative review, *The international journal of clinical practice*, March 2013, 67, 3, 225-235, doi: 10.1111/ijcp.12031
- Seyedeh Zahra Shahrokhi, Firouzeh Ghaffari, Faranak Kazerouni, Role of vitamin D in female reproduction, 2016 Elsevier B.V., *Clinica Chimica Acta*, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.12.040>



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
June 2022, 01: N. 6

Animal Assisted Interventions (AAI) in the antepartum and postpartum phases

Animal Assisted Interventions (AAI) in ostetricia

Aurora Grittini^a, Paola Agnese Mauri^{a,b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Introduction: Animal Assisted Interventions (AAI) have been progressively used as an integrated asset for the clinical management of pain and anxiety for several health conditions. While for pediatric, oncologic and other hospitalized patients, AAI has proven to be effective in the reduction of the frequency and occurrence of stress conditions and syndromes, in the obstetrical/gynecological setting has been researched and tested with less frequency and resources. A Literature Review is presented to digress the most solid evidence on the use of AAI in the antepartum and postpartum phase. Similarly, a Narrative Review is discussed to introduce the evidence on the positive outcomes of AAI observed in other clinical settings.

Method: pubmed, Scopus, MEDLINE, Google Scholar were the main databases used for the search. Observational, Randomized, Crossover studies as well as Editorials and Congress presentation were considered for the Literature and Narrative Review respectively.

Results: In the studies included in this Literature Review, AAI have proven to demonstrate a positive effect in reducing the overall impact of stress and anxiety of women during antepartum hospitalization. No evidence emerged of a significant improvement in the management of anxiety and stress related syndromes in the postpartum period.

Conclusions: AAI have been progressively used in the management of pain and distress for hospitalized patients, achieving effective results in different medical settings. In the management of women undergoing antepartum or postpartum hospitalization, more studies need to be conducted to confirm the initial and promising findings observed amongst the obstetrical setting.

Keywords

Animal Assisted Interventions (AAI); Antepartum phase; Postpartum phase

Introduzione

Animal Assisted Interventions (AAI) è una definizione generale utilizzata per considerare sia la Terapia Assistita dagli Animali (AAT) che le Attività Assistite dagli Animali (AAA) (McCullough et al., 2017).

Le AAT sono definite da Niemer et al 2007, in una metanalisi completata per indagare la loro efficacia attraverso diverse aree cliniche, come "l'inclusione deliberata di un animale in un piano di trattamento". Inoltre, l'AAT rappresenta un trattamento economico, innovativo e complementare in grado, se inserita nella routine giornaliera del paziente, di fornire benefici terapeutici.

Diversamente, AAA è un termine che si riferisce a una gamma più ampia di interventi e applicazioni cliniche, in cui le attività non sono formalmente programmate e il progresso del paziente non è spesso documentato o quantificato da un questionario finale o da un esame psicologico (Reed et al., 2012).

Per questi motivi, tra le AAI, le AAT sono state maggiormente sperimentate da ospedali, centri di ricerca e unità ostetriche, da sole o congiuntamente ad interventi psicologici, per intervenire sullo stress dei pazienti durante il loro ricovero. L'AAT ha chiaramente dimostrato di essere efficace in termini di gestione dello stress tra i pazienti psichiatrici (Barker et al., 1998), pediatrici e oncologici (Urbansky et al., 2012). Al contrario, sono state prodotte meno prove dell'impatto dell'AAI nella riduzione dello stress e dell'ansia nelle donne prima e dopo il parto.

Tra le condizioni ostetriche avverse potenzialmente in aumento nel periodo antepartum, la gravidanza ad alto rischio è una delle più pericolose sia in termini di esiti clinici che psicologici per le donne. Una gravidanza ad alto rischio è definita come la condizione in cui la madre, il feto o il neonato sono a maggior rischio di morte, disabilità o malattia (James et al., 2010).

Nelle gravidanze ad alto rischio ipertensione gestazionale, preeclampsia, diabete gestazionale sono tra le principali patologie materne (Bateman et al., 2013) mentre in termini di aumento del rischio di parto pretermine, il blocco della crescita fetale o la rottura pretermine delle membrane sono due degli eventi avversi più diffusi (Queenan et al., 2012).

Inoltre, è stato dimostrato che le condizioni ad alto rischio e il ricovero in ospedale intensificano la comune ansia correlata alla gravidanza (Littleton et al., 2007). L'AAI ha dimostrato di ridurre lo stress e l'ansia in una metanalisi completata da Stensland et al. In questa metanalisi, 13 su 18 studi che hanno raccolto dati sui cambiamenti del livello di stress dal pre al post-test, hanno riportato una riduzione dello stress quantitativamente significativa, da 0,20 a 3,33 punti su una scala di valutazione numerica a 10 punti. Oltre al suo esito positivo nel ridurre lo stress delle donne durante la gravidanza, nella fase postpartum, l'AAI ha dimostrato di avere un ruolo positivo anche nella gestione delle risposte biocomportamentali e della salute mentale durante il periodo perinatale, come illustrato in una recente review completata da McDonald's. et al.

Per questi motivi una Revisione della Letteratura che includa tutta l'applicazione studiata dell'AAI nelle procedure di gestione dello stress sulle donne durante la gravidanza, rappresenta una buona indagine preliminare sull'uso integrato di questi interventi nell'attività ordinaria di ostetricia o di ginecologia preposta al ricovero ante e post parto.

La Revisione Narrativa è invece finalizzata a rilevare le evidenze esistenti sul ruolo dell'AAI nella riduzione dello stress in altri contesti sanitari piuttosto che in quello ostetrico/ginecologico e sarà oggetto di una digressione solo nel capitolo di discussione

Materiali e Metodi

Per la Revisione della Letteratura è stata condotta un'indagine sulle applicazioni e gli studi sull'uso dell'AAI in ambito ostetrico/ginecologico. Sono stati inclusi nella ricerca anche studi condotti tra unità di assistenza infermieristica e centri ostetrici, nonché studi multicentrici. Inoltre, sono stati compresi studi che includevano il mantenimento degli animali domestici durante le fasi antepartum e postpartum.

I principali database utilizzati per la ricerca sono stati PubMed, Scopus, MEDLINE, Google Scholar.

Keywords: pet-therapy & pregnancy - AAI - companion-animal.

Sono stati inclusi studi osservazionali, randomizzati, crossover, serie di casi e studi, anche se già riportati in revisioni sistematiche, meta-analisi, editoriali, articoli già pubblicati inclusi in riviste o pubblicazioni accademiche.

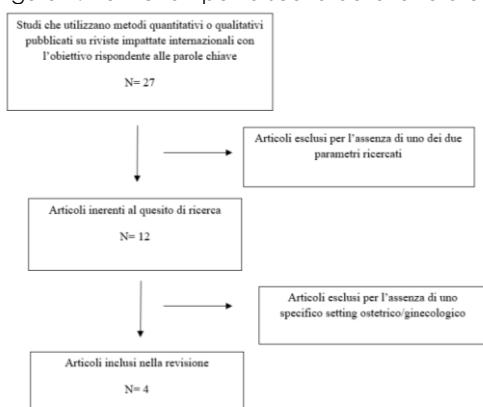
Ogni articolo o pubblicazione è stato classificato mediante la classificazione del Livello di Evidenza, facendo riferimento alla Agency For Healthcare Research and Quality (AHCPR), come riportato in figura 1.

Figura N. 1 – tabella tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR – per attribuire livello della prova e grado di raccomandazione agli studi estratti

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	1a	A	forte
almeno un RCT	1b		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	2a	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	2b		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	3		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	4	C	debole

Su 26 studi originariamente recuperati, 15 sono stati esclusi per l'assenza di uno dei due parametri indagati, mentre altri 7 sono stati ulteriormente esclusi per l'assenza di uno specifico setting ostetrico/ginecologico. Quattro studi sono stati inclusi nella revisione finale della letteratura (figura N.2) Per la Narrative Review, invece, sono stati inclusi tutti gli studi che discutono dell'uso dell'AAI in ambito ospedaliero.

Figura 2. Flow chart per la scelta della letteratura inerente al quesito di ricerca.



Risultati

La revisione della letteratura condotta ha estratto 4 articoli i quali verranno analizzati nelle caratteristiche di autore e anno di pubblicazione, contesto, disegno dello studio, risultati e livello della prova così come riportato in Tabella 1 di estrazione.

Tabella 1- tabella d'estrazione degli studi selezionati

N	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Risultati	numerosità caratteristiche campione e del	Livello della prova
1	Lynch 2014	Pilot study	L'AAI riduce i sintomi di ansia e depressione nelle donne gravide ospedalizzate	24 antepartum	1a
2	Fleischman 2019	Comparative study	Differenza significativa nel punteggio dell'APTQ prima e dopo l'AAT	65 antepartum	2b
3	Klemm 2010	Comparative study	Diminuzione della noia e dell'ansia per le donne ospedalizzate a letto nelle gravidanze ad alto rischio	43 antepartum	2b
4	Temesi 2020	Case series	L'AAI riduce i sintomi di depressione nelle purpere	715 postpartum	3b

Su 4 studi considerati nella revisione, il 75% sono stati condotti osservando l'utilizzo delle AAI nel periodo prima del parto, mentre il 25% hanno investigato l'efficacia nel postpartum.

All'incirca 847 donne sono state incluse. Nonostante la maggioranza degli studi sono focalizzati sull'applicazione dell'AAI nel periodo dell'antepartum, l'81.4% del campione totale di donne riguarda l'osservazione nel post-partum.

Le donne incluse avevano un'età compresa tra i 18 e i 35 anni, quindi una media complessiva di $27.45 M \pm 5.15 SD$ anni. C'è una maggiore prevalenza di studi comparativi (50%) rispetto agli studi piloti (25%) e i casi serie (25%). Più del 90% delle donne erano alla prima esperienza di AAI in ambito ospedaliero.

Nello studio pilota condotto da Lynch et al., il punteggio per i sintomi depressivi è migliorato in modo significativo dal preAAI test (10.1 ± 6.3) comparato con il post AAI (6.3 ± 5.9) (P 0.0001). In modo simile, anche nel punteggio dello stato d'ansia è stato riscontrato un miglioramento dal preAAI test (44.8 ± 11.7) comparato con il postAAI test (34.5 ± 10.5).

Anche i risultati emersi dallo studio condotto da Fleischman et al. hanno confermato l'efficacia, attraverso una comparazione diretta di un Antepartum Pet Therapy Questionnaire (APTQ) compilato prima e dopo l'AAI. Nell'APTQ, che è composto da una scala likert a 5 punti, con risposte che vanno da 1 = Non del tutto a 5 = Estremamente su 23 emozioni legate a stress e ansia, c'erano significative differenze nei punteggi medi totali da pre-intervento ($2,71 M \pm 0,82 DS$) a immediato post-intervento ($1,56 M \pm 0,58 SD$).

Nello studio condotto da Klemm et al., 43 donne ricoverate in ospedale con indicazione di riposo assoluto sono state assegnate tramite lancio di moneta a essere trattate con l'AAI oppure con le cure di routine (no AAI). Tramite una scala di propensione alla noia e all'ansia (per misurare la probabilità a

essere annoiati o ansiosi durante un ricovero di almeno 3 giorni consecutivi) si è osservato che: L'AAI ha ridotto la noia e l'ansia nelle donne prima del parto ricoverate in ospedale per il riposo a letto.

L'ultimo studio incluso nella revisione condotto da Temesi et al, è invece focalizzato a misurare l'efficacia dell'AAI durante la fase post-partum, mettendo in relazione il suo effetto con la successiva presenza o assenza di sintomi depressivi postpartum (PPDS) sulla madre e sulla sua percezione della maternità in questo specifico periodo. In questo caso indicano i loro risultati quello tra le donne che percepiscono la maternità come un ruolo gravoso, considerato il possesso di animali da compagnia come approccio AAI postpartum alla gestione della depressione, è associato a una maggiore probabilità di aver avuto PPDS.

Discussione

I risultati sopra riportati rilevano esiti dalle prime applicazioni di AAI in un sottoinsieme ostetrico o ginecologico.

