



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Επίδραση προεκλαμψίας στην γαλακτογένεση – θηλασμό και η επίδραση του θηλασμού στην μεταγεννητική αρτηριακή πίεση των γυναικών

Φοιτήτρια

Κοκρασβίλι Άννα

ΑΜ: 18016

Επιβλέπουσα:

Γουρουντή Κλεάνθη

Αθήνα, Δεκέμβριος 2024



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

SCHOOL

DEPARTMENT

TITLE OF POSTGRADUATE PROGRAM (MSc/MBA)

Diploma Thesis

Effect of pre-eclampsia on lactogenesis – breastfeeding and the effect of breastfeeding on women's postpartum blood pressure

Student name and surname:

Kokrasvili Anna

Registration Number:

18016

Supervisor name and surname:

Gourounti Kleanthi

Athens, December 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Επίδραση προεκλαμψίας στην γαλακτογένεση – θηλασμό και η επίδραση του θηλασμού στην μεταγεννητική αρτηριακή πίεση των γυναικών

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/a	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ ΚΛΕΑΝΘΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2.	ΔΑΓΛΑ ΜΑΡΙΑ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3.	ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ	ΟΜΟΤΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Κοκρασβίλι Άννα του Αλέξανδρου, με αριθμό μητρώου ΑΜ: 18016 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα» του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο/Η Δηλών/ούσα

Κοκρασβίλι Άννα.

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

(Υπογραφή)

** Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):*

https://www.uniwa.gr/wp-content/uploads/2021/01/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CC%81%CF%82_%CE%99%CE%B4%CF%81%CF%85%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%85%CC%81_%CE%91%CF%80%CE%BF%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CC%81%CE%BF%CF%85_final.pdf

Στην οικογένειά

μου για τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους

σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

1. ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

1.1. Ορισμός

1.2. Επιδημιολογία

1.3. Παράγοντες Κινδύνου

1.4. Παθοφυσιολογία

2. ΜΑΣΤΟΣ – ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ

2.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΜΑΣΤΟΥ

2.1.1. Δομή Μαστού

2.1.2. Αγγείωση και Νεύρωση του Μαστού

2.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

2.3. ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΛΕΓΧΟΣ ΓΑΛΟΥΧΙΑΣ

2.3.1. Προλακτίνη

2.3.2. Πλακουντιακό Γαλακτογόνο

2.3.3. Προγεστερόνη

2.3.4. Κορτιζόλη

2.3.5. Ινσουλίνη

2.3.6. Θυρεοειδική Ορμόνη

2.3.7. Οκυτοκίνη

2.3.8. PTHrP

2.4. ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ

2.4.1. Γαλακτογένεση I

2.4.2. Γαλακτογένεση II

2.4.3. Επιβαρυντικοί Παράγοντες Γαλακτογένεσης

3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΣΤΗΝ ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ-ΘΗΛΑΣΜΟ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΓΕΝΗΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

4. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση παθογένεσης της προεκλαμψίας

Εικόνα 2: Η sFLT1 και η sENG προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ανταγωνιζόμενοι τον VEGF και τον TGF-β1

Εικόνα 3: Παθογένεση της προεκλαμψίας

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Μελέτες που παρουσιάζουν πιθανή συσχέτιση προεκλαμψίας και υπερτασικών διαταραχών της κύησης με την γαλακτογένεση-θηλασμό και τις πρακτικές σίτισης

Πίνακας 2: Μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του θηλασμού στην επακόλουθη κατάσταση της αρτηριακής πίεσης των θηλαζουσών

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

mmHg: millimetres of mercury

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

sFLT-1: διαλυτή κινάση-1 τυροσίνης παρόμοια με fms

sEng: διαλυτή ενδογλίνη

VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

PIGF: αυξητικός παράγοντας του πλακούντα

TGF-β: μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β

GH: αυξητική ορμόνη

PRL: προλακτίνη

PTHrP: πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθυρεοειδική ορμόνη

GABA: σύστημα γ-αμινοβουτυρικού οξέος

hGH: ανθρώπινη αυξητική ορμόνη

TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη

T3: τριιωδοθυρονίνη

T4: θυροξίνη

TRH: ορμόνη απελευθέρωσης της θυρεοτρόπου ορμόνης

PTH: παραθυρεοειδής ορμόνη

MEC: μαστικά επιθηλιακά κύτταρα

AME: προγεννητική άντληση γάλακτος

hAGT: ανθρώπινο αγγειοτενσινογόνο

IUGR: ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα Γουρουντή Κλεάνθη για την συνεργασία και την καθοδήγησή της για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η μητέρα πρέπει να προσαρμόσει τα συστήματα του σώματός της για να υποστηρίξει την παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου για την ανάπτυξη του εμβρύου στη μήτρα και αργότερα για την παροχή θρεπτικών ουσιών μέσω του θηλασμού. Η προσαρμογή αυτή αφορά το καρδιαγγειακό, πνευμονικό, ανοσοποιητικό και μεταβολικό σύστημα της μητέρας (Napso T, et al., 2018). Ο πλακούντας, ο οποίος σχηματίζει τη λειτουργική διεπαφή που χωρίζει τη μητρική και την εμβρυϊκή κυκλοφορία, είναι σημαντικός για τη μεσολάβηση προσαρμογών στη φυσιολογία της μητέρας. Εκκρίνει πληθώρα ορμονών στη μητρική κυκλοφορία που ρυθμίζουν τη φυσιολογία της και μεταφέρουν το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά που είναι διαθέσιμα στο έμβρυο για την ανάπτυξή του (Napso T, et al., 2018). Οι ορμόνες της εγκυμοσύνης έχουν δύο εργασίες: να διατηρούν και να προάγουν την εγκυμοσύνη και να παράγουν ένα ανεπτυγμένο επιθήλιο του μαστού που είναι έτοιμο να εκκρίνει γάλα αλλά δεν το κάνει κατά την διάρκεια της κύησης (Neville M, et al., 2001).

Η αποτυχία κατάλληλης προσαρμογής της φυσιολογίας της μητέρας στην κατάσταση της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές. Μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της εγκυμοσύνης παγκοσμίως είναι η προεκλαμψία, καθώς αποτελεί συστηματική υπερτασική διαταραχή της εγκυμοσύνης και επηρεάζει το 3% έως 8% όλων των κυήσεων (Burgess & McDowell, 2019). Η προεκλαμψία αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή των γυναικών και μπορεί να προσφέρει μια πρώιμη ευκαιρία για τον εντοπισμό των γυναικών που διατρέχουν τον κίνδυνο αυτό (Abalos et al., 2013 Countouris et al., 2016 Demirci et al., 2018 Burgess & McDowell, 2019). Φαίνεται ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ των φυσικών παραγόντων της γυναίκας και του δυσλειτουργικού πλακούντα, η οποία οδηγεί σε συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Demirci et al, 2018). Η ανεπάρκεια του πλακούντα της μήτρας οδηγεί σε μείωση των επιπέδων προγεστερόνης, η οποία βλάπτει τη λειτουργία του μαστικού αδένου και κατά συνέπεια την πρόσληψη γάλακτος στα νεογνά, θέτοντας έτσι σε κίνδυνο τη μεταγεννητική ανάπτυξή τους (Wlodek et al, 2009).

Ιστορικά, οι γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία αρχίζουν να θηλάζουν λιγότερο συχνά από εκείνες με ηπιότερη προεκλαμψία (Cordero et al., 2012). Οι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν μεγαλύτερη δυσκολία να ξεκινήσουν το θηλασμό σε αντίθεση με τις φυσιολογικές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, πιθανώς λόγω της προωρότητας που σχετίζεται με την

προεκλαμψία, τον πρόωρο αποχωρισμό από το νεογέννητο και τη συννοσηρότητα της νόσου (Strapasson et al, 2018). Ο μητρικός θηλασμός αναγνωρίζεται παγκοσμίως ως η καλύτερη μέθοδος σίτισης για τα βρέφη (Strapasson et al, 2018). Ο θηλασμός είναι ωφέλιμος τόσο για την υγεία των βρεφών όσο και για την υγεία των γυναικών. Οι Netland et al ανέφεραν ότι η γαλουχία συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στον ορό και μειωμένο κίνδυνο υπέρτασης σε γυναίκες κάτω των 50 ετών (Burgess et al, 2019). Παρά τα πολλά οφέλη του θηλασμού, μόνο το 35% των νεογνών παγκοσμίως θηλάζει αποκλειστικά μέχρι τον 4ο μήνα της ζωής (ΠΟΥ) και υπάρχουν λίγες μελέτες που ασχολούνται με το θέμα του θηλασμού στον πληθυσμό των γυναικών με προεκλαμψία. Στην ερευνητική ανασκόπηση αυτή θα γίνει προσπάθεια διερεύνησης της συσχέτισης της προεκλαμψίας με την γαλακτογένεση και τον θηλασμό καθώς και ο ρόλος που μπορεί να έχει ο θηλασμός στο μεταγεννητικό καρδιαγγειακό προφίλ των γυναικών που έχουν θηλάσει.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εγκυμοσύνη είναι μια περίοδος απαιτητική για τον οργανισμό της γυναίκας καθώς η αποτυχία κατάλληλης προσαρμογής της φυσιολογίας της μητέρας στην κατάσταση της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές. Η προεκλαμψία είναι σοβαρή επιπλοκή της κύησης, επηρεάζει το 3 με 8 % όλων των κυήσεων και βάζει σε κίνδυνο τόσο την έγκυο όσο και το έμβryo. Η επικρατέστερη αιτιολογική προέλευση της προεκλαμψίας έχει αποδειχθεί ότι προκύπτει από μη φυσιολογική πλακουντοποίηση, που οδηγεί σε ανώμαλη αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών και ισχαιμία του πλακούντα. Ο πλακούντας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κύηση καθώς παράγει πληθώρα ορμονών οι οποίες είναι απαραίτητες για την διατήρηση της φυσιολογίας των γυναικών, την ανάπτυξη των εμβρύων αλλά και για την προαγωγή του ανεπτυγμένου μαστικού επιθηλίου, ώστε μεταγεννητικά να καταστεί δυνατός ο θηλασμός. Το ανθρώπινο μητρικό γάλα είναι η πιο πολύτιμη διατροφική πηγή για τα βρέφη. Οι γυναίκες με προεκλαμψία αντιμετωπίζουν πιο συχνά προβλήματα με την γαλακτογένεση II και τον θηλασμό από τις γυναίκες που δεν την παρουσιάζουν. Φαίνεται πως η επίδραση της προεκλαμψίας στον θηλασμό είναι πολυπαραγοντικής φύσης και πως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας στην έκβαση του θηλασμού είναι η πρόθεση των γυναικών να θηλάσουν. Γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές θηλάζουν για μικρότερο χρονικό διάστημα και χρησιμοποιούν πιο εύκολα το συμπλήρωμα. Ο θηλασμός φαίνεται να σχετίζεται προστατευτικά με την αρτηριακή πίεση στην μετέπειτα ζωή των γυναικών και η μικρότερη διάρκεια θηλασμού που σχετίζεται με όφελος είναι ένας μήνας. Χρειάζονται να γίνουν περαιτέρω έρευνες για να διαλευκανθεί ο μηχανισμός καθυστερημένης γαλακτογένεσης II κατά την παρουσία προεκλαμψίας. Η εκπαίδευση σχετικά με τα οφέλη του θηλασμού για την πρόληψη της υπέρτασης στις γυναίκες είναι μια παρέμβαση χαμηλού κινδύνου και μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα στις μητέρες σε βάθος χρόνου.