Il numero ridotto di studi clinici e risultati è stata la limitazione più significativa a questa revisione della letteratura. Anche se risultati positivi dell'uso dell'AAI nella gestione dello stress e dell'ansia dei pazienti ospedalizzati sono stati riscontrati da studi osservazionali e randomizzati condotti in diversi contesti medici (che saranno successivamente trattati in questo capitolo), studi che indagano gli stessi esiti durante l'antepartum e le fasi postpartum sono state principalmente caratterizzate da un livello gerarchico di evidenza inferiore e da scarsi disegni di studio.

Tutti, tranne uno, erano studi retrospettivi caratterizzati da una piccola dimensione del campione o da una selezione o da pregiudizi volontari come quello condotto da Lynch et al., il che significa che i partecipanti a questo studio si sono auto-eletti per ricevere un AAI durante il periodo antepartum. Tuttavia, tutti gli studi antepartum hanno dimostrato chiaramente un effetto positivo dell'AAI nella gestione dell'ansia e dello stress, se questo viene integrato durante il ricovero delle donne prima del parto.

Le prove più solide, fornite dagli studi randomizzati controllati (RCT) esistenti e dalla meta-analisi prodotta sull'impatto dell'AAI nella gestione dello stress in condizioni cliniche diverse dalla gravidanza, sono state caratterizzate da una mancanza di eterogeneità tra gli studi. Tuttavia, la Revisione Narrativa condotta sull'effettivo significato dell'applicazione dell'AAI consente di

confermare i risultati della Revisione della Letteratura, con un livello di evidenza più significativo a supporto del suo potenziale utilizzo in ambito ostetrico.

Nella meta-analisi condotta da Kamioka et al. L'AAI ha chiaramente dimostrato di essere un trattamento efficace per i disturbi mentali e comportamentali come la depressione, tra i pazienti geriatrici, psicologici, cardiologici. Allo stesso modo la meta-analisi completata da Stensland et al, basata su 24 studi e 1590 partecipanti, ha mostrato che, nonostante l'AAI possa essere caratterizzata da frequenza, durata e formato differenti, il loro effetto benefico nella riduzione percentuale delle condizioni dello stress per i pazienti ospedalizzati potrebbe essere stimato tra il 2 e il 33%, secondo una scala di numerazione a 10 punti. Pertanto, anche in presenza di un'ampia variabilità nell'effetto di riduzione dello stress dell'AAI sui pazienti ospedalizzati stimato nella loro analisi, tali interventi hanno chiaramente dimostrato di avere un impatto positivo su diversi scenari clinici di gestione dell'ansia. Waite e colleghi, in una meta-analisi sul ruolo dell'AAI nel prendere di mira l'ansia da dolore e il disagio in diversi contesti medici, hanno confrontato un totale di 17 gruppi di pazienti trattati rispettivamente con AAI e senza AAI. Dai loro risultati è emerso che l'AAI può essere un intervento efficace che può contribuire a determinare grandi cambiamenti nella gestione dello stress e dell'ansia per i pazienti ospedalizzati.

Conclusioni e implicazioni per la pratica clinica

La ricerca scientifica relativa all'utilizzo dell'AAI per il controllo e la riduzione dello stress nel ricovero antepartum e postpartum o nell'assistenza domiciliare per le donne, è caratterizzata da pochi ma promettenti risultati. Sfortunatamente, la debole solidità data a sostegno di tali risultati (dal disegno dello studio o dai metodi utilizzati per studiare il potenziale utilizzo dell'AAI come opzione standard di gestione dello stress) suggerisce la necessità di ulteriori e più rigorose ricerche.

Alcune di queste prove sono già state studiate e confermate in altri contesti medici come gerontologia, cardiologia, riabilitazione e unità ospedaliere psichiatriche. Dovrebbero, quindi, essere promossi studi randomizzati controllati e studi osservazionali per stimare con precisione l'effetto e il potenziale impatto dell'AAI nella gestione dello stress nelle donne ricoverate in ospedale prima o dopo il parto.

Bibliografia

- Bateman, Brian T., et al. "Development of a comorbidity index for use in obstetric patients." *Obstetrics and gynecology* 122.5 (2013).
- Barker, Sandra B., and Kathryn S. Dawson. "The effects of animal-assisted therapy on anxiety ratings of hospitalized psychiatric patients." *Psychiatric services* 49.6 (1998): 797-801.
- Fleischman, Ellen, and Joanna Hunt. "The Positive Impact of Animal-Assisted Therapy on Stress and Anxiety Among Antepartum Patients." *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* 48.3 (2019): S140-S141.
- James, David K., et al. *High risk pregnancy e-book: management options-expert consult*. Elsevier Health Sciences, 2010.
- Kamioka, Hiroharu, et al. "Effectiveness of animal-assisted therapy: A systematic review of randomized controlled trials." *Complementary therapies in medicine* 22.2 (2014): 371-390.
- Klemm, Paula, et al. "Unleashing animal-assisted therapy." *Nursing* 2020 40.10 (2010): 12-13.
- Kralik, Debbie, Kate Visentin, and Antonia Van Loon. "Transition: a literature review." *Journal of advanced nursing* 55.3 (2006): 320-329.
- Littleton, Heather L., Carmen Radecki Breitkopf, and Abbey B. Berenson. "Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a metaanalysis." *American journal of obstetrics and gynecology* 196.5 (2007): 424-432.
- Lynch, Christian E., et al. "Pet therapy program for antepartum high-risk pregnancies: a pilot study." *Journal of Perinatology* 34.11 (2014): 816-818.
- McCullough, Amy, et al. "Measuring the effects of an animal-assisted intervention for pediatric oncology patients and their parents: A multisite randomized controlled trial." *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 35.3 (2018): 159-177.
- McDonald, Shelby E., et al. "Human-animal interaction and perinatal mental health: a narrative review of selected literature and call for research." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18.19 (2021): 10114.
- Nimer, Janelle, and Brad Lundahl. "Animal-assisted therapy: A meta-analysis." *Anthrozoös* 20.3 (2007): 225-238.
- Queenan, Catherine Y., and Charles J. Lockwood. *Management of high-risk pregnancy*. Ed. John T. Queenan. Blackwell Science, 1999.
- Reed, Reiley, Lilian Ferrer, and Natalia Villegas. "Natural healers: a review of animal assisted therapy and activities as complementary treatment for chronic conditions." *Revista latinoamericana de enfermagem* 20 (2012): 612-618.
- Stensland, Meredith L., and Don D. McGeary. "Use of animal-assisted interventions in relieving pain in healthcare settings: A systematic review." *Complementary Therapies in Clinical Practice* 46 (2022): 101519.
- Temesi, Andrea, Nóra Bunford, and Ádám Miklósi. "Associations among attitudes towards motherhood, pet-keeping, and postpartum depression symptoms." *Biologia Futura* 71.1 (2020): 153-164.
- Urbanski, Beth L., and Mark Lazenby. "Distress among hospitalized pediatric cancer patients modified by pet-therapy intervention to improve quality of life." *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 29.5 (2012): 272-282.
- Waite, Tabitha C., Lindsay Hamilton, and William O'Brien. "A meta-analysis of Animal Assisted Interventions targeting pain, anxiety and distress in medical settings." *Complementary therapies in clinical practice* 33 (2018): 49-55.



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
June 2022, 01: N. 6

Microbiota and gestational diabetes *Microbiota e diabete gestazionale*

Hammami Islem^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy
^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Background: Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is defined as an impaired glycemic tolerance diagnosed during pregnancy, it is associated with phenotypic metabolic disorders (such as obesity, low-grade inflammation, and insulin resistance) and it represents one of the most common pregnancy complications. The alarming recurrence of such condition leads to a worsening socioeconomic global situation and to justify the need to research new therapeutic strategies. The term “gut microbiota” refers to a group of microorganism that colonizes the gastrointestinal tract and maintains metabolic, immune and glycemic homeostasis; a growing number of evidence seems to associate gut microbiota dysbiosis during pregnancy with GDM.

Purpose of investigation: Review pregnancy associated diabetogenically modifications of gut microbiota and their implication in the physiopathology of GDM.

Methods: This review is based on literature articles found through research on PubMed database using as keywords “gut microbiota”, “gestational diabetes”, “third trimester”, “gut dysbiosis” . A total of 161 articles published between 2018 and April 2022 resulted from this research, 10 of them have been taken into reading.

Results: Though gut microbiota has a very important influence on host energetic metabolism and its homeostasis, and a condition of dysbiosis is usually harmful to the host, the overall outcome of these changes in gut microbiota numerosity and diversity depends on the individual pregnancy status. Moreover, an altered gut microbiota that leads to a state of disease outside of pregnancy, promotes beneficial metabolic and immunological changes to the feto-maternal compartment.

Conclusions and implications for practice: The vital role of gut microbiota in maintaining host health demonstrate its implication in GDM pathogenesis. The observation of some of its functions and its diversity can also demonstrate its association with GDM and open new prospects on future studies and opportunities of prevention and control of therapeutic strategies of such disease.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus (GDM); Pregnancy; gut microbiota, gestational diabetes

Introduzione

Durante una gravidanza fisiologica l'organismo va incontro ad una serie di cambiamenti ormonali, immunologici e metabolici, che portano ad un iniziale aumento del grasso corporeo e una successiva diminuzione della sensibilità all'insulina. Tali modifiche sono risposte fisiologiche rispetto ad una gravidanza normale che però, al di fuori della stessa, risulterebbero essere patologiche; l'aumento dell'adiposità e la diminuzione della sensibilità all'insulina sostengono la crescita fetale e la lattazione nel postpartum.

Molti degli ormoni diabetogeni di derivazione placentare hanno il loro massimo picco durante il terzo trimestre, tutto ciò si traduce in uno stato di insulino resistenza fisiologico che permane fino all'espletamento del parto.

Nella gravidanza fisiologica un concomitante aumento della secrezione insulinica permette il mantenimento dell'omeostasi glicemica, nel momento in cui avviene un fallimento di tale meccanismo e l'organismo non è più in grado di mantenere il controllo glicemico, si riscontra l'iperglicemia materna e il diabete gestazionale mellito. (Patricia Medici Dualib et al., 2021).

Il diabete gestazionale mellito (GDM) è una complicazione estremamente ricorrente della gravidanza, ha una prevalenza del 31% nei paesi Europei e definisce un aumentato rischio materno di comorbidità gravidica quali preeclampsia, infezioni postpartum, parto pretermine, distocia di spalla, sindrome metabolica e malattie cardiovascolari. Influisce inoltre sulla salute del neonato che si rivede in un aumentato rischio di sviluppare un peso maggiore rispetto all'età gestazionale, malformazioni fetali, fetopatia diabetica e iperinsulinemia neonatale (Lingling Huang et al., 2021).

La superficie mucosa e il lume dell'apparato gastrointestinale, respiratorio, riproduttivo ed urinario è colonizzata da colonie di microbi commensali chiamati "microbiota", tra questi habitat microbiologici, il tratto gastrointestinale, in particolare il tratto distale del colon, è popolato da un microbiota ricco in diversità biologica chiamato "microbiota intestinale". Le interazioni tra le cellule dell'ospite e il microbiota intestinale conseguono nella formazione del metabolismo e della risposta immune dell'ospite. Ne consegue che popolazioni sbilanciate o disbiosi intestinale possano essere correlate direttamente a infiammazione, adiposità e ad insulino resistenza nelle fasi tardive della gravidanza (Lingling Huang et al., 2021).

Diversi studi sul microbiota intestinale riconoscono della particolare azione del microbioma in gravidanza. Non è ancora chiaro l'effetto della gravidanza sull'aumento della permeabilità intestinale, nonostante si pensi che gli ormoni coinvolti inducano un cambiamento a livello delle proteine di giunzione cellulare a livello della mucosa intestinale, ma tali modificazioni possono influenzare l'approvvigionamento di nutrienti al feto e, di conseguenza, influenzare la struttura e la funzione della microflora intestinale (Patricia Medici Dualib et al., 2021). In particolare, le alterazioni del rapporto di alcune classi microbiologiche, dei batteri produttori di acidi grassi a corta catena (SCFAs), dei gram-negativi produttori di lipopolisaccaridi e dei batteri con proprietà probiotiche hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo del GDM (Lingling Huang et al., 2021).

Materiali e Metodi

Per la stesura della revisione è stata effettuata una ricerca della letteratura sull'argomento scelto nel database PubMed utilizzando come filtri di ricerca articoli, review, trial clinici e meta-analisi pubblicati dal 2017 fino ad aprile 2022 riguardanti le modifiche del microbiota intestinale nel terzo trimestre di gravidanza e la sua correlazione allo sviluppo del diabete gestazionale.

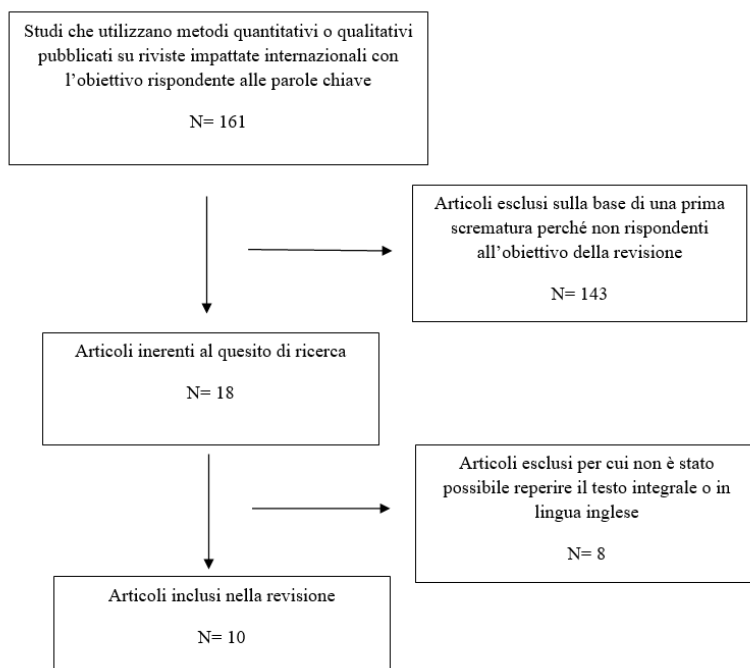
Sono state utilizzate le parole chiave "gut microbiota", "gestational diabetes", "third trimester", "gut dysbiosis" con le quali si sono formulate le seguenti stringhe:

- "Gut microbiota" AND "gestational diabetes".
- "Gut microbiota" AND "third trimester".
- "Gut dysbiosis" AND "gestational diabetes" .

Dalle stringhe di ricerca sono risultati un totale di 161 articoli da cui sono stati esclusi:

- Articoli duplicati;
- Articoli di cui non è stato possibile ottenere il testo integrale;
- Articoli non pubblicati in lingua inglese;
- Articoli non inerenti al quesito di ricerca.

Figura 1 – Flow chart della ricerca



Risultati

L'analisi degli articoli inclusi nella revisione è riportata nella tabella 1 di estrazione.

Tabella 1 di estrazione: analisi della letteratura inerente al quesito di ricerca

N progressivo articoli analizzati	Autore e anno di pubblicazione - Contesto	Disegno dello studio	Scopo	Materiali e metodi	Risultati
1. Microbiome in normal and pathological pregnancies	Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Torloni MR, Daher S. [Am J Reprod Immunol, 2018]	Revisione della letteratura	Riassumere le scoperte più recenti riguardo i cambiamenti che avvengono durante la gravidanza nella composizione del microbioma vaginale ed intestinale e la loro associazione con fattori metabolici, ormonali ed immunologici.	Revisione della letteratura condotta utilizzando come keywords "intestinal tract"; "microbiome"; "next generation sequencing"; "placenta"; "pregnancy"; "vaginal tract".	Si è riscontrata una minore diversità del microbiota, un aumento in Firmicutes e Proteobacteria Phyla, una diminuzione di batteri eubiotici nel microbiota intestinale e Lactobacillus nel microbiota vaginale sono associate ad anomalie della gravidanza.
2. Diabetogenically beneficial gut microbiota alterations in third trimester of pregnancy	Emmanuel Amabebe and Dilly O Anumba [Department of Oncology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK, 2020]	Revisione della letteratura	Analizzare le interazioni ospite-microbiota del tratto gastrointestinale di donne nel terzo trimestre di gravidanza che portano a modifiche diabetogene del metabolismo	Revisione della letteratura condotta utilizzando come keywords "pregnancy"; "gut"; "microbiota"; "diabetes"; "metabolic syndrome"; "inflammation".	Nonostante il microbiota influenzi il metabolismo energetico e l'omeostasi dell'ospite, e la disbiosi è spesso dannosa, l'out come generale dei cambiamenti nella struttura e nella composizione variano in base allo stato gravidico individuale.
3. Gut and reproductive tract microbiota adaptation during pregnancy: new insights for pregnancy-related complications and therapy	De Siena, M.; Laterza, L.; Matteo, M.V.; Mignini, I.; Schepis, T.; Rizzatti, G.; Ianiro, G.; Rinninella, E.; Cintoni, M.; Gasbarrini [Microorganisms 2021]	Revisione della letteratura	Analizzare come il microbiota materno uterino, vaginale e intestinale ha effetto sulla salute fetale nel periodo gestazionale.	Revisione della letteratura condotta utilizzando come keywords "microbiota"; "pregnancy"; "vaginal microbiota"; "endometrial microbiota"; "placental microbiota"; "preterm birth"; "gestational diabetes mellitus"; "pre-eclampsia".	A livello della letteratura i risultati sono ancora contrastanti ma l'eventuale conferma della presenza di un microbiota all'interno dell'interfaccia materno-fetale può aprire nuove prospettive e strategie nel trattamento e nella prevenzione delle patologie e complicazioni della gravidanza.

4. The effects of gut microbiota on metabolic outcomes in pregnant women and their offspring	You Lv; Zi Yan; Xue Zhao; Xiaokun Gang; Guangyu He; Lin Sun; Zhuo Li * and Guixia Wang *; [Department of Endocrinology and Metabolism, 2018]	Revisione della letteratura	Discutere del ruolo del microbiota intestinale sugli outcome metabolici delle donne in gravidanza e dei loro bambini.	Revisione della letteratura condotta utilizzando come keywords "maternal diet"; "gut microbiota"; "metabolic disorders".	Il diabete mellito ha un grosso impatto sulla ricorrenza di outcome gravidici patologici e sul mantenimento precoce di un microbiota stabile nei neonati, in tal modo influenza, inoltre, la salute a lungo termine di madre e bambino.
5. Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus; a comprehensive review	Lingling Huang; Chanisa Thonusin; Nipon Chattipakorn; Siriporn C. Chattipakorn [European Journal of Nutrition, 2021]	Revisione della letteratura	Comprendere le alterazioni del microbiota intestinale in donne con diabete gestazionale e nei loro bambini.	Revisione della letteratura condotta utilizzando come keywords "gut microbiota"; "gut dysbiosis"; "gestational diabetes mellitus"; "insulin resistance"; "probiotics"; "synbiotics".	Le alterazioni della ratio di Firmicutes/Bacteroidetes, dei batteri produttori di acidi grassi a catena corta (SCFA), dei batteri con proprietà probiotiche e dei batteri gram-negativi produttori di LPS giocano un ruolo essenziale nello sviluppo del diabete gestazionale.
6. The modulation of gut microbiota composition in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus; a systematic review	Thubasni Kunasegaran; Vinod R. M. T. Balasubramania m; Valliammai Jayanthi T. Arasoo; Uma Devi Palanisamy and Amutha Ramadas [Biology, 2021]	Revisione sistematica della letteratura	Esplorazione dell'associazione tra specifiche classi tassonomiche microbiologiche e GDM.	Revisione sistematica della letteratura condotta su studi osservazionali e trials condotti su donne con GDM negli ultimi dieci anni utilizzando metodologia standardizzata (PRISMA, 2009 Statement and Checklist).	Si è dimostrato che le classi di Bacteroidetes, Proteobacteria, Firmicutes, e Actinobacteria phyla, come Desulfovibrio, Ruminococcaceae, P. distasonis, Enterobacteriaceae, Collinsella, e Prevotella, sono effettivamente associati alla comparsa di GDM.
7. Characteristics of the gut microbiome in women with gestational diabetes mellitus; a systematic review	Louise Søndergaard Rold1, Caspar Bundgaard-Nielsen1, Julie Niemann Holm Jacobsen, Per Glud Ovesen, Peter Leutscher, Søren Hagstrøm, Suzette Sørensen1 [PLoS ONE, 2022]	Revisione sistematica della letteratura	Ricercare se le donne con GDM hanno una distinta composizione del microbiota intestinale rispetto alle donne sane.	Revisione sistematica della letteratura condotta con l'utilizzo di Embase e Pubmed su articoli pubblicati fino al 24 febbraio 2021.	Sedici degli studi analizzati hanno trovato un microbiota intestinale associato al GDM senza specifica consistenza, solo Collinsella e Blautia hanno mostrato una tendenza all'aumento nel GDM.
8. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum	Mie Korslund Wiirblad Crusell, Tue Haldor Hansen1, Trine Nielsen1, Kristine Højgaard Allin, Malte C. Rühlemann, Peter Damm, Henrik Vestergaard, Christina Rørbye, Niklas Rye Jørgensen, Ole Bjørn Christiansen, Femke-Anouska Heinsen, Andre Franke, Torben Hansen, Jeannet Lauenborg and Oluf Pedersen1 [Crusell et al Microbiome, 2018]	Studio clinico non randomizzato	Studio del microbiota intestinale delle donne con GDM e delle differenze con donne gravide normoglicemiche nel terzo trimestre di gravidanza e 8 mesi postpartum	Studio condotto dall'Herlev University Hospital in Danimarca, tra gennaio 2014 e febbraio 2015 fenotipizzando le donne gravide a cui è stata fatta una OGTT nel terzo trimestre.	La composizione del microbiota intestinale delle donne con GDM, sia durante che dopo la gravidanza, può essere associato alla composizione del microbiota di individui non gravidi con diabete mellito di tipo 2 ed a tratti metabolici intermediari.
9. Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a systematic review	Patrícia Medici Dualib, Juliana Ogassavara, Rosiane Mattar, Edina Mariko Koga de Silva, Sérgio Atala Dib, Bianca de Almeida Pititto [Elsevier, 2021]	Revisione sistematica della letteratura	Revisionare il ruolo del microbiota nelle gravidanze che evolvono con GDM.	Revisione sistematica della letteratura condotta con l'utilizzo di PubMed, Embase e Scopus per ricercare articoli pubblicati fino al 18 agosto 2021 che trattano del microbiota intestinale in gravidanza.	Il microbiota intestinale può essere utilizzato come biomarcatore nella diagnosi di GDM e può essere considerato un potenziale target di riduzione del rischio.
10. Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential	Zubaidah Hasain, Norfilza Mohd Mokhtar, Nor Azmi Kamaruddin, Nor Azlin Mohamed Ismail, Nurul Huda Razalli, Justin Vijay Gnanou and Raja Affendi Raja Ali [Frontiers in cellular and infection microbiology, 2020]	Revisione della letteratura	Evidenziare il potenziale terapeutico dei probiotici nelle donne che hanno sofferto di GDM come una strategia preventiva per il T2DM.	Revisione della letteratura condotta utilizzando come keywords "gut microbiota", "gestational diabetes", "probiotics", "host microbial interactions", "short-chain fatty acids"	La disbiosi del microbiota intestinale durante la gravidanza può contribuire alla patogenesi del GDM e al rischio del T2DM in donne che hanno sofferto di GDM in gravidanza, suggerendo la possibilità di utilizzare il microbiota come biomarker predittivo di T2DM.

Ogni articolo o pubblicazione è stato classificato mediante la classificazione del Livello di Evidenza, facendo riferimento alla Agency For Healthcare Research and Quality (AHCPR), come riportato in Figura 2.