ABSTRACT

Pregnancy is a demanding period for the woman's body as the failure of the mother's body to adapt properly to the state of pregnancy can cause complications. Preeclampsia is a serious complication of pregnancy, affecting 3 to 8% of all pregnancies and endangering both the pregnant woman and the fetus. The predominant etiological origin of preeclampsia has been shown to result from abnormal placentation, leading to abnormal remodeling of the spiral arteries and placental ischemia. The placenta plays an important role in pregnancy as it produces a multitude of hormones which are necessary for the maintenance of women's physiology, the development of embryos and also for the promotion of the developed mammary epithelium, so that breastfeeding becomes possible postnatally. Human breast milk is the most valuable nutritional source for infants. Women with preeclampsia more often have problems with lactogenesis II and breastfeeding than women without. It appears that the effect of preeclampsia on breastfeeding is multifactorial in nature and that a strong predictor of breastfeeding outcome is women's intention to breastfeed. Women with hypertensive disorders breastfeed for a shorter period of time and use the supplement more easily. Breastfeeding appears to be protectively associated with blood pressure in later life in women, and the shortest duration of breastfeeding associated with benefit is one month. Further investigations are needed to elucidate the mechanism of delayed galactogenesis II in the presence of preeclampsia. Education about the benefits of breastfeeding to prevent hypertension in women is a low-risk intervention and may have a positive impact on cardiovascular outcomes in mothers over time.

1. ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

1.1. Ορισμός

Η προεκλαμψία είναι μια υπερτασική νόσος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Ives C, et al., 2020). Είναι μια πολύπλοκη διαδικασία ασθένειας που προέρχεται από τη διεπαφή μητέρας-εμβρύου και επηρεάζει πολλαπλά συστήματα οργάνων (Jim B, et al., 2017). Ορίζεται ως η νεοεμφανιζόμενη υπέρταση και η νεοεμφανιζόμενη βλάβη των τελικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνουρίας, μετά από 20 εβδομάδες κύησης σε μια ασθενή με προηγουμένως φυσιολογική πίεση (Brown MA, et al., 2018 ACOG). Ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών αναπτύσσει συστηματικές εκδηλώσεις προεκλαμψίας - όπως χαμηλά αιμοπετάλια ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα- πριν ανιχνευθεί το χαρακτηριστικό της πρωτεϊνουρίας, με αποτέλεσμα καθυστερημένες διαγνώσεις (Rana S, et al., 2019). Οι σοβαρές μορφές προεκλαμψίας μπορεί να επιπλέκονται από νεφρική, καρδιακή, πνευμονική, ηπατική ή και νευρολογική δυσλειτουργία, αιματολογικές διαταραχές, περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου, θνησιγένεια ακόμη και μητρικό θάνατο (ACOG 2019· Ives C, et al., 2020).

Οι παράμετροι για την αρχική αναγνώριση της προεκλαμψίας ορίζονται συγκεκριμένα ως συστολική αρτηριακή πίεση 140 mm Hg ή μεγαλύτερη ή διαστολική αρτηριακή πίεση 90 mm Hg ή περισσότερο σε δύο μετρήσεις με διαφορά τουλάχιστον 4 ωρών ή σε μικρότερο χρονικό διάστημα της συστολικής αρτηριακής πίεσης 160 mm Hg ή περισσότερο ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης 110 mm Hg ή περισσότερο, τα οποία πρέπει να εντοπιστούν μετά τις 20 εβδομάδες κύησης (Burgess & McDowell, 2019· Karrar S & Hong P, 2023). Σε περίπτωση απουσίας πρωτεϊνουρίας, η διάγνωση μπορεί να γίνει εάν η γυναίκα παρουσιάσει μαζί με υπέρταση, πνευμονικό οίδημα, οπτικές ή εγκεφαλικές διαταραχές, μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή επίσης αύξηση της κρεατινίνης ή των ηπατικών τρανσαμινασών στο αίμα. Η ασθένεια είναι ετερογενής στη φύση και υπάρχουν δύο διακριτοί υπότυποι, η πρώιμη και η όψιμη προεκλαμψία (Burgess & McDowell, 2019; Myatt et al, 2014). Οι υπότυποι ορίζονται σε σχέση με τον χρόνο εμφάνισης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

1.2. Επιδημιολογία

Η προεκλαμψία είναι μια συστηματική υπερτασική διαταραχή της εγκυμοσύνης που επηρεάζει το 3% έως 8% όλων των κυήσεων παγκοσμίως και προκαλεί σημαντική μητρική και περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Burgess & McDowell, 2019· Rana S, et al.,

2019· Ives C, et al., 2020). Η προεκλαμψία ευθύνεται για περισσότερους από 70000 μητρικούς θανάτους και 500000 θανάτους εμβρύων παγκοσμίως κάθε χρόνο. Έχει ως αποτέλεσμα 9% έως 26% των μητρικών θανάτων σε χώρες χαμηλού εισοδήματος και 16% σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Η συχνότητα της προεκλαμψίας συσχετίζεται με την εθνικότητα και τη φυλή, πιο διαδεδομένη μεταξύ Αφροαμερικανών και Ισπανόφωνων ασθενών, αποτελώντας περίπου το 26% του μητρικού θανάτου σε αυτόν τον πληθυσμό (Karrar S & Hong P, 2023). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, είναι η κύρια αιτία μητρικού θανάτου, σοβαρής μητρικής νοσηρότητας, εισαγωγών εγκύων για εντατική θεραπεία, καισαρικής τομής και προωρότητας (Kuklina EV, et al., 2009· Hogan MC, et al., 2010· Wanderer JP, et al., 2013).

Η προεκλαμψία αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή των γυναικών καθώς και προκαλεί σημαντική μητρική, νεογνική και βρεφική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Demirci J, et al., 2018). Σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, ο κίνδυνος ισχαιμικής καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού διπλασιάζεται, ο κίνδυνος υπέρτασης τριπλασιάζεται και ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας τετραπλασιάζεται (Murata K, et al., 2012· Demirci J, et al., 2018). Μελέτες δείχνουν ότι η προηγούμενη εμφάνιση προεκλαμψίας σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υπέρτασης, ισχαιμικής καρδιακής νόσου/υποτροπιάζοντος οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου (Brouwers L, et al., 2018· Coutinho T, et al., 2018). Αυτές οι γυναίκες διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακές διαταραχές τα επόμενα 5 έως 15 χρόνια μετά την εγκυμοσύνη σε αντίθεση με τις νορμοτασικές (Countouris M, et al., 2016). Οι γυναίκες με προεκλαμψία μπορεί να αναπτύξουν καρδιαγγειακές διαταραχές αργότερα στη ζωή τους (Burgess A, et al., 2019). Η προεκλαμψία είναι συχνότερη στις πρωτοτόκες. Οι γυναίκες που έχουν παρουσιάσει σε προηγούμενη κύηση προεκλαμψία είναι πιο πιθανό να την παρουσιάσουν ξανά στις επόμενες. Είναι επίσης πιο συχνή σε γυναίκες με προϋπάρχουσα υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτη, αυτοάνοσες ασθένειες, νεφρική νόσο, πολύδυμη κύηση και προχωρημένη μητρική ηλικία (Steegers E, et al., 2010).

1.3. Παράγοντες Κινδύνου

Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Η παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} >30$) και ο διαβήτης μπορούν να τριπλασιάσουν και να πενταπλασιάσουν αντίστοιχα τον κίνδυνο (Rana S, et al., 2019). Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό προεκλαμψίας, χρόνια υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο, αποφρακτική άπνοια

ύπνου, διαβήτη προ κύησης, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται επίσης με την προεκλαμψία περιλαμβάνουν την ηλικία της μητέρας άνω των 35 ετών, την ατοκία-πρωτοτοκία, τις πολύδυμες κυήσεις, τον εμβρυϊκό ύδρωπα και τις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Bartsch E, et al., 2016). Σχετικά σπάνιοι παράγοντες κινδύνου είναι το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας και η μητέρα που φέρει έμβρυο με τρισωμία 13 (Boyd PA, et al., 1987). Αν και ο μη φυσιολογικός πλακούντας μπορεί να οδηγήσει στην πιο άμεση ανάπτυξη της προεκλαμψίας, οι προηγούμενες πληροφορίες υποδηλώνουν έναν υποκείμενο ρόλο της προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας και δυσλειτουργίας άλλων οργάνων πριν από τη σύλληψη (Phipps EA, et al., 2019).

1.4. Παθοφυσιολογία

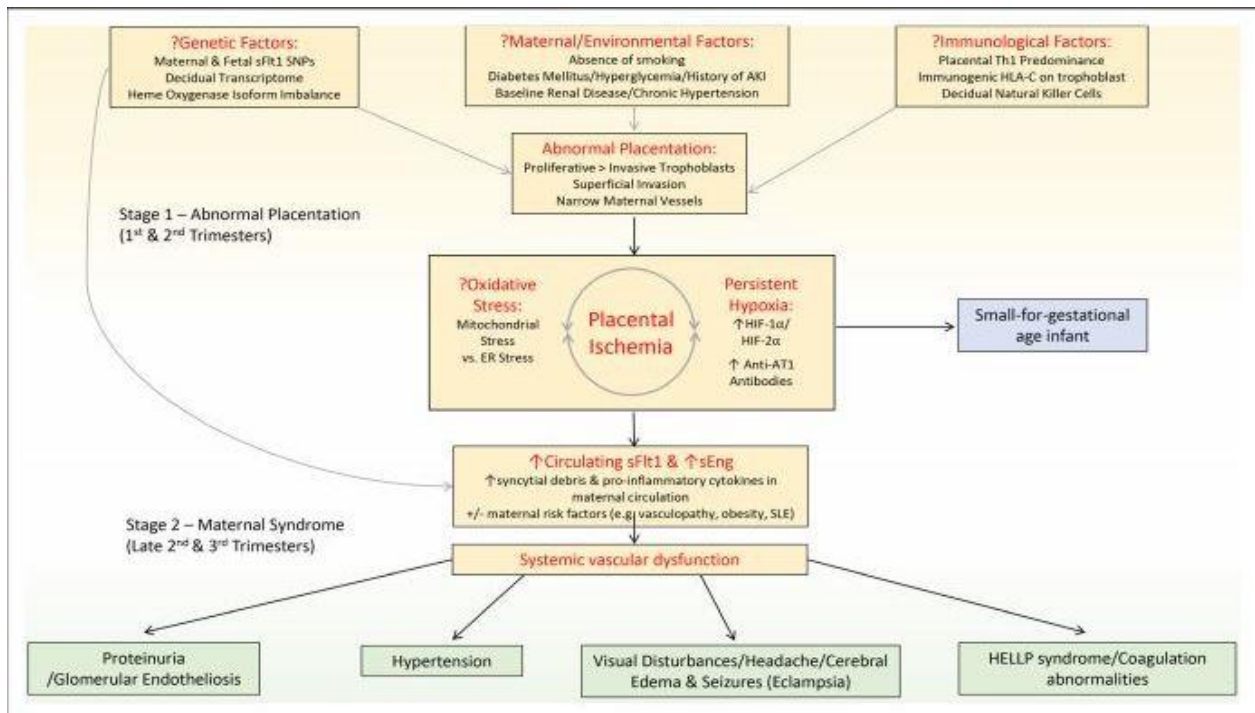
Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας είναι ελάχιστα κατανοητοί, αν και αυτός είναι ένας ενεργός τομέας διεθνούς έρευνας (Jim B & Karumanchi SA, 2017). Η παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας φαίνεται να προκύπτει από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ μητρικών και εμβρυϊκών παραγόντων και περιλαμβάνει πολλαπλά συστήματα οργάνων (Burgess A, et al., 2019· Ives C, et al., 2020). Φαίνεται ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ των φυσικών παραγόντων της γυναίκας και του δυσλειτουργικού πλακούντα, η οποία οδηγεί σε συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Demirci J, et al., 2018). Η απορρέουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί στην προσβολή πολλαπλών οργανικών συστημάτων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτουν τα τοιχώματα όλων των αγγείων, και έτσι τους παρέχουν στεγανότητα, αποτρέπουν την ενδαγγειακή πήξη, ρυθμίζουν τη συσπαστικότητα των λείων μυϊκών ινών και δρουν ως διαμεσολαβητές ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων. Κλινικές και παθολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ο πλακούντας έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση αυτού του συνδρόμου (Rana S, et al., 2019).

Η καλά υποστηριζόμενη αιτιολογική προέλευση της προεκλαμψίας έχει αποδειχθεί ότι προκύπτει από μη φυσιολογική πλακουντοποίηση, που οδηγεί σε ανώμαλη αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών, ισχαιμία του πλακούντα, υποξία και οξειδωτικό στρες (Karrar S & Hong P, 2023). Το κλινικό σύνδρομο ξεκινά με ανώμαλη εισβολή τροφοβλάστης πριν οι γυναίκες μάθουν ότι είναι έγκυες και πολύ πριν γίνουν εμφανείς οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου (Sircar M, et al., 2015). Κατά τη διάρκεια της κανονικής εμφύτευσης, οι κυτταροτροφοβλάστες εισβάλλουν στο ενδομήτριο, οδηγώντας σε αναδιαμόρφωση σπειροειδών αρτηριών και εξάλειψη του μέσου χιτώνα των σπειροειδών αρτηριών του

μυομητρίου, επιτρέποντας αυξημένη ροή αίματος στον πλακούντα, όλα ανεξάρτητα από τις μητρικές αγγειοκινητικές αλλαγές (Phipps EA, et al., 2019). Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, αυτή η εισβολή εξελίσσεται βαθιά στη σπειροειδή αρτηρία μέχρι το επίπεδο του μυομητρίου, που οδηγεί σε εκτεταμένη αναδιαμόρφωση των μητρικών σπειροειδών αρτηριδίων σε αγγεία υψηλής χωρητικότητας και υψηλής ροής (Brosens I, et al., 2011). Οι κυτταροτροφοβλάστες μεταναστεύουν στις μητρικές σπειροειδείς αρτηρίες, σχηματίζοντας αγγειακούς κόλπους στη διεπαφή εμβρύου-μητέρας για να παρέχουν διατροφή στο έμβρυο. Στην προεκλαμψία, οι κυτταροτροφοβλάστες αποτυγχάνουν να μετατραπούν από τον πολλαπλασιαστικό επιθηλιακό υπότυπο στον επεμβατικό ενδοθηλιακό υπότυπο προκαλώντας έτσι εξασθενημένη εισβολή τροφοβλαστών και ατελή αναδιαμόρφωση σπειροειδών αρτηριών (Zhou Y, et al., 1997). Με άλλα λόγια, ο κυτταροτροφοβλαστικός ιστός του πλακούντα αδυνατεί να διεισδύσει σε ικανοποιητικό βαθμό στις μητριάιες σπειροειδείς αρτηρίες και να εκτοπίσει τις μυοελαστικές δομές. Έτσι, η αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών αποτυγχάνει με αποτέλεσμα οι αρτηρίες να μην διευρύνονται στο βαθμο που θα έπρεπε, οπότε η αιμάτωση του πλακούντα είναι υποβέλτιστη. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως ελαττωματική πλακουντιοποίηση (Myatt L Miodonnik M, 1999). Η μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα επιφέρει την κακή αιμάτωση του. Η ανεπαρκής σπειροειδής αρτηριακή αναδιαμόρφωση οδηγεί σε στενά μητρικά αγγεία και σχετική ισχαιμία του πλακούντα. Οι στενές σπειροειδείς αρτηρίες είναι επιρρεπείς σε αθηρώσεις, χαρακτηρίζονται από την παρουσία μακροφάγων φορτωμένων με λιπίδια εντός του αυλού, ινωδοειδή νέκρωση του αρτηριακού τοιχώματος και μονοπύρηνιο περιαγγειακό διήθημα, που οδηγεί σε περαιτέρω συμβιβασμό στη ροή του πλακούντα. (Rana S, et al., 2019)

Καθώς η αγγειακή σκλήρυνση και η ανώμαλη αναδιαμόρφωση των αρτηριδίων του πλακούντα οδηγούν σε προοδευτική ισχαιμία του πλακούντα, η απελευθέρωση δεικτών δυσφορίας, όπως αντιαγγειογενετικοί και προφλεγμονώδεις παράγοντες, διευκολύνει την ανισορροπία αυξημένου ανταγωνισμού με θέσεις δέσμευσης για αγγειογόνους και βασικούς αυξητικούς παράγοντες. Αυτό προκαλεί κατάντη επιδράσεις του μη φυσιολογικού σχηματισμού αγγείων και ανεπαρκή αγγειακή προσαρμογή για πολλαπλά συστήματα οργάνων, κυρίως καρδιαγγειακά, νεφρικά και ηπατικά (Amaral LM, et al., 2017). Η προεκλαμψία εξελίσσεται σε δύο στάδια: ανώμαλη πλακουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο ακολουθούμενη από μητρικό σύνδρομο στο όψιμο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο που χαρακτηρίζεται από περίσσεια αντιαγγειογενετικών παραγόντων (Εικόνα 1). Ουσιαστικά στοιχεία υποστηρίζουν την ιδέα ότι ο άρρωστος πλακούντας οδηγεί σε απελευθέρωση διαλυτών τοξικών παραγόντων στη μητρική κυκλοφορία που οδηγούν σε φλεγμονή,

δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και συστηματική νόσο της μητέρας (Romero R & Chaiworapongsa T, 2013).

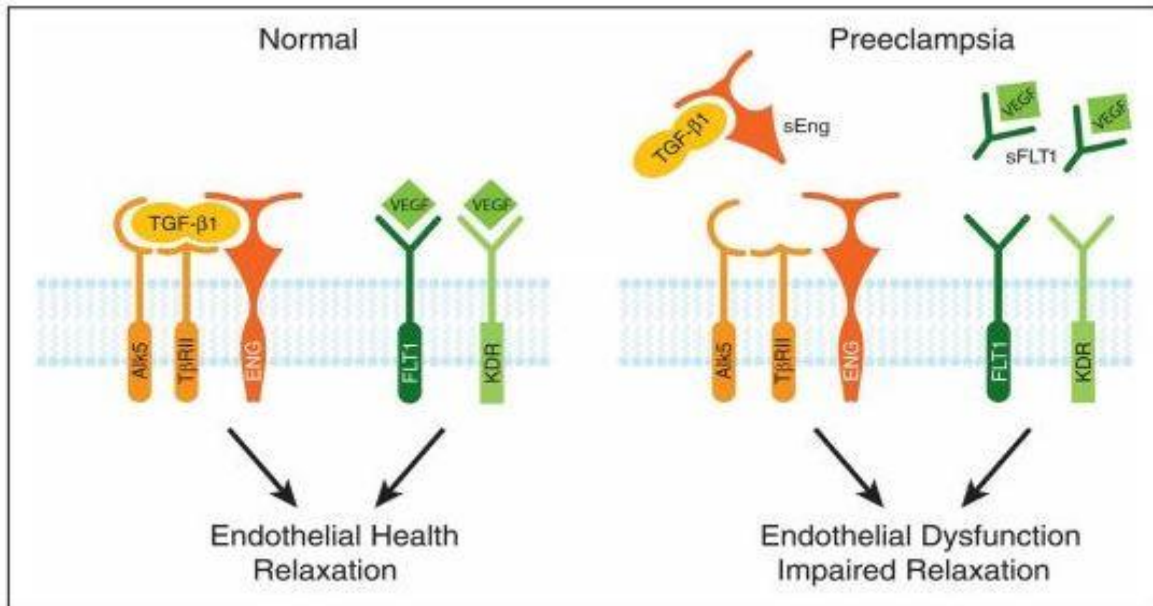


Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση παθογένεσης της προεκλαμψίας
 Πηγή: Rana S. et al. J American Heart Association 2019

Στους ανθρώπους, η ισχαιμία του πλακούντα μπορεί να εντοπιστεί μη επεμβατικά χρησιμοποιώντας μελέτες Doppler της μητριαίας αρτηρίας. Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, μελέτες Doppler της μητριαίας αρτηρίας έχουν επιβεβαιώσει ισχυρές συστολικές και διαστολικές αρτηριακές ροές της μήτρας. Αντίθετα, οι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν σημαντική έκπτωση της διαστολικής ροής με μια χαρακτηριστική εγκοπή στην κυματομορφή που προηγείται των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της προεκλαμψίας (North RA, et al., 1994).