Figura N. 2 – tabella tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR – per attribuire livello della prova e grado di raccomandazione agli studi estratti

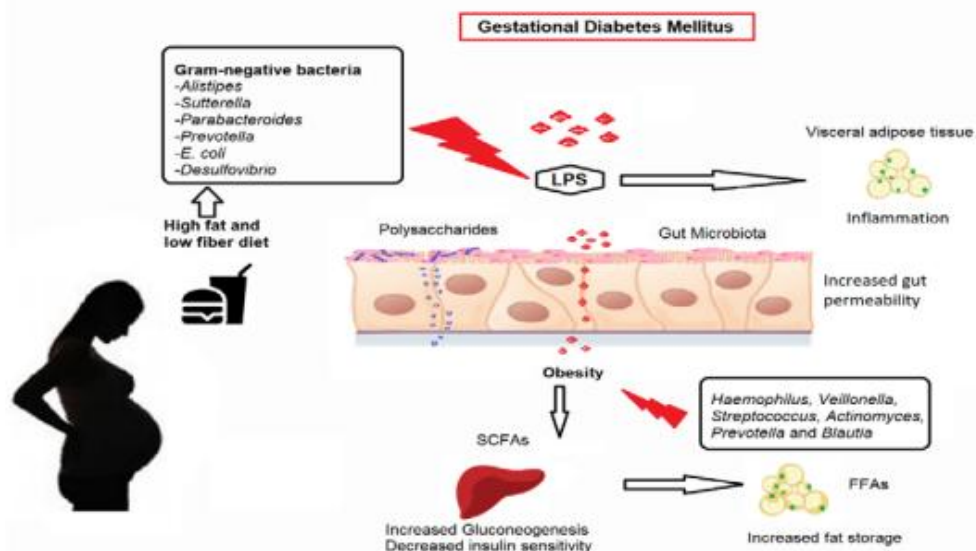
evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Discussione

Il microbiota intestinale va incontro ad una serie di modificazioni associate a numerosi adattamenti immunologici e fisiologici essenziali per la gravidanza (Taddei CR et al., 2018). In generale, l'eubiosi è la condizione caratterizzata da un equilibrio quantitativo e qualitativo delle componenti microbiologiche, instauratosi nel momento in cui i microbi interagiscono positivamente tra di loro e con l'organismo ospite nel mantenimento dell'omeostasi (De Siena et al., 2021). Ciò che avviene durante la gravidanza, in particolare durante le prime fasi di gestazione, è l'affermarsi di un basso stato di infiammazione intestinale a livello della superficie della mucosa caratterizzato dal rilascio di citochine e dalla presenza di globuli bianchi in situ per un iniziale incremento del numero dei microorganismi proporzionale all'avanzamento dell'età gestazionale fino ad arrivare, in un secondo momento, ad una graduale modificazione della diversità e della ricchezza microbiologica (Taddei CR et al., 2018). In linea di massima, sono presenti due classi microbiche maggiori chiamate *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, che rappresentano circa l'80/90% del microbioma intestinale, ma ci sono anche una serie di classi numericamente minori come i *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* e *Fusobacteria* (De Siena et al., 2021). All'inizio della gravidanza il profilo microbiologico del microbiota intestinale è molto simile a quello di donne sane non gravide con una predominanza di *Firmicutes* (in particolare *Clostridiales*, *Faecalibacterium prausnitzii*) rispetto ai *Bacteroidetes*. Successivamente, il microbiota intestinale viene largamente modificato e con l'avanzare della gravidanza a causa delle alterazioni biochimiche, infiammatorie e immuni fisiologiche della gestazione (Emmanuel A et al., 2021). Il cambiamento maggiormente rilevante osservato nel terzo trimestre è un aumento delle classi di *Actinobacteria* e *Proteobacteria*, analogamente alle classi presenti in individui tendenti all'obesità. È stata, inoltre, riportata una riduzione in *Faecalibacterium*, (Taddei CR et al., 2018) ovvero batteri promotori della salute, produttori di acido butirrico e di agenti antiinfiammatori. Quello che ne deriva è che tale composizione è spesso associata a composizioni microbiologiche simili a quelle osservate in donne non gravide con sindrome metabolica (MetS). Un numero aumentato in *F.Prausnitzii* è, infatti, inversamente proporzionale ad infiammazione di basso grado, glucosio nel sangue e diabete con una capacità predittiva del rischio dello stesso (Emmanuel A et al., 2021). Come già detto in precedenza, la classe dei *Bacteroidetes* (produttori di acido acetico e propionico) risulta essere significativamente aumentata a discapito dei *Firmicutes* (maggiori produttori di acido butirrico); è stato dimostrato come l'acido butirrico sia associato maggiormente ad un effetto antinfiammatorio rispetto all'acetato e al propionato, e come una diminuzione dei batteri produttori dello stesso può portare ad un'elevata produzione di LPS e una conseguente infiammazione che facilita l'instaurarsi di un fenotipo simil-MetS nelle fasi tardive della gestazione (Emmanuel A et al., 2021). Gli autori hanno, inoltre, rilevato una consistente disbiosi in queste fasi della gravidanza associata ad adiposità, infiammazione di basso grado, resistenza insulinica e

iperglicemia indipendenti dallo stato diabetico; vi è un'associazione positiva tra lo stato di disbiosi e la presenza di tali disordini, molti degli studi a cui si fa riferimento hanno indagato, ad esempio, l'associazione tra il microbiota intestinale e la ricorrenza del Diabete Mellito di tipo 2 (T2DM) e studiato la correlazione della patologia con l'aumento dei patobionti a discapito dei batteri produttori di acido butirrico (Zubaiadah H et al., 2020). Ulteriori studi identificano come l'attività metabolica di alcuni patobionti presenti, quali *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, sia fortemente associata al livello di glucosio nel sangue; questi portano ad una serie di modificazioni quali, ad esempio, una diminuzione di *Firmicutes* e *Clostridia*, riscontrate in modo analogo negli individui affetti da disordini metabolici; altri studi riscontrano un esaurimento significativo dei livelli di batteri produttori di acido butirrico, come *Roseburia intestinalis* e *F. prausnitzii*, ed un aumento di patobionti come *Bacteroides caccae*, *Clostridiales*, *Escherichia coli* e *Desulfovibrio* negli individui malati. Nonostante i risultati incongruenti, si è riscontrato che il trapianto del microbiota intestinale in modelli animali ed umani supporta il ruolo dello stesso nello sviluppo di disordini metabolici, incluso il T2DM (Zubaiadah H et al., 2020). *Firmicutes* e *Bacteroides* dominano il fisiologico microbiota intestinale nelle donne non gravide, questi fermentano fibre non digeribili assunte tramite la dieta per produrre metaboliti (acidi grassi a corta catena, SCFA) che mantengono l'integrità della barriera intestinale e prevengono la perdita di batteri e prodotti batterici come i lipopolisaccaridi (LPS) nel sistema circolatorio (Emmanuel A et al., 2021).

Figura 3 - Potenziale meccanismo di aderenza patobiontica ed efflusso epiteliale nelle donne con GDM; LPS (lipopolisaccaridi), FFAs (acidi grassi liberi), SCFAs (acidi grassi a corta catena). Una scarsa aderenza ad una dieta consigliata, con assunzione assidua di alimenti ricchi di grassi e poveri di fibre, può alterare la composizione del normale microbiota intestinale: si ha un aumento dei patobionti Gram-negativi e degli SCFAs, con conseguente aumento delle LPS biosintetizzate; l'aumento della permeabilità permette ai patobionti, LPS e SCFAs di muoversi attraverso l'epitelio intestinale e invadere il distretto circolatorio e le aree periferiche; gli SCFAs possono aumentare la gluconeogenesi a livello epatico e quindi aumentare i livelli di glucosio nel sangue. Inoltre, gli SCFAs possono avere un effetto sull'uptake degli FFAs ed aumentare la lipogenesi, portando ad un eccessivo approvvigionamento di grassi con l'aiuto di altri patobionti presenti nelle donne sovrappeso in gravidanza. I LPS causano endotossicità metabolica e l'attivazione della risposta infiammatoria che portano allo stabilirsi di una situazione infiammatoria di basso grado e adiposità. Questi meccanismi portano a insulino resistenza nelle donne con GDM. (Thubasni K et al., 2021)

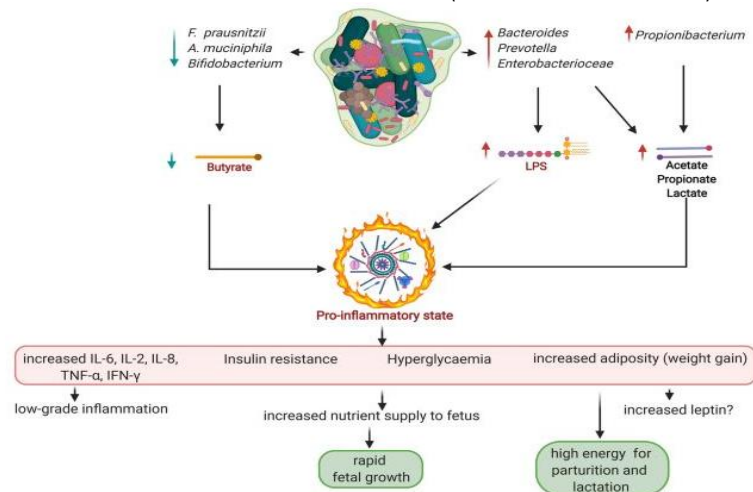


Il diabete gestazionale è uno stato transitorio di iperglicemia diagnosticato in gravidanza; alcuni studi sperimentali, che confermano l'influenza del microbiota sul metabolismo, hanno dimostrato come i microbi con limitata diversità delle donne in gravidanza possano indurre alla produzione di markers pro infiammatori nel momento in cui vengono trapiantati in topi germ-free (Taddei CR et al., 2018). Il microbiota è distribuito in tutto il tratto gastrointestinale in base ad area, pH, nutrienti e presenza di ossigeno. In generale, influenza il dispendio energetico, ormonale, immunologico e metabolico dell'organismo, alterazioni a tali funzioni sono direttamente collegate a condizioni metaboliche ed immunitarie come l'obesità, il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), le malattie

infiammatorie intestinali (IBD), la sindrome del colon irritabile, allergia, preeclampsia, diabete gestazionale etc. (Emmanuel A et al., 2021). La gravidanza è caratterizzata da diversi cambiamenti metabolici in grado di promuovere l'accumulo di tessuto adiposo aumentando l'insulino resistenza e la lipolisi con l'avanzare dell'età gestazionale; l'abilità dell'insulina sulla soppressione della lipolisi è diminuita con l'avanzare della gestazione e maggiormente ridotta nelle donne con GDM, contribuendo ad un aumento postprandiale della quantità di acidi grassi liberi, alla produzione di glucosio epatico e ad una forte resistenza all'insulina (Taddei CR et al., 2018). Specificatamente, il primo trimestre viene generalmente definito come 'fase anabolica' dove l'insulina materna e il rifornimento di glucosio dovuto all'adipe aumentano in modo da ottenere un'adeguata quantità di energia per lo sviluppo fetale. Come conseguenza si ha l'aumento di peso tipico della gravidanza. Con il progredire della gravidanza, i livelli di ormoni placentali e metabolici, di citochine pro-infiammatorie, aumentano in modo da ridurre la sensibilità insulinica materna durante la seconda metà della gravidanza. Mentre durante il terzo trimestre, la sensibilità insulinica materna stimola la gluconeogenesi e la lipolisi, portano ad un aumento dei livelli di glucosio e di acidi grassi liberi (FFAs) nel sangue; questa fase è definita 'fase catabolica' ed è indirizzata a soddisfare un approvvigionamento placentare adeguato per la crescita fetale (Zubaiadah H et al., 2020).

Figura 4 – Profilo microbio-metabolita del terzo trimestre in una gravidanza fisiologica.

Lo stato di bassa infiammazione porta ad un dismetabolismo glicemico e ad insulino resistenza fisiologici; possono presentarsi colonizzazioni di LPS derivanti dalle specie Gram-negative (*Bacteroidetes*, *Prevotella* ed *Escherichia coli*) e bassa concentrazione dei livelli di acido butirrico dovuto ad una diminuita crescita delle specie produttrici (*Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*). Un aumento dell'acido acetico, propionico e lattato prodotti dalle specie Gram-negative sono capaci di inibire lo stato pro-infiammatorio, ne deriva che una minor concentrazione di acido butirrico è un fattore determinante. (Emmanuel A et al., 2021)



Nelle donne particolarmente suscettibili non vi è questo meccanismo di compenso e si sviluppa un'iperglicemia dovuta ad un'insufficiente secrezione insulinica secondaria a disfunzione delle cellule beta pancreatiche (Zubaiadah H et al., 2020). La disbiosi è un'alterazione qualitativa e/o quantitativa del microbiota con conseguente disfunzione di tutte le funzioni ad esso annessi (De Siena et al., 2021). Diversi fattori, quali genetica, dieta, obesità e aumento di peso possono influire sulla composizione del microbiota intestinale e indurre quindi una disbiosi potenzialmente associata ad una serie di disordini ostetrici, questo perché il microbiota esercita un effetto sia locale che sistemico ed influenza una serie di processi che normalmente contribuiscono ad una gravidanza fisiologica. Nel contempo, la modificazione della composizione del microbiota intestinale durante la gravidanza sembra strettamente collegata al mantenimento o al peggioramento di patologie sistemiche e/o ostetriche (Taddei CR et al., 2018). In conclusione, il microbiota intestinale potrebbe effettivamente diventare un potenziale marker di metabolismo glicemico anomalo durante la gravidanza e, per tale motivo, la manipolazione dello stesso può rappresentare un target promettente per gli interventi sugli outcome del GDM (Zubaiadah H et al., 2020).