Η προκύπτουσα ισχαιμία του πλακούντα οδηγεί σε αύξηση των αντιαγγειογενετικών δεικτών όπως η διαλυτή κινάση-1 τυροσίνης παρόμοια με fms (sFlt-1) και η διαλυτή ενδογλίνη (sEng) (Sircar M, et al., 2015· El-Sayed A, 2017). Η sFlt-1 έχει προταθεί ως ένας υποκείμενος μηχανισμός για την εξήγηση της νόσου στη μητρική και εμβρυϊκή μονάδα (Ives C, et al., 2020). Μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα της αντιαγγειογενετικής πρωτεΐνης sFLT1 σε πλακούντες που συλλέχθηκαν από γυναίκες με κλινική διάγνωση προεκλαμψίας. Η sFLT1 είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη που ασκεί αντιαγγειογενετικά αποτελέσματα δεσμεύοντας και αναστέλλοντας τη βιολογική δραστηριότητα των προαγγειογόνων πρωτεϊνών VEGF και PlGF (Εικόνα 2) (Rana S, et al., 2019). Η sFlt-1 δεσμεύεται με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και με τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα PlGF και μειώνει τα

επίπεδά τους. Έτσι, αναπτύσσεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στο μητρικό αγγειακό σύστημα (Ives C, et al., 2020). Ο VEGF είναι σημαντικός για τη διατήρηση της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, ειδικά στο εμφυτευμένο ενδοθήλιο, το οποίο βρίσκεται στον εγκέφαλο, το ήπαρ και τα σπείράματα, τα κύρια όργανα που επηρεάζονται από την προεκλαμψία.



Εικόνα 2: Η sFLT1 και η sENG προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ανταγωνιζόμενοι τον VEGF και τον TGF-β1

Πηγή: Rana S. et al. J American Heart Association 2019

Η sEng είναι ένας συνυποδοχέας της κυτταρικής επιφάνειας που δεσμεύεται και μειώνει τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού (TGF)-β, ο οποίος κανονικά προκαλεί μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων (Phipps EA, et al., 2019). Είναι ένας ενδογενής αναστολέας του TGF-β (μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β) (Εικόνα 2) (Powe CE, et al., 2011). Η sENG είναι αυξημένη στους ορούς των προεκλαμπτικών γυναικών 2 μήνες πριν από την εμφάνιση κλινικών σημείων προεκλαμψίας, συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και πέφτει μετά τον τοκετό (Levine RJ, et al., 2006 · Romero R, et al., 2008). Σε εγκύους αρουραίους, φαίνεται να ενισχύει τις αγγειακές επιδράσεις της sFLT1 για να προκαλέσει σοβαρή κατάσταση προεκλαμψίας, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης θρομβοπενίας και περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου (Venkatesha S, et al., 2006) και σε συνδυασμό με sFLT1, φαίνεται να προκαλεί εγκεφαλικό οίδημα που μοιάζει με την αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφαλοπάθεια που παρατηρείται σε ασθενείς με εκλαμψία (Rana S, et al., 2019). Αυτοί οι παράγοντες μεσολαβούν σε επακόλουθες επιδράσεις που δημιουργούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειοσυσταλτική κατάσταση, οξειδωτικό στρες και μικροεμβολές που συμβάλλουν στην εμπλοκή πολλαπλών συστημάτων των οργάνων και ως εκ τούτου στα

κλινικά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας. Είναι επίσης πιθανό ότι το προϋπάρχον ενδοθηλιακό στρες, όπως ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από μειωμένο ενδαγγειακό όγκο, μπορεί να προδιαθέσει περαιτέρω στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας (Phipps EA, et al., 2019).

Λόγω της βλάβης που υπόκειται το ενδοθήλιο, η παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως είναι η προστακυκλίνη και το μονοξειδίο του αζώτου, μειώνεται σε μεγάλο βαθμό διαταράσσοντας την ισορροπία ανάμεσα στην προστακυκλίνη και την θρομβοξάνη (Myatt L Miodonnik M, 1999). Η παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου σε μικρότερο βαθμό από το φυσιολογικό και η αυξημένη παραγωγή της θρομβοξάνης οδηγούν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην επιφάνεια της τροφοβλάστης με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των θρόμβων μέσα στις λάχνες και την ακόμα μεγαλύτερη μείωση της αιμάτωσης του εμβρύου. Το μονοξειδίο του αζώτου αδρανοποιείται από την ενδοθηλίνη-1 η οποία παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από τα δυσλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα (Gilbert E, 2011).

Εκτός από τη δυσλειτουργία του ενδοθελίου, οι ανοσολογικές ανωμαλίες συμβάλλουν στον φαινότυπο της προεκλαμψίας. Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, τα βοηθητικά κύτταρα T μετατοπίζονται προς τον αντιφλεγμονώδη φαινότυπο Th2, ο οποίος βοηθά στην εξουδετέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, των αυτοαντισωμάτων του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT1R), των ενεργών ειδών οξυγόνου του πλακούντα και της ενδοθηλίνης-1 (Rana S, et al., 2019). Ωστόσο, στην προεκλαμψία, τα βοηθητικά κύτταρα T μετατοπίζονται προς τον φαινότυπο Th1, αυξάνοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη IL-12 και η IL-18, και μειώνοντας την IL-10, η οποία οδηγεί σε απόπτωση και μειωμένη εισβολή τροφοβλάστης (Malik A, et al., 2019). Τα αυξημένα CD19+ CD5+ B λεμφοκύτταρα μπορεί να συμβάλλουν στην παραγωγή αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Πιθανότατα εμπλέκονται κύτταρα φυσικών φονέων (NK) της μήτρας, τα οποία διαφέρουν από τα περιφερειακά φυσικά φονικά κύτταρα, επειδή η αναστολή των φυσικών φονικών κυττάρων της μήτρας μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματική αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας. Οι συγκυτιακοί κόμβοι, τα κυστίδια που απορρίπτονται από τις τροφοβλάστες, μπορεί να διεγείρουν μια φλεγμονώδη απόκριση στον πλακούντα (Rana S, et al., 2019).

Το LIN28 είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει το RNA και επηρεάζει τον μεταβολισμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και την εισβολή. Το LIN28B αυξάνεται σε εξωλάχνια τροφοβλάστη/πλακούντα σε φυσιολογική εγκυμοσύνη. Στην προεκλαμψία, τα

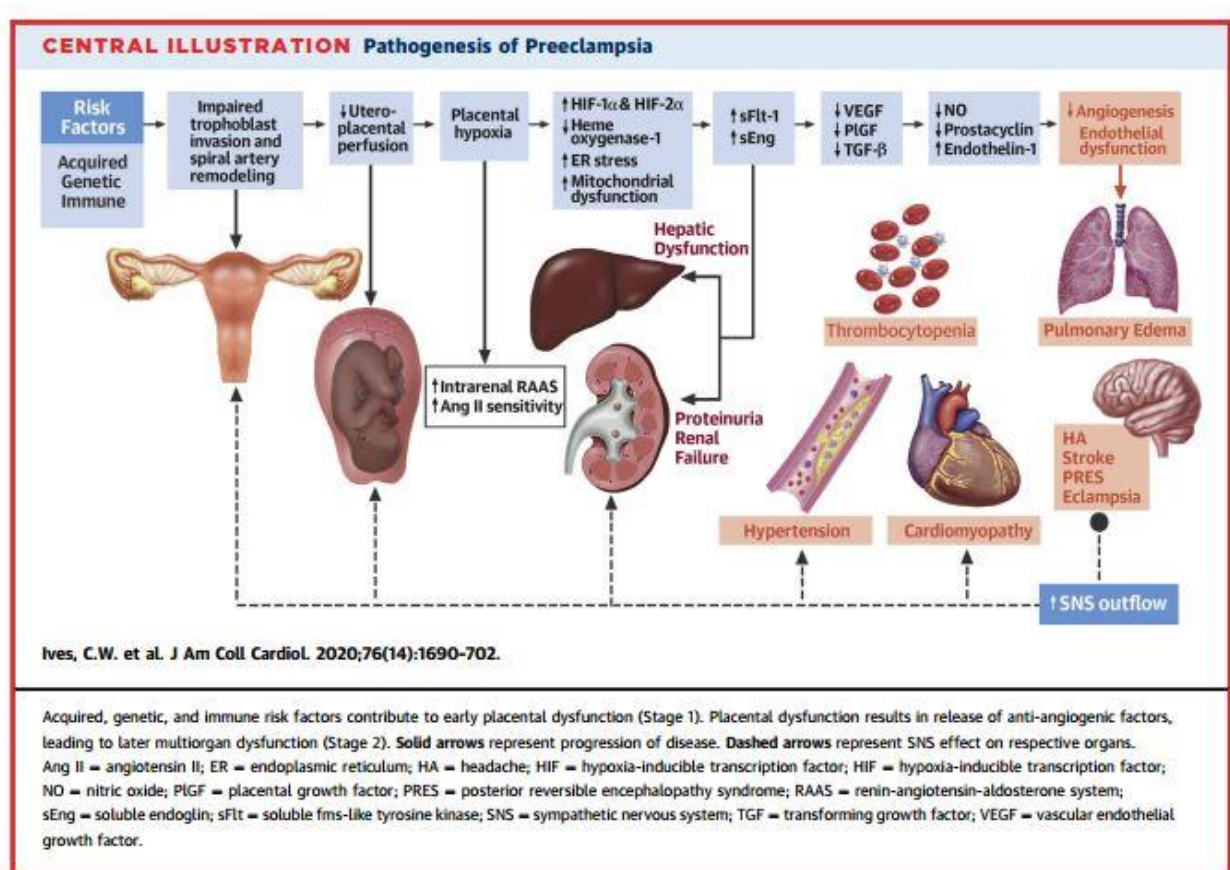
επίπεδα μειώνονται στον πλακούντα, υποδηλώνοντας έτσι έναν ρόλο στην προεκλαμψία με την μείωση της διαφοροποίησης και της εισβολής των τροφοβλαστών και την προαγωγή της φλεγμονής (Canfield J, et al., 2019).

Η κορίνη, μια καρδιακή πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο, έχει επίσης εντοπιστεί στον ιστό της μήτρας και έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις στην κορίνη που σχετίζονται με την προεκλαμψία (Cui Y, et al., 2012· Rana S, et al., 2019). Η ανεπάρκεια αφυδρογονάσης υδροξυακυλο-CoA μακράς αλυσίδας L-3, μια διαταραχή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, έχει συσχετιστεί με την προεκλαμψία (Jebbink J, et al., 2012). Μια μελέτη (Gammill HS, et al., 2018) διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία είναι πιο πιθανό να φέρουν μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας σε 43 γονίδια που σχετίζονται τόσο με την ιδιοπαθή διατατική όσο και με την περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια. Το γονίδιο TTN, το οποίο κωδικοποιεί τη σαρκομερική πρωτεΐνη τιτίνη, είχε την υψηλότερη συχνότητα μεταλλάξεων (Gammill HS, et al., 2018). Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα έχουν ταυτοποιήσει τόσο τον πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου rs4769613, κοντά στο γονίδιο κινάσης τυροσίνης 1 που μοιάζει με FMS, όσο και το Rs9478812, εντός της πρωτεΐνης PLEKHG1, η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (BP), να σχετίζονται με την προεκλαμψία (Rana S, et al., 2019). Δεν έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα αιτιολογικές μεταλλάξεις του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα, των γονιδίων sFlt-1 ή sEng (Malik A, et al., 2019).

Εκτός από την μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια, επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η κακή φθαρτοποίηση - ο στρωματικός μετασχηματισμός του ενδομητρίου για την προετοιμασία της εμφύτευσης - μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη προεκλαμψίας. Το παγκόσμιο μεταγραφικό προφίλ των δειγμάτων χοριακής λάχνης δείχνει ανεπαρκή ή ελαττωματική φθαρτοποίηση σε εγκυμοσύνες που αργότερα επιπλέκονταν από σοβαρή προεκλαμψία. Δεδομένων των αυξανόμενων ενδείξεων για εμβρυϊκές και μητρικές ανωμαλίες στην προεκλαμψία, ο ελαττωματικός πλακούντας μπορεί να είναι το αποτέλεσμα συνδυασμών παραγόντων που επηρεάζουν τόσο την τροφοβλάστη όσο και το φθαρτό (Rana S, et al., 2019).

Η αγγειοπάθεια του φθαρτού είναι μια αλλοίωση κοινή σε διαταραχές της ανεπάρκειας του πλακούντα, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης και της προεκλαμψίας, και συνδυάζει οξείες αθηρωματικές βλάβες με έσω υπερτροφία και περιαγγειακά λεμφοκύτταρα. Στους φαινοτύπους της προεκλαμψίας, η παρουσία

αγγειοπάθειας φθαρτού σχετίζεται με χειρότερη κλινική έκβαση, υψηλότερη διαστολική ΑΠ, χειρότερη νεφρική λειτουργία και περιγεννητικό εμβρυϊκό θάνατο (Stevens DU, et al., 2013). Ιστολογικά, τα φυσιολογικά αγγεία του φθαρτού του τρίτου τριμήνου χαρακτηρίζονται από επίπεδο ενδοθήλιο και απώλεια έσω λείου μυός, ενώ ο προεκλαμπτικός φθαρτός εμφανίζει σημεία χαλαρού οιδηματώδους ενδοθηλίου, υπερτροφία του μέσου αγγείου και απώλεια των τροποποιήσεων των λείων μυών που χαρακτηρίζει την αγγειοπάθεια του φθαρτού (Hetch JL, et al., 2016). Συνολικά, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα αγγεία του φθαρτού παρουσιάζουν δευτερογενείς αθηροσκληρωτικές αλλαγές στην προεκλαμψία. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί εάν αυτές οι αλλαγές είναι αντιπροσωπευτικές της συστηματικής ενδοθηλιακής βλάβης της μητέρας που οφείλεται σε παθολογικές αλλαγές όπως η υπέρταση ή εάν η αγγειοπάθεια του φθαρτού συμβάλλει στην παθογένεση του σταδίου (Rana S, et al., 2019).



Εικόνα 3: Παθογένεση της προεκλαμψίας
 Πηγή: Ives, C.W. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690–702

2. ΜΑΣΤΟΣ - ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ

Η φυσιολογική ανάπτυξη του γυναικείου μαστού είναι η βάση για τη μαστογένεση, τη γαλακτογένεση και τη γαλουχία. Οι επαγγελματίες υγείας που έχουν κατανόηση της φυσιολογίας της γαλουχίας θα έχουν τα απαραίτητα εργαλεία για να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς τους ώστε να μεγιστοποιήσουν τις πιθανότητες επιτυχούς θηλασμού.

Το μαστικό σύστημα δεν μοιάζει με άλλα συστήματα οργάνων. Από τη γέννηση έως την εφηβεία, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, κανένα άλλο ανθρώπινο όργανο δεν εμφανίζει τόσο δραματικές αλλαγές στο μέγεθος, το σχήμα και τη λειτουργία όπως το στήθος. Ο μαστός θεωρείται επικουρικό γεννητικό όργανο επειδή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εγκυμοσύνη και στον θηλασμό.

Ο ανθρώπινος μαστικός αδένας είναι ένας εξαιρετικά εξελιγμένος αδένας του δέρματος, ο οποίος περιγράφεται καλύτερα ως αποκρινής (δηλαδή, τα συστατικά του γάλακτος συντίθενται και εκκρίνονται χωρίς καταστροφή των αδενικών κυττάρων) ή ως μεροκρινής (δηλαδή, ο αδένας λειτουργεί επανειλημμένα χωρίς κυτταρική καταστροφή) αδενική δομή. Η κύρια λειτουργία του μαστικού αδένος είναι η παραγωγή γάλακτος. Είναι ένα από τα λίγα ανθρώπινα όργανα που υφίστανται επαναλαμβανόμενους κύκλους δομικής ανάπτυξης, διαφοροποίησης και παλινδρόμησης. (Buhimschi C, 2004).

Δύο πολύπλοκα φαινόμενα συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: η μαστογένεση και η γαλακτογένεση. Η μαστογένεση αντιπροσωπεύει μια δομική αναπτυξιακή διαδικασία πριν την γέννηση ενώ η γαλακτογένεση εμφανίζεται συχνότερα μετά τη γέννηση και αντιπροσωπεύει τη διαδικασία σύνθεσης και έκκρισης του γάλακτος. Η παραγωγή γάλακτος διατηρείται έως ότου το νεογνό δεν το χρειάζεται πλέον ή έως ότου οι παράγοντες που εμπλέκονται στη διατήρηση και τη διέγερση της γαλουχίας δεν ενεργούν πλέον για τη διέγερση του αδένος. Ο μαστικός αδένας υφίσταται ενέλιξη και ο κύκλος μπορεί να επαναληφθεί σε έναν νέο αναπαραγωγικό κύκλο (Buhimschi C, 2004).

Η φυσιολογία της γαλουχίας είναι μια διαδικασία που αρχίζει να ισχύει πολύ πριν από τον πρώτο θηλασμό του νεογέννητου βρέφους. Απαιτεί το στήθος να αλλάζει σε σύνθεση, μέγεθος και σχήμα σε κάθε στάδιο της γυναικείας ανάπτυξης. Η ανάπτυξη περιλαμβάνει την εφηβεία, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Αυτά τα στάδια επηρεάζονται από έναν καταρράκτη φυσιολογικών αλλαγών που είναι κρίσιμες για τον επιτυχή θηλασμό.

Το ανθρώπινο γάλα περιέχει πολύ σημαντικά θρεπτικά συστατικά που είναι ειδικά για την αύξηση και την ανάπτυξη του ανθρώπινου βρέφους. Τα οφέλη της διατροφής με μητρικό γάλα έχουν ήδη αναγνωρισθεί, όπως και η μοναδική σημασία κάθε θρεπτικού συστατικού που περιέχεται σε αυτό. Το ανθρώπινο μητρικό γάλα είναι η πιο πολύτιμη διατροφική πηγή για τα βρέφη και περιέχει μικροβιώματα και miRNA για αύξηση και ανάπτυξη. Δεδομένου ότι η καλύτερη διατροφή είναι διαθέσιμη μέσω του ανθρώπινου γάλακτος, η επαρκής παραγωγή μητρικού γάλακτος είναι απαραίτητη (Yong Joo Kim, 2020).