Conclusioni e implicazioni per la pratica

Nonostante la grande diversità clinica, la prognosi delle modificazioni diabetogene non sempre è deleteria per la madre o per il feto in caso di gravidanza, nella fisiologia le disbiosi associate ai disordini più comuni e la risposta immunitaria ad essa correlata che aumenta il rischio di obesità e diabete, porta ad una serie di meccanismi metabolici in grado di assicurare una quantità sufficiente di nutrienti per la rapida crescita fetale. Nel terzo trimestre il microbiota intestinale risponde alle richieste energetiche e muta a favore del metabolismo fetale che a sua volta necessita di una quantità adeguata di nutrienti in concomitanza ad una transitoria insulino resistenza che rende possibile una deviazione dei nutrienti a favore del feto.

In alcuni casi, questi processi iniziali possono diventare patologici e portare a GDM; uno stato di disbiosi intestinale è di per sé associato ad obesità e comorbidità ed aumenta il rischio individuale di disordini ostetrici. Tuttavia, una composizione simile è comunemente osservata in gravidanza e non produce prognosi sfavorevoli, questo perché la composizione microbiologica e i meccanismi fisiologici sono sicuramente associati a fattori genetici ed ambientali indeterminati.

In conclusione, gli studi del microbiota intestinale effettuati sulle donne con GDM sono molto limitati e spesso inconclusivi ma aprono una serie di prospettive d'indagine futura sui ruoli dello stesso e sulla possibilità di utilizzare l'integrazione probiotica come nuova strategia terapeutica.

Bibliografia

- Amabebe E, Anumba DO. *Diabetogenically beneficial gut microbiota alterations in third trimester of pregnancy*. *Reprod Fertil*. 2021 Jan 5;2(1): R1-R12. doi: 10.1530/RAF-20-0034. PMID: 35128441; PMCID: PMC8812459.
- Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, Vestergaard H, Rørbye C, Jørgensen NR, Christiansen OB, Heinsen FA, Franke A, Hansen T, Lauenborg J, Pedersen O. *Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum*. *Microbiome*. 2018 May 15;6(1):89. doi: 10.1186/s40168-018-0472-x. PMID: 29764499; PMCID: PMC5952429.
- Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, Raja Ali RA. *Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 May 15; 10:188. doi: 10.3389/fcimb.2020.00188. PMID: 32500037; PMCID: PMC7243459.
- Huang L, Thonusin C, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. *Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review*. *Eur J Nutr*. 2021 Aug;60(5):2343-2360. doi: 10.1007/s00394-021-02483-6. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33512587.
- Kunasegaran T, Balasubramaniam VRMT, Arasoo VJT, Palanisamy UD, Ramadas A. *The Modulation of Gut Microbiota Composition in the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review*. *Biology (Basel)*. 2021 Oct 11;10(10):1027. doi: 10.3390/biology10101027. PMID: 34681126; PMCID: PMC8533096.
- Lv Y, Yan Z, Zhao X, Gang X, He G, Sun L, Li Z, Wang G. *The effects of gut microbiota on metabolic outcomes in pregnant women and their offspring*. *Food Funct*. 2018 Sep 19;9(9):4537-4547. doi: 10.1039/c8fo00601f. PMID: 30101246.
- Medici Dualib P, Ogassavara J, Mattar R, Mariko Koga da Silva E, Atala Dib S, de Almeida Pititto B. *Gut microbiota and gestational Diabetes Mellitus: A systematic review*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Oct; 180:109078. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109078. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34599971.
- Rold LS, Bundgaard-Nielsen C, Niemann Holm-Jacobsen J, Glud Ovesen P, Leutscher P, Hagstrøm S, Sørensen S. *Characteristics of the gut microbiome in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review*. *PLoS One*. 2022 Jan 13;17(1): e0262618. doi: 10.1371/journal.pone.0262618. PMID: 35025980; PMCID: PMC8757951.
- Siena M, Laterza L, Matteo MV, Mignini I, Schepis T, Rizzatti G, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Gasbarrini A. *Gut and Reproductive Tract Microbiota Adaptation during Pregnancy: New Insights for Pregnancy-Related Complications and Therapy*. *Microorganisms*. 2021 Feb 25;9(3):473. doi: 10.3390/microorganisms9030473. PMID: 33668738; PMCID: PMC7996258.
- Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Tortoni MR, Daher S. *Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview*. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80: e12993. <https://doi.org/10.1111/aji.12993>



SISOGN

Società Italiana di Scienze
Ostetrico-Ginecologico-
Neonatali

The Official Journal
ISSN 2723-9179

SISOGN The Official Journal [on line] ISSN 2723-9179
June 2022, 01: N. 6

Breastfeeding in public: short narrative review *Allattare in pubblico: una breve revisione narrativa*

Gloria Pegoli^a, Paola Agnese Mauri^{a b}

^a School of Midwifery, Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano- Milan, Italy

^b Unit of mother child and newborn health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italy

Corresponding Author: Paola Agnese Mauri paola.mauri@unimi.it
via Manfredo Fanti 6, 20122 Milan, Italy – paola.mauri@unimi.it fax number +39 0255036542 tel number +39 0255038599

Copyright:
DOI:

Abstract

Breastfeeding may seem natural and easy; it is not for the most. Not all the women have the right information and good support from family, society and health professionals.

The World Health Organization highly recommend exclusive breastfeeding until the sixth month of life, with continuing breastfeeding alongside complementary foods until two years of life or beyond. In Italy, Regione Lombardia, almost 67% of the newborns are exclusively breastfed at the discharge from the hospital, but less than 24% of babies are exclusively breastfed at 4-5 months (nationwide), with the worst scenario in the regions of south Italy and among the less educated people.

In this revision the author examines some of the reasons why mothers stop breastfeeding, focusing attention on the very frequent difficulties that they may encounter back to normal life in their society: the judgement and the opinions of others. Stigma and concern about public breastfeeding have been identified by many groups of researchers as one of the main causes of low breastfeeding rate in the most developed countries. Women who breastfeed are frequently seen as unattractive, lazy, lacking self-respect, bad parents and exhibitionist by people.

Government and health professionals, as midwife, should be careful to raise awareness among the largest possible population to help the most fragile mother-son couples to choose what is best for their health with consciousness. Together with this, health professionals have the duty to let the mothers know about all the baby-friendly initiatives, such as "baby pit-stop", and the many ways to become more comfortable with breastfeeding outside their home (protect, promote and support).

Keywords

Breastfeeding; Public breastfeeding

Premessa

Un antico proverbio di origine africana recita che "ci vuole un intero villaggio per crescere un bambino". Questo è quanto di più vero se pensiamo quanto sono importanti nella nostra società l'opinione altrui, il senso di accettazione e riconoscimento e il sostegno da parte di una qualche

forma di comunità. Una donna che cresce un bambino si sentirà una buona o una cattiva mamma in base agli stereotipi che la società le impone e non in base all'espressione di felicità del figlio: deve mangiare sufficiente bene in gravidanza, altrimenti è una cattiva madre; deve tornare al lavoro non troppo presto ma non troppo tardi dopo il parto; deve vestirsi in maniera adeguata "all'essere genitore" ...

È evidente che per alcune questioni legate alla gravidanza e alla maternità l'opinione pubblica è un aspetto da tenere in considerazione quando si cerca di promuovere dei comportamenti virtuosi nelle donne. La divulgazione non dovrebbe limitarsi ai futuri genitori, ma arrivare alla fascia più estesa possibile della popolazione, diversa per età, genere, livello scolastico, credo religioso o politico.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, insieme a UNICEF, promuovono da tempo l'importanza dell'allattamento esclusivo al seno ogni qual volta il bambino lo richiedesse fino ai sei mesi, ma una serie di variabili, più o meno individuali, rendono difficoltosa la realizzazione di questa necessità di salute.

Diffondere consapevolezza nelle persone e normalizzare la realtà della donna che allatta al seno in pubblico, mi sembra possano essere un passo importante per aiutare ogni donna nella splendida "impresa" della crescita di un figlio.

Insieme a questo, bisognerebbe che ognuno di noi trovasse il modo per vivere con più amore la relazione con il proprio corpo, l'unico e solo che ci sarà concesso, eccezionale per forma e possibilità. Dovremmo ammirare di più la normalità e la sicurezza con cui ciascuno di noi svolge gesti semplici come una carezza, un bacio, un abbraccio e anche l'allattamento al seno, senza demonizzare il loro aspetto più legato alla sessualità, che non dovrebbe essere un tabù ma la libera scelta di ognuno.

Questa revisione, quindi, non si propone di incoraggiare le donne ad allattare al seno in pubblico, ma di incoraggiarle a farlo, su richiesta del bambino, nel modo e nel posto che preferiscono.

Cerca, inoltre, di ricordare che un'informazione attenta e puntuale ai genitori su tutte le possibilità che riguardano l'allattamento è essenziale perché venga presa una scelta più consapevole.

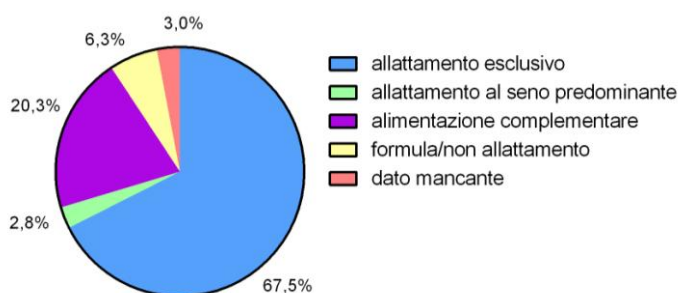
Introduzione

Allattamento – inquadramento epidemiologico

Solo il 25% dei bambini in Europa è allattato almeno fino al sesto mese di età in maniera esclusiva al seno [Theurich et al, 2019]. In Italia i dati epidemiologici vengono raccolti attraverso i certificati di assistenza al parto (CeDAP) e successivamente attraverso la raccolta (praticamente a campione) di informazioni, sottoponendo dei questionari anonimi auto-compilati ai genitori che si recano ai centri vaccinali per le vaccinazioni obbligatorie.

I dati raccolti dai CeDAP di Regione Lombardia durante il 2020, ultimo anno a disposizione, ci dicono che alla dimissione dall'ospedale circa il 67% dei bambini viene allattato in maniera esclusiva, la restante quota viene alimentata in maniera mista o con formula già dai primi giorni di vita [Piano regionale Lombardia, 2020] (Figura 1).

Figura 1. Grafico dati sull'allattamento alla dimissione dall'ospedale in Regione Lombardia dal 17172020 al 3171272020.



I dati relativi all'allattamento durante i primi mesi di vita e oltre l'anno sono forniti dall'ultima rilevazione effettuata tra il dicembre 2018 e l'aprile 2019. Sono state intervistate quasi 30000 mamme, circa il 95% delle persone a cui è stato chiesto di compilare il questionario [ISS, 2022].

Secondo questi dati i bambini allattati in maniera esclusiva a 4-5 mesi di età sono il 23,6%, con grande variabilità tra le regioni e tra nord e sud Italia (le prevalenze più basse si verificano nelle regioni del sud Italia). A 12-15 mesi di età i bambini che in Italia assumono in qualche misura latte materno sono il 31,3% [ISS, 2022].

A livello Europeo non esistono indicatori e metodi standardizzati per stimare i tassi di avvio, esclusività e durata dell'allattamento, ma sono già stati fatti dei solleciti perché le varie associazioni di riferimento facciano un passo in questa direzione. Questo permetterebbe all'Europa di programmare piani di intervento per l'allattamento, in ambito sanitario ed economico, che rispondano alla necessità di tutto il territorio europeo [ISS, 2022].