2.1.ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΜΑΣΤΟΥ

2.1.1.ΔΟΜΗ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός αποτελεί ημισφαιρική, λιπώδη πτυχή του δέρματος η οποία περιέχει τον μαστικό αδένα και παρουσιάζει ιδιαίτερη ανάπτυξη στις γυναίκες μετά την εφηβεία. Αποτελείται από επιθηλιακό ιστό, συνδετικό ή ινώδη ιστό, λιπώδη αλλά και μυϊκό ιστό. Οι δύο μαστοί βρίσκονται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα ανάμεσα στη 2^η-3^η και 6^η-7^η πλευρά και από το χείλος του στήνους έως και την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή. Οι μαστοί διαχωρίζονται από τον θωρακικό μυ με τη θωρακική περιτονία. Ανάμεσα στους μαστούς υπάρχει ο μεσομάστιος κόλπος. Ο μαζικός αδένας έχει σχήμα δισκοειδές εκτός από μία προεξοχή που σχηματίζεται η αποκαλούμενη μασχαλιαία ουρά ή ουρά του Spence. Η πρόσθια επιφάνεια του μαστού καλύπτεται από λεπτό και λείο δέρμα στο μέσο περίπου του οποίου διακρίνονται η θηλή, η θηλαία άλω αλλά και τα αλωαία οζίδια τα οποία βρίσκονται διατεταγμένα σε κύκλο γύρω από τη θηλή. Η θηλή και η θηλαία άλω περιέχουν στυτικούς λείους μύες. Τα τριχοθυλάκια περιβάλλουν τη θηλή και τη θηλαία άλω αλλά δεν βρίσκονται μέσα στη θηλή/θηλαία άλω. Οι περισσότερες γυναίκες έχουν τουλάχιστον μερικές τρίχες στη θηλή. Το καλυπτικό λείο δέρμα τροποποιείται στο κέντρο κάθε μαστού για να σχηματίσει μια θηλή μέσα στην οποία ανοίγουν οι πόροι. Μερικοί από αυτούς τους αγωγούς ενώνονται έτσι ώστε να εμφανίζονται 5 έως 10 ανοίγματα στην επιφάνεια της θηλής. Η θηλή προβάλλει ως ένα μικρό κυλινδρικό σώμα με χρωματισμένο ζαρωμένο δέρμα ελαφρώς κάτω από το κέντρο κάθε μαστού περίπου στο επίπεδο του τέταρτου μεσοπλεύριου χώρου. Η σύσπασση των δεσμίδων λείων μυών κάτω από τη θηλή και τη θηλαία άλω κάνει τη θηλή να είναι σταθερή και να προεξέχει. Η θηλή παρουσιάζει αυξημένη ποσότητα μελανίνης η οποία, της προσδίδει το καστανέρυθρο χρώμα. Η θηλαία άλω είναι υποστρόγγυλη περιοχή γύρω από τη θηλή, και έχει και αυτή καστανέρυθρο χρώμα. Εντός της θηλαίας άλω βρίσκονται οι αδένες του Μοντγκόμερ - ή τα φυμάτια του Μοντγκόμερ όπως ονομάζονται κοινώς - που συνοδεύουν τους

σημηματογόνους αδένες και μερικούς διάσπαρτους ιδρωτοποιούς αδένες. Τα φυμάτια είναι πραγματικοί μαστικοί αδένες των οποίων οι πόροι και το εκκριτικό παρέγχυμα είναι ίδιοι με εκείνους των μαστικών αδένων που ανοίγουν στην άκρη των θηλών. Ως εκ τούτου, αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της δομής του μαστού και του συνολικού ιστού του μαστού. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι αυτοί οι αδένες παρέχουν λίπανση της θηλής και αντισηψία. Η οπίσθια επιφάνεια του μαστού επικάθεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός ενώ η περιφέρεια του μαστού μεταβαίνει βαθμιαία στο γύρω δέρμα. Το περιμαστικό λίπος είναι η συνέχεια του υποδόριου λίπους, είναι εντονότερο στην πρόσθια περιοχή του μαστού, ανάμεσα στο δέρμα και στο μαστικό αδέν. Στην πρόσθια στιβάδα του περιμαστικού λίπους οι σύνδεσμοι που διατρέχουν κατακόρυφα το στήθος και συνδέουν το βαθύ στρώμα του υποδόριου ιστού στο χόριο του δέρματος είναι οι υποστηρικτικοί σύνδεσμοι ή οι σύνδεσμοι του Cooper (Riordan J, 2005).

Ο ώριμος μαστικός αδένας αποτελείται από 15 έως 25 λοβούς που χωρίζονται από διαφράγματα που αναδύονται από τον ινώδη ιστό που καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια του μαστού. Ο λιπώδης ιστός περιβάλλει την επιφάνεια του μαστού και το διάστημα μεταξύ των λοβών. Ωστόσο, η αφθονία του επηρεάζει το σχήμα και το μέγεθος των μαστών. Οι λοβοί κατανέμονται ακτινωτά. Ο καθένας αποτελείται από πολλά λόβια που αποτελούνται από μεγάλους αριθμούς σακοειδών δομών που ονομάζονται "κυψελίδες". Οι κυψελίδες ενώνουν τους αγωγούς τους (ενδολοβώδεις πόρους) για να σχηματίσουν έναν μοναδικό λοβιακό πόρο, ο οποίος, με τη σειρά του, συγκλίνει χωριστά προς τη θηλή (γαλακτοφόρος αγωγός). Πριν το άνοιγμά τους στη θηλή, οι γαλακτοφόροι πόροι ανοίγουν σε γαλακτοφόρους κόλπους (αμπούλες) που χρησιμεύουν ως μικρές δεξαμενές γάλακτος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Buhimschi C, 2004).

Οι κυψελίδες είναι οι βασικές μονάδες του ώριμου αδενικού ιστού, οι οποίες αποτελούνται από εκκριτικές μονάδες στις οποίες καταλήγουν οι πόροι. Η κυψελίδα αποτελείται από ένα ενιαίο στρώμα επιθηλιακών κυττάρων με περιβάλλοντες υποστηρικτικές δομές. Κάθε ομάδα εκκριτικών κυττάρων μιας κυψελίδας περιβάλλεται από μυοεπιθηλιακά κύτταρα, μια συσταλτική μονάδα υπεύθυνη για την εκτόξευση γάλακτος στους πόρους. Το γάλα εκκρίνεται συνεχώς στον κυψελιδικό αυλό όπου αποθηκεύεται έως ότου το αντανακλαστικό απελευθέρωσης πυροδοτήσει τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα να συστέλλονται και να αποβάλλουν το γάλα. (Neville M, 2001). Κάθε πόρος συγχωνεύεται, χωρίς να επικοινωνεί με τους γείτονές του, σε έναν μεγαλύτερο αγωγό. Κάθε στήθος έχει εννέα έως δέκα ανοίγματα αγωγών, που μερικές φορές ονομάζονται «πόροι της θηλής». Οι αγωγοί είναι επενδεδυμένοι

με στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο κοντά στη θηλή, με κολονοειδές επιθήλιο σε πιο απομακρυσμένες περιοχές και εξαιρετικό αγγειακό συνδετικό ιστό (Riordan J, 2005).

2.1.2.ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός είναι έντονα αγγειωμένος. Η αρτηριακή παροχή του μαστού αποτελείται από κλάδους από μασχαλιαία, μεσοπλεύρια και θωρακικά αγγεία (Buhimschi C, 2004). Το αίμα παρέχεται στο μαστό μέσω των εσωτερικών μαστικών (60%) και των πλευρικών θωρακικών (30%) αρτηριών.

Οι φλέβες περιγράφουν έναν αναστομωτικό κύκλο που περιβάλλει το θηλή που ονομάζεται «κύκλος Haller» (Buhimschi C, 2004).

Οι κύριες ομάδες των λεμφαδένων που σχετίζονται με τον μαστό είναι οι λεμφαδένες που βρίσκονται μέσα στο λίπος της μασχάλης (μασχαλιαίοι λεμφαδένες), οι υπερκλείδιοι και οι υποκλείδιοι λεμφαδένες καθώς και οι έσω μαστικοί. Τα λεμφαγγεία, ως επί το πλείστον, εκτείνονται κατά μήκος του κατώτερου ορίου του θωρακικού μυός προς τους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Τα λεμφαγγεία στην εσωτερική πλευρά του μαστού διατρυπούν τον μεσοπλεύριο χώρο και παροχετεύουν τη λέμφο στους πρόσθιους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (Buhimschi C, 2004).

Η παροχή νεύρων του μαστού προέρχεται από τα μεσοπλεύρια νεύρα του τέταρτου, πέμπτου και έκτου μεσοπλεύριου διαστήματος. Το τέταρτο μεσοπλεύριο νεύρο διεισδύει στην οπίσθια όψη του μαστού (αριστερός μαστός 4^η ώρα, δεξιός μαστός 8^η ώρα) και παρέχει τη μεγαλύτερη αίσθηση στη θηλή και στην θηλαία άλω. Το στήθος έχει ανομοιόμορφα μοτίβα αίσθησης: η θηλαία άλως είναι το πιο ευαίσθητο μέρος του μαστού, το δέρμα δίπλα στη θηλαία άλω είναι λιγότερο ευαίσθητο και η ίδια η θηλή είναι η λιγότερο ευαίσθητη. Οι ελεύθερες αισθητήριες απολήξεις διαχέονται στην περιφερική περιοχή του μαστού και της θηλαίας άλω. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν την κυψελίδα δεν είναι νευρωμένα (Buhimschi C, 2004).

2.2.ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η ανάπτυξη του μαστού ξεκινά νωρίς, από την τέταρτη εβδομάδα της κύησης, όταν δύο παράλληλες αρχέγονες λωρίδες γάλακτος αναπτύσσονται από τη μασχάλη έως τη

βουβωνική χώρα στον κορμό του εμβρύου. Αυτές οι λωρίδες γίνονται η κορυφογραμμή του μαστού ή η γραμμή γάλακτος μέχρι την πέμπτη εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Αυτή η κορυφογραμμή ή η γραμμή είναι στην πραγματικότητα μια πάχυνση των επιθηλιακών κυττάρων σε μια εντοπισμένη κοιλιοπλάγια περιοχή στο έμβρυο που συνεχίζεται τις εβδομάδες 7 και 8 και συνοδεύεται από ανάπτυξη προς τα μέσα στο θωρακικό τοίχωμα. Μεταξύ της 12ης και της 16ης εβδομάδας κύησης, αυτά τα εξειδικευμένα κύτταρα διαφοροποιούνται περαιτέρω στον λείο μυ της θηλής και της θηλαίας άλω. Επίσης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα επιθηλιακά κύτταρα συνεχίζουν να εξελίσσονται σε λόβια και στη συνέχεια, σε δενδροειδές σχήμα, πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν επιθηλιακούς κλάδους που τελικά γίνονται κυψελίδες (Riordan J, 2005). Οι φυλετικές ορμόνες του πλακούντα εισέρχονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία και διεγείρουν το σχηματισμό καναλιών του διακλαδισμένου επιθηλιακού ιστού. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται μέχρι το έμβρυο να γίνει 32 εβδομάδων. Από την 32η έως την 40η εβδομάδα κύησης, αναπτύσσονται λοβιακές-κυψελιδικές δομές που περιέχουν πρωτόγαλα. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η μάζα του μαστικού αδένου του εμβρύου αυξάνεται τέσσερις φορές σε σχέση με την αρχική του μάζα και η θηλή και η θηλαία άλως αναπτύσσονται περαιτέρω και γίνονται πιο σκούρα. Μετά τη γέννηση, ο μαστικός ιστός του νεογνού μπορεί να εκκρίνει πρωτόγαλα.

Η ανάπτυξη των μαστικών αδένων κατά την παιδική ηλικία περιορίζεται στη γενική ανάπτυξη, και παραμένει ανεπαρκής μέχρι την εφηβεία. Ωστόσο, στην εφηβεία, τα οιστρογόνα και ένας παράγοντας της υπόφυσης, πιθανώς η αυξητική ορμόνη, γίνονται η κύρια επιρροή στην ανάπτυξη του μαστού σε ένα κορίτσι όταν, στην ηλικία των 10 έως 12 ετών, οι πρωτογενείς και δευτερεύοντες πόροι μεγαλώνουν και διαιρούνται και σχηματίζουν τερματικούς πόρους σε σχήμα ράβδου, που σχετίζονται με την έναρξη λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Εκτός εγκυμοσύνης, οι κυψελίδες είναι μικρές, συμπαγείς και γεμάτες με μια μάζα κοκκώδους ιστού (Buhimschi C, 2004). Τα λόβια εξελίσσονται σε νέους κλάδους και μικρούς πόρους, οι οποίοι αργότερα γίνονται οι κυψέλες. Κατά τη διάρκεια κάθε εμμηνορρυσιακού κύκλου, ο πολλαπλασιασμός και η ενεργός ανάπτυξη του ιστού του πόρου συμβαίνει κατά τη φάση της ωοθυλακιωρρηξίας, φθάνει στο μέγιστο στην όψιμη ωχρινική φάση και στη συνέχεια υποχωρεί. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου ωορρηξίας, οι στεροειδείς ορμόνες των ωοθηκών, κυρίως η προγεστερόνη, ευνοεί την περαιτέρω ανάπτυξη του μαστού που δεν υποχωρεί ποτέ στην προηγούμενη κατάσταση του προηγούμενου κύκλου. Τραύμα, τομές ή ακτινοθεραπεία στους λοβούς του μαστού στην προεφηβική εποχή μπορεί να προκαλέσει κακή ανάπτυξη με υποπλασία του υπολοίπου μαστού που έχει μελλοντικές συνέπειες για τη γαλουχία.

Η πλήρης ανάπτυξη της λειτουργίας του μαστού συμβαίνει μόνο στην εγκυμοσύνη όταν οι μαστοί αυξάνονται σε μέγεθος και η θηλή σκουραίνει. Εκτός από τη μήτρα, κανένα άλλο όργανο δεν αλλάζει τόσο δραματικά όσο το στήθος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Η νέα εκβλάστηση δομών συνεχίζεται περίπου μέχρι την ηλικία των 35 ετών. Εκτός από την προγεστερόνη, η προλακτίνη ή το πλακουντιακό γαλακτογόνο πιστεύεται ότι είναι απαραίτητα για τα τελικά στάδια της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης του μαστού (Neville M, 2001· Riordan J, 2005).

Κατά την εφηβεία, σχηματίζεται λοβός τύπου 1. Οι αλλαγές στο επίπεδο των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κατά τη διάρκεια κάθε εμμηνορρυσιακού κύκλου διεγείρουν το λοβό 1 να παράγει νέους κυψελιδικούς ασκούς και τελικά να εξελιχθεί σε πιο ώριμες δομές, γνωστές ως λοβοί τύπου 2 και τύπου 3. Μόλις ολοκληρωθεί η εφηβεία, δεν συμβαίνουν περαιτέρω αλλαγές στο γυναικείο στήθος μέχρι την εγκυμοσύνη (Pillay J & Davis T, 2023).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ωρίμανση του επιθηλίου συμβαίνει σε μεγάλο βαθμό ως απόκριση σε υψηλότερα επίπεδα προγεστερόνης. Ο αυξημένος όγκος του ιστού του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού του εκκριτικού ιστού. Στην αρχή της εγκυμοσύνης, ο λοβός τύπου 3 σχηματίζεται λόγω της επίδρασης της χοριακής γοναδοτροπίνης. Αυτοί οι νεοσχηματισμένοι λοβοί έχουν μεγαλύτερο μέγεθος και μεγαλύτερο αριθμό επιθηλιακών κυττάρων που συνθέτουν κάθε κόλπο. Στο τέλος της εγκυμοσύνης, ο πολλαπλασιασμός των νέων κυψελίδων μειώνεται και ο αυλός διαστέλλεται με εκκριτικό υλικό ή πρωτόγαλα (Pillay J & Davis T, 2023). Οι ενδολοβικοί πόροι αναπτύσσονται γρήγορα για να σχηματίσουν μπουμπούκια που γίνονται κυψελίδες. Κάθε κυψελίδα περιβάλλεται από ένα πλέγμα μυοεπιθηλιακού ιστού και ένα τριχοειδές δίκτυο. Τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν την κυψελίδα χρησιμεύουν ως εκτοξευτές γάλακτος κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (Buhimschi C, 2004). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα στήθη μεγαλώνουν, το δέρμα φαίνεται πιο λεπτό και οι φλέβες γίνονται πιο εμφανείς. Η διάμετρος της θηλαίας άλω αυξάνει. Η ανάπτυξη της θηλαίας άλω σχετίζεται με το πλακουντιακό γαλακτογόνο στον ορό. Καθώς οι θηλές γίνονται πιο στητές, η μελάγχρωση της θηλής αυξάνεται και οι αδένες του Μοντγκόμερυ μεγαλώνουν.

Κατά τη διάρκεια του τοκετού και της γαλουχίας, μπορεί να παρατηρηθεί περαιτέρω ανάπτυξη και διαφοροποίηση στο λοβό μαζί με την έκκριση γάλακτος. Το αδενικό συστατικό του μαστού έχει πλέον αυξηθεί σε σημείο που σχηματίζεται κυρίως από επιθηλιακά στοιχεία και πολύ λίγο στρώμα. Αυτό θα επιμείνει κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (Pillay J & Davis T,

2023).

Τέλος, η εισβολή των μαστικών αδένων συμβαίνει με τη διακοπή της γαλουχίας και απαιτεί έναν συνδυασμό στέρξης γαλακτογονικής ορμόνης και τοπικών αυτοκρινών σημάτων που σηματοδοτούν τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο και την αναδιαμόρφωση των ιστών. Δεν συμβαίνει πλήρης παλινδρόμηση και η εγκυμοσύνη προκαλεί μόνιμη αύξηση στο μέγεθος και τον αριθμό των λοβών. Μετά τη γαλουχία, υπάρχει πάντα η δυνατότητα των αδένων να παράγουν γάλα ως απόκριση σε τακτική διέγερση (Pillay J & Davis T, 2023).

2.3.ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΑΛΟΥΧΙΑΣ

Ο ενδοκρινικός έλεγχος της γαλουχίας είναι ένας από τους πιο σύνθετους φυσιολογικούς μηχανισμούς της ανθρώπινης αναπαραγωγής. Η αρχική ανάπτυξη του συστήματος του πόρου εξαρτάται από τα οιστρογόνα, ενώ οι αυξητικές ορμόνες και η κορτιζόλη έχουν συνεργιστική δράση. Η εγκυμοσύνη είναι μια κρίσιμη περίοδος επειδή η προγεστερόνη, τα οιστρογόνα, η κορτιζόλη, το πλακουντιακό γαλακτογόνο και η ινσουλίνη θα πρέπει να προετοιμάσουν τον αδένα για τη γαλουχία και θα πρέπει να δρουν συντονισμένα και με σωστή σειρά (Buhimschi C, 2004). Η ανάπτυξη του κυψελιδικού συστήματος απαιτεί προλακτίνη, οιστρογόνα και προγεστερόνη. Η σύνθεση των πρωτεϊνών του γάλακτος (καζεΐνη και λακταλβουμίνη) ρυθμίζεται κυρίως από την προλακτίνη, αλλά διευκολύνεται από τις αυξητικές ορμόνες, την κορτιζόλη και την ινσουλίνη (Torper Y & Freeman C, 1980). Έχει αναγνωριστεί ότι ο μαστικός αδένας είναι ο ίδιος ένα ενδοκρινικό όργανο που συνθέτει και εκκρίνει αυξητική ορμόνη (GH), πεππίδιο που σχετίζεται με την παραθυρεοειδική ορμόνη (PTHrP), λεπτίνη και προλακτίνη (PRL). Και τα τέσσερα εκκρίνονται στο γάλα και είναι πιθανό ότι η GH και η PTHrP, τουλάχιστον, εκκρίνονται στο πλάσμα και έχουν μεταβολικές επιδράσεις (Neville M, et al., 2002). Η σημασία του ενδοκρινικού περιβάλλοντος στη γαλουχία τονίζεται ξεκάθαρα με βάση το γεγονός ότι τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλουν την κυψελίδα δεν είναι νευρωμένα (Buhimschi C, 2004).