Importanza dell'alimentazione e dell'allattamento durante l'infanzia

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e il Fondo delle Nazioni Unite per l'infanzia (UNICEF) promuovono da tempo l'importanza della cura dell'alimentazione del bambino dalla nascita e durante tutta la sua infanzia [OMS 1990 e 2003].

A prova dell'impegno internazionale nella promozione di una corretta e sana alimentazione nel bambino, nel 1990 è stata scritta la Dichiarazione degli Innocenti sulla protezione, promozione e sostegno dell'allattamento al seno [OMS 1990], nel 1991 è nata l'iniziativa Ospedali amici dei bambini ed è fin dal 1981 che esiste un codice che regola la commercializzazione e l'uso degli alimenti sostitutivi del latte materno [OMS, 2012] in continuo aggiornamento. Ogni Regione promuove da tempo delle campagne di sensibilizzazione e tiene aggiornate delle linee guida per la prevenzione in genere; Regione Lombardia propone anche quelle che promuovano la "salute in gravidanza nei primi 1000 giorni" [Piano regionale Lombardia, 2020].

La malnutrizione, però, è ancora responsabile del 60% dei dati che riguardano la mortalità infantile (< di 5 anni) nel mondo, nel 67% di questi casi la morte sopraggiunge nel primo anno di vita [4]. Non di rado l'alimentazione complementare viene inserita troppo presto o troppo tardi rispetto le necessità di crescita dei bambini, i sostituti del latte materno sono spesso utilizzati/preparati in maniera non sicura provocando danni a lungo termine e conseguenze sullo sviluppo. A preoccupare non è solo la sottanutrizione, ma anche la crescita del numero di bambini obesi nel mondo [OMS 2003].

L'alimentazione è (o dovrebbe essere, per alcuni paesi) universalmente riconosciuta parte integrante del diritto del bambino di godere del miglior stato di salute possibile. Le donne, e i genitori in genere, hanno poi il diritto e il dovere di decidere come nutrire i propri figli, avendo a disposizione tutte le informazioni di cui hanno bisogno per mettere in atto le proprie scelte [OMS, 2003].

Sono noti oramai da decenni i vantaggi di salute offerti dall'allattamento al seno, ma la diffusione di questa pratica non si può considerare ancora soddisfacente. OMS ribadisce la necessità di realizzare delle politiche nazionali attente alle necessità dell'alimentazione infantile, con un focus attento ai paesi in cui l'alimentazione, nello specifico l'allattamento al seno esclusivo fino ai sei mesi di età, rappresenta un metodo infallibile per ridurre la mortalità infantile [OMS, 2003].

L'OMS, nel testo "Strategia Globale per l'alimentazione dei neonati e dei bambini", dice, parlando della promozione della pratica dell'allattamento al seno: "Questa sfida non sarà vinta con un solo intervento o da un singolo gruppo; per attuare la strategia globale c'è bisogno di una volontà più forte, investimenti pubblici, la consapevolezza degli operatori sanitari, il coinvolgimento delle famiglie e delle comunità..., così che sia possibile mettere in atto tutte le misure necessarie" [OMS, 2003].

Allattare in pubblico

Quando si indaga quali sono i problemi più grandi per una donna che allatta, sono molte le donne che rispondono "la gestione dell'allattamento fuori casa" [Hauck et al, 2020]. Quando si è chiesto quali sono i problemi delle madri di bambini oltre i sei mesi di età, alla precedente risposta si

aggiunge “la disapprovazione delle altre persone” [Hauck et al, 2020]. Il disagio nell'allattare in pubblico è ancora oggi un fattore che influenza molto le scelte riguardanti l'alimentazione di neonati e lattanti [Sheehan et al, 2019].

E' emerso in molti studi che il problema maggiore, rispetto l'opinione negativa che le persone hanno verso l'allattamento fuori casa, è la sessualizzazione che il seno femminile ha subito [Sheehan et al, 2019; Hauck et al, 2021]. La funzione sessuale del seno è però culturalmente determinata, è una costruzione mentale e ideologica solo di alcuni paesi.

Le donne che allattano in pubblico vengono spesso accusate di esibizionismo ed immoralità, non per il fatto che le mammelle siano esposte, sarebbe incoerente visto la frequenza con cui si vedono in televisione e nelle pubblicità, ma perché c'è un conflitto nel realizzare la donna come “individuo sessuale” e/o come madre [Sheehan et al, 2019].

Le mamme con una scarsa rete di supporto sono ancora più suscettibili alle opinioni altrui, sceglieranno più facilmente di evitare il problema ricorrendo all'alimentazione in formula fin dai primi mesi del bambino [Sheehan et al, 2019].

Il lavoro di revisione di Hauck et al., 2021 ha messo in mostra come il minor livello di scolarità e l'età avanzata siano le variabili più rilevanti nella popolazione contrariata da chi allatta in pubblico.

Sempre in base all'età, il sesso, la scolarità e la religione, l'allattamento fuori casa è ritenuto accettabile quando svolto in ambienti separati e dedicati [Hauck et al, 2021].

Nel 2004 è nata a Fano l'iniziativa “Baby pit-stop” di La Leche League, sostenuta da UNICEF e poi diffusa sul territorio nazionale: sono stati creati degli spazi dedicati all'allattamento in farmacie, ospedali, negozi, università, musei, per permettere alle donne che lo preferissero di allattare il loro bambino lontano dagli occhi indiscreti dei più reticenti e facilitare tutte le mamme che per qualsiasi ragione si sentissero a disagio e scoraggiate ad allattare fuori casa [UNICEF].

Le strutture commerciali cittadine, per il fatto di essere ben distribuite sul territorio, possono diventare un'ottima risorsa e un'importante rete di sostegno alla donna che allatta al seno e si trova fuori casa. Possono fornire, in un piccolo spazio dedicato, il luogo per cambiare, allattare e far riposare il piccolo.

Potenziare e diffondere informazioni su questa possibilità dovrebbe essere dovere delle Regioni, della Sanità e degli operatori sanitari.

Obiettivo della revisione narrativa

Questa revisione della letteratura si propone di raccogliere lo stato dell'arte rispetto la visione dell'allattamento in pubblico da parte di chi lo pratica e di chi lo osserva, mettendo in luce la necessità di sensibilizzare un numero ancora maggiore di persone rispetto l'importanza dell'allattamento, perché non ci sia alcun limite nelle possibilità delle madri di proseguirlo fin quando ritenuto opportuno.

OMS e UNICEF propongono, insieme alle campagne Ospedali amici dei bambini e dell'allattamento, i 10 passi per promuovere, proteggere e sostenere l'allattamento; principale interesse in questa trattazione sono gli ultimi due punti: trovare aiuto per essere sostenuti e potere allattare ed essere bene accolte ovunque.

Per allattamento, se non diversamente specificato, l'autore intende l'allattamento al seno a richiesta ed esclusivo fino ai sei mesi di età.

Materiali e Metodi

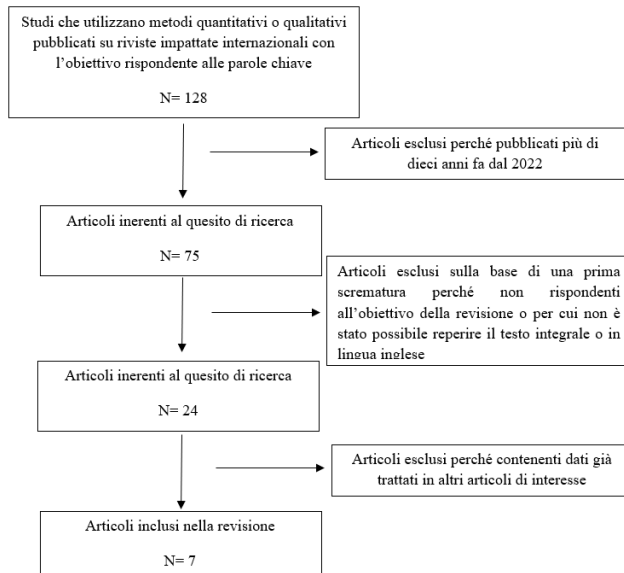
Gli articoli oggetto di questa revisione sono pubblicati su riviste di rilievo “peer reviewed” e sono stati trovati tramite il motore di ricerca “Pubmed”. Non tutti gli articoli sono fruibili come risorse “open access”. Le parole chiave utilizzate per la ricerca bibliografica sono state: “breast feeding” OR “breastfeed” AND “in public” OR “public breastfeeding” AND “public opinion”. Alla ricerca è stato applicato un unico filtro per trovare articoli pubblicati non più di dieci anni fa, questo per garantire l'attualità dei dati e delle informazioni.

Separatamente sono state trovate le dichiarazioni e i documenti dell'OMS e dell'UNICEF e i dati ISTAT aggiornati.

La ricerca è stata svolta nel mese di aprile 2022.

Da "Pubmed" sono stati così selezionati 7 articoli scientifici tutti diversi per punto di vista e argomento di interesse legato all'allattamento fuori casa; di seguito la flow-chart che spiega la selezione degli articoli effettivamente tenuti in considerazione in questa revisione della letteratura (Figura 2).

Figura 2 - Flow chart (diagramma di flusso) per la scelta della letteratura inerente al quesito di ricerca



Per categorizzare il livello della prova degli studi estratti per questa revisione narrativa si fa riferimento all'US Agency For Healthcare Research and Quality (AHCPR), come riportato in Figura 3.

Figura 3. Tabella tratta da US Agency For Healthcare Research and Quality – AHCPR – per attribuire il livello della prova e il grado di raccomandazione agli studi estratti.

evidenza	livello della prova	grado della raccomandazione	
metanalisi di RCTs	Ia	A	forte
almeno un RCT	Ib		
almeno uno studio clinico ben condotto senza randomizzazione	IIa	B	discreta
almeno un altro tipo di studio clinico ben disegnato quasi sperimentale	IIb		
almeno uno studio clinico ben disegnato non sperimentale	III		
opinioni di comitati di esperti o esperienze di autorità riconosciute	IV	C	debole

Gli articoli estratti, oggetto di questa revisione narrativa, sono sintetizzati nelle loro caratteristiche al capitolo dei risultati in una tabella di estrazione.

Risultati

La revisione narrativa qui presentata prende in considerazione sette pubblicazioni recenti, le quali verranno analizzate nelle caratteristiche di autore, anno di pubblicazione (anno), disegno dello studio (disegno), livello della prova (livello), scopo, materiali e metodi, risultati e limiti (se riportati dagli autori stessi), così come riportato in Tabella 1 (di estrazione).

Gli articoli selezionati e riportati in Tabella 1 sono presentati in ordine cronologico di pubblicazione, dal meno recente al più recente.

Tabella 1. Tabella di estrazione – Analisi della letteratura inerente al quesito di ricerca.

#	Autore, anno, disegno e livello	Scopo	Materiali e metodi	Risultati e limiti
1	Grant, A., 2016 [11]. Studio osservazionale di coorte. III	Verificare come un campione di persone più o meno uniforme per età, sesso e ideologia, giudica un evento discriminatorio nei confronti di una mamma che allatta in un negozio e come valuta l'allattamento in pubblico in generale. L'autrice ricorda che in UK esiste l'Equality Act del 2010 che tutela le donne che allattano fuori casa.	Analisi dei commenti dei lettori all'articolo intitolato "Angry mothers stage mass breastfeeding protest at Sports Direct store that asked woman to leave because it was against 'company policy'" pubblicato sul sito di UK DailyMail. Questo è un sito famoso per il gossip, letto per lo più da donne di mezza età e ceto medio con forti valori per la famiglia tradizionale. In 24h sono stati raccolti 884 commenti, poi divisi per linguaggio semiotico, discorso e incitamento all'azione.	Una minoranza di commenti (9,5%) è positiva rispetto l'allattamento in pubblico. L'8,5% dei commenti è stato scritto da persone che, pur riconoscendo i benefici del latte materno rispetto alla formula, dice che l'allattamento è una questione privata e personale che deve essere svolta con discrezione in luoghi separati. L'82% dei commenti usa un tono molto forte rispetto l'allattamento in pubblico (sia in senso attivistico che in senso denigratorio). Il 15% di questi commenti diceva che era inappropriato mostrare il seno "in maniera esibizionistica per attirare lo sguardo altrui", che quelle madri avrebbero cresciuto dei cattivi cittadini. Queste donne sono state definite "sexually aggressive". Una minoranza (6%) riteneva che, nonostante le parole forti utilizzate, le donne dovrebbero coprire con un telo il bambino ed il seno durante l'allattamento. L'autrice osserva che raccogliere commenti pubblicati online rende più probabile l'esposizione di soggetti con un'idea negativa sull'allattamento che nella vita reale difficilmente si esporrebbero.
2	Magnusson, B., et al., 2017 [12]. Studio trasversale qualitativo. IIa	Dal momento che l'opinione del partner maschile influenza molto le scelte che riguardano l'alimentazione del bambino, gli autori vogliono mostrare come una migliore informazione tra gli uomini sull'allattamento può aiutare a cambiare prospettiva e (continua) aumentare il grado di sostegno alle partner.	Un questionario online è stato somministrato a 502 uomini americani tra i 21 e i 44 anni (dietro un compenso di 1,5 dollari). Il campione è stato selezionato in modo da presentare razze ed etnie rappresentative della popolazione generale ed essere ugualmente numeroso per uomini con e senza figli. Ai partecipanti sono stati posti dei quesiti rispetto l'allattamento per definire il loro grado di conoscenza e propensione, poi gli sono state mostrate 4 fotografie ritraenti donne che allattano fuori casa in contesti più o meno tranquilli/frequentati o in situazioni di intimità casalinga.	L'allattamento è stato definito sano, naturale e pratico dalla gran parte degli intervistati, ma anche strano ed imbarazzante. Una migliore conoscenza dell'argomento è associata a migliore giudizio sull'allattamento in ogni contesto e situazione. In generale la foto della donna che allatta in casa è stata meglio giudicata, poi, in ordine di gradimento, la donna che allatta lontano da altre persone, la mamma che allatta al supermercato insieme a sole amiche donne e per ultima la madre che allatta in metropolitana davanti a uomini e donne. Gli autori confermano i risultati di altri studi che giustificano l'atteggiamento (continua) dei partecipanti con la sessualizzazione del corpo femminile nella nostra società. È il concetto di discrezione ad essere giudicato e non la possibilità o meno che l'allattamento avvenga in pubblico. Un atteggiamento di maggiore supporto, che dipende da una maggiore conoscenza da parte dei partner garantirebbe maggiore prevalenza dell'allattamento come raccomandato dall'OMS.
3	McKenzie, S., et al., 2018 [13]. Studio longitudinale qualitativo. IIa	Descrivere le esperienze e mettere in luce le necessità delle madri normopeso e obese che allattano in pubblico (inteso come circondate da altre persone).	Un campione di 22 donne normopeso (9) e obese (13) americane (tra i 20 e i 43 anni, gravidanze singole, parto a termine in eutocia e l'intenzione di allattare) è stato selezionato e seguito dall'ultimo trimestre di gravidanza a 4-6 mesi dopo il parto (almeno 5 interviste nell'arco temporale). Le donne hanno scelto di partecipare autonomamente allo studio attraverso delle brochure pubblicitarie nei reparti ospedalieri e negli ambulatori che frequentavano. Alle donne viene chiesto di raccontare liberamente delle loro esperienze, le risposte sono state catalogate per aree tematiche. Il campione intervistato era composto da donne della città di New York e dei paesi limitrofi afferenti a quattro ospedali, uno dei quali "Baby-friendly hospital".	Allattare in pubblico, o come è descritto dalle madri, allattare in mezzo alla gente, è uno tra i problemi maggiori per alcune donne. Questo diventa ancora più grave quando la mamma è sovrappeso o obesa (circa il 30% della popolazione americana). Le donne obese hanno un peggior rapporto con il loro corpo, una minore durata dell'allattamento e una più grande difficoltà a gestire l'allattamento fuori casa. Sia le donne normopeso che quelle obese hanno percepito ansia e disagio allattando in luoghi frequentati da altre persone indipendentemente dall'ambiente specifico. Sia commenti positivi che negativi hanno creato alle partecipanti disagio , perché significavano attenzioni indesiderate, prova che anche le attenzioni positive riguardavano la sensazione che l'allattamento era una cosa evidente e non normale. Coprirsi davanti agli altri creava scomodità nel controllare l'attacco e la posizione da assumere per essere comode. Il problema della scomodità era ancora più sentito tra le donne obese. Diverse donne hanno espresso l'interesse che si diffondano posti per allattare in comodità ed intimità fuori casa. Le donne obese hanno fatto presente che gli indumenti studiati per l'allattamento erano meno facilmente reperibili. Molte partecipanti obese hanno smesso di allattare prima di quanto desiderassero, hanno cominciato ad usare biberon con latte estratto o la formula ai 3 mesi. Le donne obese hanno bisogno di supporto ulteriore durante l'allattamento che dovrebbe essere garantito anche dall'opinione pubblica. Il limite maggiore evidenziato dagli autori è che il campione, comunque poco numeroso, delle donne obese era per lo più costituito da donne di razza nera. In più, il campione era costituito da donne molto motivate ad allattare, una variabile (continua) estremamente rilevante sulla durata e l'esclusività dell'allattamento stesso, ma non così comune nella realtà.
4	Foss, K., and Blake, K., 2018 [14]. Studio controllato randomizzato. Ib	Dimostrare che la televisione e le altre forme di comunicazione possono essere una risorsa nella normalizzazione dell'allattamento in pubblico per la nostra società.	Sono stati sottoposti allo studio 375 studenti tra i 18 e i 39 anni di un'Università pubblica americana (6 con figli). A tutti i partecipanti è stato chiesto il grado di accordo con delle frasi pro-allattamento in pubblico. Agli stessi partecipanti sono stati proposti in maniera casuale due video estratti da serie tv di rilievo. Uno	Centrale nel successo dell'allattamento è la corretta informazione e il supporto. I mass media diffondono messaggi che normalizzano l'alimentazione con la formula (bottlefeed) e tendono ad evitare di mostrare l'allattamento, così che questo rimanga sempre meno familiare per la società. Il termine "edu-tainment" è molto usato di recente per identificare quei programmi che dovrebbero unire l'intrattenimento all'educazione, per promuovere comportamenti virtuosi e conoscenze anche in ambito sanitario. L'edutainment non è mai stato usato per

			<p>in cui un personaggio allatta con il supporto di un altro personaggio in un contesto isolato, l'altro in cui una donna che allatta in pubblico viene esortata ad allontanarsi, ma un personaggio di supporto la protegge dicendo che era un suo diritto poter allattare in pubblico.</p> <p>Dopo avere visto in maniera alternativa, ma casuale, il video i partecipanti allo studio compilano un questionario.</p>	<p>promuovere e normalizzare l'allattamento al seno, nonostante sia accettata e condivisa la sua importanza.</p> <p>A tutti i partecipanti è stato chiesto il grado di accordo con delle frasi pro-allattamento in pubblico. Indipendentemente dal filmato visto i soggetti si definivano per metà non in imbarazzo davanti a una donna che allatta e per metà in imbarazzo davanti ad una donna che allatta in pubblico senza coprirsi con un telo.</p> <p>Il gruppo sperimentale che aveva osservato il video dell'allattamento in privato era meno di supporto rispetto l'allattamento in pubblico, quello che aveva visto il filmato del personaggio che si oppone alla richiesta di lasciare il negozio mentre allatta è tendenzialmente più in accordo con la possibilità di allattare in pubblico.</p>
5	Sheehan, A., et al., 2019 [8]. Studio di coorte qualitativo. III	Quantificare l'influenza della rete familiare sulle scelte delle mamme in gravidanza al primo figlio rispetto l'allattamento in pubblico.	Per lo studio sono state intervistate 9 madri primipare australiane (tra i 19 e i 35 anni) e le rispettive reti familiari/sociali strette, per un totale di 50 partecipanti. Si sono seguite le discussioni delle famiglie sull'argomento "allattamento in pubblico", quando le donne erano tra le 34 e le 36 settimane di gestazione. Le argomentazioni trattate sono state divise in temi: cosa pensa la madre (continua) (credenze sull'allattamento in pubblico), cosa pensano gli altri, cosa prova la madre e cosa provano gli altri.	<p>Tutte le donne del campione provengono da un'area suburbana di Sidney considerata a basso livello socioeconomico.</p> <p>Le donne coinvolte nello studio ancora in gravidanza erano convinte, per lo più, che l'allattamento in pubblico era un comportamento socialmente accettato e "bellissimo" da vedere e realizzare. La rete familiare più difficilmente conferma questa visione, per le madri delle donne partecipanti l'allattamento è spesso definito una questione privata e personale non sempre accettata dalla società di buon grado. Quello che emerge dalle opinioni dei partecipanti (familiari soprattutto) è che l'allattamento in pubblico è un'attività socialmente accettabile ed accettata, ma sempre se rientra in certi limiti che riguardano il modo e gli spazi. La questione "discrezione", dicono gli autori, (continua) dipende dai messaggi che passano i media e la società in genere: l'argomento delle conversazioni si era sempre spostato verso il come si deve allattare in pubblico piuttosto che se si poteva/doveva allattare in pubblico. Tema più volte emerso nelle conversazioni è che l'allattamento in pubblico è più accettabile se avviene in un contesto femminile.</p> <p>Il limite presentato dagli autori è il campione poco numeroso e non rappresentativo dell'intera popolazione australiana.</p>
6	Morris, C., et al., 2020 [15]. Studio trasversale qualitativo. IIA	Caratterizzare i profili delle persone più predisposte a sostenere l'allattamento anche in pubblico e quelle che non lo sono per determinare quale sarebbe il migliore target per delle campagne di sensibilizzazione anche attraverso pubblicità televisive, o i vari mezzi di comunicazione online.	Un campione auto-selezionato di 7085 persone è stato sottoposto ad un questionario online. I partecipanti erano maggiorenni e residenti in UK da almeno due anni. Tutti i partecipanti hanno avuto notizia del progetto di ricerca attraverso una radio nazionale. I partecipanti dovevano esprimere il loro accordo/disaccordo rispetto delle frasi riguardanti l'allattamento in pubblico.	<p>I risultati mostrano che essere a proprio agio davanti a una mamma che allatta il proprio figlio non è un prerequisito per condividere e accettare l'allattamento in pubblico. Chi pensa che le madri si sentano vulnerabili ad allattare davanti ad altre persone è meno propenso ad accettare l'allattamento in pubblico. Questo prova che l'empatia delle persone per le donne che allattano e porsi nello stesso punto di vista è parte dell'elaborazione mentale di chi non è d'accordo con la possibilità di allattare in ogni luogo pubblico.</p> <p>Maggiori livelli di supporto sono stati evidenziati tra le donne e tra le persone con dei figli che sono stati allattati. Il livello di approvazione e supporto diminuisce con l'aumentare dell'età, soprattutto dopo i 40 anni, e con l'appartenenza ad un credo religioso. Sono state evidenziate delle differenze anche tra chi sostiene e non sostiene l'allattamento in pubblico anche sulla base della caratterizzazione dei soggetti come lettori di quotidiani (e quali) o ascoltatori di radio e programmi tv. Non è stata riscontrata particolare differenza tra le persone con diverso livello di scolarità o guadagno annuale.</p>
7	Hauck, Y., et al., 2021 [9]. Revisione integrativa. IIB	Definire quali sono gli argomenti più rilevanti rispetto l'allattamento in pubblico, margini di miglioramento per aumentare la prevalenza dell'allattamento esclusivo.	Sono state analizzate 27 pubblicazioni con dati di 12 paesi diversi per evidenziare delle macroaree di interesse.	<p>Difficilmente gli studi si focalizzano sull'opinione delle donne che allattano, prendendo in considerazione spesso l'opinione della socialità. Le questioni legate all'allattamento possono essere definite: "favorenti" o "problematiche/inibenti". Tra le prime riconosciamo il tema del sostegno e della sicurezza. Tra le questioni problematiche riconosciamo l'attirare sguardi indiscreti, la sessualizzazione del seno, il disagio degli altri e la fatica per non essere viste.</p> <p>Evidente in ogni pubblicazione è il problema che allattare in pubblico non è una norma sociale e per questo non viene visto di buon grado, sono poche le donne che vogliono "distinguersi". Aumentare la sicurezza delle madri garantirebbe un netto miglioramento nell'esperienza dell'allattamento.</p>

Discussione

Ogni articolo preso in considerazione per questa revisione mette in luce aspetti diversi ed importanti sull'allattamento al seno fuori casa e in pubblico. Perché ogni donna si senta più a suo agio e facilitata in questa azione sono necessari tutti gli interventi osservati: quelli per sensibilizzare l'opinione pubblica, quelli per normalizzare l'allattamento in pubblico, quelli per diffondere informazioni importanti che riguardano la salute della mamma e del bambino, quelli per sostenere ogni donna e aumentarne la sicurezza, quelli per aumentare gli strumenti a disposizione di ogni madre.

Quello che è emerso come sensazione generale è che l'allattamento fuori casa è accettato purché svolto in luoghi separati e necessariamente lontano da altre persone. E se una donna vuole continuare a farlo mentre chiacchiera con gli amici?

Supporto e informazione

Il ruolo del padre durante la gravidanza e poi durante la crescita del bambino è spesso considerato secondario se non marginale. Recenti studi e scuole di pensiero mettono, invece, in luce quanto la figura maschile e del partner sia essenziale per il buon andamento della gravidanza, dell'allattamento e dell'accudimento del figlio che cresce [Grant, 2016; Bestetti et al, 2022]. Gli operatori sanitari stessi, i primi portavoce delle buone pratiche cliniche e promotori della salute, non sempre valorizzano l'importanza della figura del partner. Davanti a ricerche come quelle del gruppo di Magnusson et al., i sanitari sono obbligati a ricordare che, quando incontrano una donna incinta in un ambulatorio o a degli incontri di accompagnamento alla nascita (IAN), c'è anche un partner attivo sostenitore del processo che porta alla buona genitorialità che deve essere coinvolto e sensibilizzato [Magnusson et al, 2017]. Questo cambio obbligato di prospettiva è utile e vantaggioso per il partner stesso, che svilupperà competenze utili e nuove sicurezze, ma anche e soprattutto per la donna, che potrà condividere con questo delle opinioni e delle scelte per sentirsi più sostenuta.

Si è visto in più di uno studio che la corretta informazione in ambito medico-scientifico è fondamentale per aumentare la consapevolezza delle persone e la loro possibilità di prendere decisioni scevre da pregiudizi [Magnusson et al, 2017; McKenzie et al, 2018; Hauck et al, 2021].

La società in cui le persone sono abituate a vivere diffonde molte ideologie che denaturano alcuni comportamenti, rendendoli innaturali e persino inaccettabili per alcuni. Se da una parte i governi e le organizzazioni si stanno muovendo per promuovere un comportamento sano e virtuoso come l'allattamento, dall'altro ci sono ancora molti problemi legati alla sessualizzazione del seno, al disagio che provocano i liquidi biologici e le campagne pubblicitarie che mostrano una semplice (ma spesso deleteria) alternativa all'allattamento al seno [Foss & Blake, 2018]. La normalizzazione dell'allattamento e la sensibilizzazione di un più vasto numero di persone richiedono molto impegno e risorse, che ancora non sono state mobilitate.

A partire dagli operatori sanitari, si potrebbe coinvolgere l'immediata rete familiare della donna per diffondere informazioni corrette e maggiore sicurezza. Così come osservano Sheehan et al., il sostegno e la condivisione della rete familiare sono essenziali per il proseguimento dell'allattamento.

La televisione, la radio, i social e gli altri mezzi di informazione oggi si propongono di diffondere informazioni che riguardano anche la sfera della salute attraverso il cosiddetto edutainment, l'intrattenimento educativo [Foss & Blake, 2018; Morris et al, 2020]. Diverse campagne mediatiche diffondono già buone informazioni riguardo l'alcol e la guida, l'uso di profilattici per prevenire la diffusione dell'HIV, l'importanza di una dieta sana, l'attenzione alla salvaguardia dell'ambiente, ma difficilmente si parla di allattamento. La televisione, soprattutto, normalizza l'uso del biberon, che viene associato al latte in formula, o addirittura cerca di evitare scene in cui i neonati e i lattanti vengono nutriti [Foss & Blake, 2018]. Così facendo, però, impedisce alle persone di familiarizzare con una necessità di salute come quella dell'alimentazione infantile e dell'allattamento.

Morris et al. hanno definito un campione preciso di persone che potrebbero essere maggiormente sensibilizzate attraverso campagne mediatiche, radiofoniche o sui social media anche molto mirate [Foss & Blake, 2018], così come avviene con le pubblicità ad orari precisi e su canali di un certo tipo, o subito dopo programmi maggiormente seguiti da una fascia precisa di popolazione.

Molti ricercatori hanno identificato diversi strumenti che abbiamo a disposizione per facilitare il proseguimento dell'allattamento esclusivo fino ai sei mesi, come raccomanda l'OMS, e poi proseguirlo oltre l'anno, adesso compete alla società intera di utilizzarli in maniera adatta.

Da non dimenticare quando si parla di un argomento così delicato come l'allattamento in pubblico, è la relazione che ogni donna ha con il proprio corpo e quindi la sicurezza a esporsi in qualche modo al giudizio altrui. In un mondo in cui siamo continuamente rimandati ad un certo ideale di bellezza può essere difficile per le madri sentirsi a proprio agio con qualche chilo di peso in più, a maggior ragione mentre questa svolge un'azione che già non è scevra del giudizio altrui,

che stimola spesso interesse e curiosità anche di chi lo fa con ammirazione e non con disgusto [McKenzie et al, 2018].

Dal momento che il sovrappeso e l'obesità esistono, tanto da essere un problema reale per la nostra società, insieme alle attenzioni per uno stile di vita più sano, dovrebbero essere diffusi tutti gli strumenti equivalenti alle madri e ai padri normopeso per i loro bambini: dai reggiseni per l'allattamento, agli abiti con apertura all'altezza del seno, ai marsupi per passeggiare con il bambino.

Infine, molte donne, per ragioni diverse (compresi gli svantaggi socioeconomici), non vengono a conoscenza di tutte le iniziative e possibilità che già sono messe a disposizione della popolazione: le strutture territoriali come i consultori potrebbero rifiorire con l'aumentata richiesta delle mamme per un aiuto con l'allattamento, l'iniziativa dei baby pit-stop potrebbe espandersi con l'aumentare del loro utilizzo e valorizzazione.

Dal momento che la fame e la sete del neonato e del lattante sono spesso questioni impellenti, nonché forte fonte di stress per i genitori, dovrebbe essere giusto che chi lo desidera possa allattare dove crede senza risentire anche dello stress legato alle costrizioni sociali, così da migliorare l'esperienza legata all'allattamento e incentivando il suo proseguimento nel tempo.

Limiti

Dalla letteratura presa in considerazione non si evince siano presi in considerazione i papà dei bambini allattati. Questo potrebbe essere uno spunto per evidenziare un punto di vista tenuto in secondo piano, che potrebbe aumentare la sicurezza delle donne che per qualsiasi ragione si trovano ad allattare fuori casa.

Inoltre, Hauck et al., 2021, segnala che si resta interessati dall'opinione degli "osservatori" più che delle dirette interessate.

In vista di revisioni più ampie di letteratura si dovrebbe tenere in considerazioni questi aspetti.

Conclusioni e implicazioni per la pratica clinica

Per ogni questione, che riguardi l'ambito clinico, scientifico, psicologico, legislativo, etc., sapere nel dettaglio quali sono gli aspetti più rilevanti per le persone in genere e i soggetti direttamente interessati è di aiuto per i professionisti per rispondere in maniera mirata alle necessità.

Nell'ambito sociosanitario indagare i bisogni, le difficoltà e i pensieri delle donne e neomamme è sicuramente spunto per migliorare la pratica di cura e accompagnamento di ogni professionista sanitario coinvolto nel percorso nascita.

L'ostetrica, che deve promuovere il benessere di mamma e bambino, dovrebbe, pur rispettando le sue posizioni ideologiche, promuovere e facilitare l'integrazione della neomamma e del neonato nella società; quindi, informare la mamma dell'importanza e dei risvolti positivi dell'allattamento al seno a richiesta, anche se si trovasse fuori casa. L'informazione dovrebbe riguardare sia gli aspetti puramente scientifici, che quelli con risvolto pratico, ad esempio l'esistenza dei "baby pit-stop" e delle strategie/consigli che diano sicurezza e maggiore agio alla mamma che allatta [UNICEF].

L'allattamento, come il parto, le mestruazioni e "tutte quelle cose da femmine", è ancora un *tabù* per molte persone, che per varie ragioni non lo ritengono opportuno quando svolto immerso nella socialità. Rimane una questione accettabile se svolto davanti ad altre donne, ma andrebbe riconosciuto nella sua *eufocia*.

Bibliografia

- Bestetti, G.; Angela, G.; Lubbock, A.; Santoro, A.; Volta, A.; Zambri, F. Il padre nei primi mille giorni. Guida metodologica per formatrici e formatori dei corsi destinati alle professioni sanitarie. 2022.
- Foss, K.A.; Blake, K. "It's natural and healthy, but I don't want to see it": Using Entertainment-Education to Improve Attitudes Toward Breastfeeding in Public. *Health Communication* 2018, 34, 919–930, doi:10.1080/10410236.2018.1440506.
- Grant, A. 'I...don't want to see you flashing your bits around': Exhibitionism, othering and good motherhood in perceptions of public breastfeeding. *Geoforum* 2016, 71, 52–61,

doi:10.1016/j.geoforum.2016.03.004.

- Hauck, Y.L.; Kuliukas, L.; Gallagher, L.; Brady, V.; Dykes, C.; Rubertsson, C. Helpful and challenging aspects of breastfeeding in public for women living in Australia, Ireland and Sweden: a cross-sectional study. *International breastfeeding journal* 2020, 15, 38, doi:10.1186/s13006-020-00281-0.
- Hauck, Y.L.; Bradfield, Z.; Kuliukas, L. Women's experiences with breastfeeding in public: An integrative review. *Women and birth : journal of the Australian College of Midwives* 2021, 34, e217–e227, doi:10.1016/j.wombi.2020.04.008.
- Istituto Superiore di Sanità Allattamento - aspetti epidemiologici. Epicentro. 2022. Lombardia, R. Piano regionale della prevenzione 2021-2025. 2020, 1–22.
- Magnusson, B.M.; Thackeray, C.R.; Van Wagenen, S.A.; Davis, S.F.; Richards, R.; Merrill, R.M. Perceptions of Public Breastfeeding Images and Their Association with Breastfeeding Knowledge and Attitudes among an Internet Panel of Men Ages 21-44 in the United States. *Journal of Human Lactation* 2017, 33, 157–164, doi:10.1177/0890334416682002.
- McKenzie, S.A.; Rasmussen, K.M.; Garner, C.D. Experiences and Perspectives About Breastfeeding in "Public": A Qualitative Exploration Among Normal-Weight and Obese Mothers. *Journal of Human Lactation* 2018, 34, 760–767, doi:10.1177/0890334417751881.
- Morris, C.; Schofield, P.; Hirst, C. Exploration of the Factors Influencing Attitudes to Breastfeeding in Public. *Journal of Human Lactation* 2020, 36, 776–788, doi:10.1177/0890334419878119.
- OMS; UNICEF Dichiarazione degli Innocenti sulla protezione, la promozione e il sostegno all'allattamento al seno. 1990.
- OMS; UNICEF Strategia Globale Per L'Alimentazione Dei Neonati E Dei Bambini. 2003.
- OMS; UNICEF; IBFAN Codice Internazionale sulla Commercializzazione dei Sostituti del Latte Materno con le successive pertinenti Risoluzioni dell'AMS. 2012.
- Sheehan, A.; Gribble, K.; Schmied, V. It's okay to breastfeed in public but... *International Breastfeeding Journal* 2019, 14, 1–11, doi:10.1186/s13006-019-0216-y.
- Theurich, M.A.; Davanzo, R.; Busck-Rasmussen, M.; Díaz-Gómez, N.M.; Brennan, C.; Kylberg, E.; Bærug, A.; McHugh, L.; Weikert, C.; Abraham, K.; et al. Breastfeeding rates and programs in europe: A survey of 11 national breastfeeding committees and representatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2019, 68, 400–407, doi:10.1097/MPG.0000000000002234.
- UNICEF Baby pit-stop <https://www.unicef.it/italia-amica-dei-bambini/insieme-per-allattamento/baby-pit-stop/>



June 2022 – Issue – N. 6 – 2022

Società italiana di scienze ostetrico-ginecologico-neonatali
SISOGN - The official journal [online] ISSN 2723-9179