2.3.1.ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

Η προλακτίνη είναι η βασική ορμόνη της γαλουχίας. Η δομή της μοιάζει με εκείνη ενός απλού πολυπεπτιδίου που περιέχει 198 υπολείμματα αμινοξέων. Η προλακτίνη, η αυξητική ορμόνη και η χοριακή σωματοτροπίνη σχηματίζουν ένα σύνολο ορμονών που πιστεύεται ότι έχει εξελιχθεί από ένα κοινό προγονικό γονίδιο. Οι Owerbach κ.ά. ανέφεραν ότι το γονίδιο της

ανθρώπινης προλακτίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 (Owerbach D, et al., 1981). Η ανθρώπινη προλακτίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη που συντίθεται και απελευθερώνεται από τα λακτοτρόπα κύτταρα της αδενούπόφυσης (πρόσθιος λοβός). Μελέτες ανοσοϊστοχημείας έδειξαν ότι τα λακτοτρόπα κύτταρα της ανθρώπινης υπόφυσης αντιπροσωπεύουν περίπου το 32% έως 55% του συνολικού πληθυσμού των κυττάρων της υπόφυσης. Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο αδένας της ανθρώπινης αδενούπόφυσης μεγεθύνεται για να φτάσει σε όγκους που είναι σχεδόν διπλάσιοι από το κανονικό, μη έγκυο μέγεθός του. Μια έντονη υπερπλαστική και υπερτροφική διαδικασία του πληθυσμού των λακτοτρόπων προφανώς ευθύνεται για μια τέτοια δραματική αύξηση του όγκου (Buhimschi C, 2004). Η σύνθεση και η έκκριση της προλακτίνης δεν περιορίζεται στην πρόσθια υπόφυση. Μάλλον, περιλαμβάνουν επίσης αρκετές θέσεις στον εγκέφαλο (φλοιός, ιππόκαμπος, αμυγδαλή, παρεγκεφαλίδα, εγκεφαλικό στέλεχος και νωτιαίος μυελός). Ο πλακούντας, το αμνίον, ο φθαρτός και η μήτρα παράγουν επίσης προλακτίνη. Η προλακτίνη βρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα του θηλάζοντος μαστικού αδένα καθώς και στο μητρικό γάλα. Η προλακτίνη του γάλακτος εμπλέκεται στην ωρίμανση του νευροενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος (Yong Joo Kim, 2020).

Η προλακτίνη προαναγγέλλει τον κύριο ρόλο στη γαλακτογένεση, αλλά συνιστάται η αυξημένη κατανόηση του βασικού φυσιολογικού ελέγχου και των αλληλεπιδράσεων διαφόρων ορμονών που σχετίζονται με τη γαλουχία (Yong Joo Kim, 2020). Η προλακτίνη είναι απαραίτητη για την πολλαπλασιαστική φάση της κυψελιδογένεσης καθώς και της γαλακτογένεσης (Levine S & Muneyyirci-Delale O, 2018). Διεγείρει την ανάπτυξη των πόρων του μαστικού αδένα και τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και διεγείρει τη σύνθεση της πρωτεΐνης του γάλακτος. Αν και η προλακτίνη είναι απαραίτητη για την έκκριση γάλακτος, ο όγκος του γάλακτος δεν ρυθμίζεται άμεσα από τη συγκέντρωση της προλακτίνης στο πλάσμα (Yong Joo Kim, 2020). Το άδειασμα του μαστού από το θηλασμό του βρέφους θεωρείται ότι είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας. Η συγκέντρωση της προλακτίνης αυξάνεται γρήγορα με το πιπίλισμα-απομύζηση της θηλής που διεγείρει τις νευρικές απολήξεις που βρίσκονται εκεί. Τα επίπεδα στο πλάσμα των γυναικών επηρεάζονται από το διάστημα μεταξύ των γευμάτων και τη διάρκειά τους και από τον χρόνο μετά τον τοκετό (**Neville M, et al., 2002**).

Η παραγωγή προλακτίνης βασίζεται σε οιστρογόνα, προγεστερόνη, γλυκοκορτικοειδή, ινσουλίνη, θυρεοειδική ορμόνη και παραθυρεοειδική ορμόνη. Η προλακτίνη ενισχύει επίσης την πρόσληψη ορισμένων αμινοξέων και γλυκόζης καθώς και την παραγωγή σακχάρου γάλακτος και λιπαρών γάλακτος. Η προλακτίνη προσελκύει ανοσοβλάστες ανοσοσφαιρίνης A

από τον γαστρεντερικό λεμφικό ιστό για το ανοσοποιητικό σύστημα του μαστικού αδένα (Yong Joo Kim, 2020). Μετά τη σύνθεσή της, η προλακτίνη αποθηκεύεται σε κυτταροπλασματικά εκκριτικά κοκκία μέχρι τη συστηματική απελευθέρωσή της.

Ο εκκριτικός μηχανισμός της προλακτίνης είναι πολύπλοκος επειδή βρίσκεται υπό τον άμεσο έλεγχο ενός διπλού ρυθμιστικού συστήματος που περιλαμβάνει ανασταλτικούς και διεγερτικούς παράγοντες της προλακτίνης (Buhimschi C, 2004). Τα ανασταλτικά αποτελέσματα είναι κυρίως και προκαλούνται κυρίως από την ντοπαμίνη. Μια ποικιλία υποθαλαμικών ανασταλτικών παραγόντων προλακτίνης (ντοπαμίνη, σύστημα γ-αμινοβουτυρικού οξέος [GABA]) δρουν σε συνδυασμό με τους υποθαλαμικούς παράγοντες απελευθέρωσης προλακτίνης (θυρεοτροπίνη, αγγειακό εντερικό πεπτιδίο, αγγιοτενσίνη II). Άλλοι παράγοντες (π.χ., ωκυτοκίνη, σεροτονίνη, οπιοειδή, ισταμίνη, ουσία P, αργινίνη-λευκίνη) ρυθμίζουν την απελευθέρωση προλακτίνης μέσω ενός αυτοκρινούς/παρακρινούς μηχανισμού, ενώ οι ορμόνες των οιστρογόνων και της προγεστερόνης μπορούν να δράσουν σε επίπεδα υποθαλάμου και αδενούποφουσης (Buhimschi C, 2004).

Αν και το γονίδιο της προλακτίνης είναι προγραμματισμένο γενετικά για να ανταποκρίνεται ειδικά σε πολλούς ενδοκρινικούς παράγοντες, τα οιστρογόνα παραμένουν οι κύριοι μεταγραφικοί ρυθμιστές στο γονίδιο της προλακτίνης (Anderson I & Gorski J, 2000). Η μεταγραφή του γονιδίου της προλακτίνης ρυθμίζεται κυρίως από τον ειδικό μεταγραφικό παράγοντα της υπόφυσης, Pit-1. Το Pit-1 ενεργοποιεί και ρυθμίζει τη μεταγραφή της προλακτίνης και του γονιδίου της αυξητικής ορμόνης. Η γονιδιακή ενεργοποίηση από τα οιστρογόνα απαιτεί αλληλεπίδραση με το Pit-1, την ορμόνη απελευθέρωσης του θυρεοειδούς και άλλους αυξητικούς παράγοντες (Nelson C, et al., 1988).

Η προλακτίνη στα θηλαστικά αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τα αυξανόμενα επίπεδα της προγεστερόνης του πλακούντα. Οι υποδοχείς προγεστερόνης δεν βρίσκονται μόνο στα λακτοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης στον πληθυσμό των γοναδοτροφικών κυττάρων. Μελέτες που διεξήχθησαν από τους Rakoff και Yen και Sprangers κ.ά., έθεσαν την υπόθεση ότι η επίδραση της προγεστερόνης στην προλακτίνη προκαλείται μέσω της μείωσης της υποθαλαμικής ντοπαμίνης (Rakoff J & Yen S, 1978 · Sprangers S, et al., 1989). Ο κύριος έλεγχος της προλακτίνης προέρχεται από ανασταλτικούς παράγοντες του υποθαλάμου όπως η ντοπαμίνη που δρουν στην υποκατηγορία D2 των υποδοχέων ντοπαμίνης που υπάρχουν στα λακτοτρόπα (Pillay J & Davis T, 2023).

Ο ρόλος των υποθαλαμικών ντοπαμινεργικών νευρώνων στη ρύθμιση της εκκριτικής

δραστηριότητας της προλακτίνης είναι καλά αποδεδειγμένος. Στον εγκέφαλο, η ντοπαμίνη δρα ως κλασικός νευροδιαβιβαστής. Η ντοπαμίνη συνδέεται με τους υποδοχείς ντοπαμίνης τύπου 2 (τον κυρίαρχο υποδοχέα ντοπαμίνης της υπόφυσης), οι οποίοι συνδέονται λειτουργικά με τα κανάλια της μεμβράνης και τις πρωτεΐνες G, οι οποίες, με τη σειρά τους, καταστέλλουν την υψηλή εγγενή εκκριτική δραστηριότητα των λακτοτρόπων της υπόφυσης. Η χορήγηση l-dopa (ανταγωνιστής ντοπαμίνης) ακολουθείται γρήγορα από μείωση των επιπέδων προλακτίνης. Αυτό το ανασταλτικό αποτέλεσμα ακολουθείται από μια ανάκαμψη στην έκκριση προλακτίνης. Αυτό υποδηλώνει ότι η ντοπαμίνη έχει ως επί το πλείστον μια εκκριτική ανασταλτική δράση και δεν μεταβάλλει τη σύνθεση της προλακτίνης. Εκτός από την αναστολή της απελευθέρωσης προλακτίνης, η ντοπαμίνη ενεργοποιεί πολλά αλληλεπιδρώντα ενδοκυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης και καταστέλλει την έκφραση γονιδίου προλακτίνης και τον πολλαπλασιασμό των λακτοτρόπων. Αρκετές έρευνες επιβεβαίωσαν ότι εκτός από την ντοπαμίνη, το GABA μπορεί να παρουσιάσει σημαντικό ανασταλτικό ρόλο στην έκκριση προλακτίνης (Buhimschi C, 2004).

Για να ασκήσει τη λειτουργία της, η προλακτίνη πρέπει να δρα σε συντονισμό με το πλακουντιακό γαλακτογόνο και τις αυξητικές ορμόνες του πλακούντα, είναι όλες λακτογόνες ορμόνες. Μελέτες υποδεικνύουν ότι ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-b και ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών αλληλεπιδρούν για να διευκολύνουν την επικοινωνία μεταξύ λακτοτρόπων και θυλακιοαστρικών κυττάρων που είναι απαραίτητα για τη μιτογόνο δράση της οιστραδιόλης. Αν και δεν ανήκουν στην οικογένεια των λακτογόνων ορμονών, οι θυρεοειδικές ορμόνες απαιτούνται επίσης για τη διασφάλιση της επιτυχούς δραστηριότητας της προλακτίνης (Buhimschi C, 2004).

Προλακτίνη: κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η προλακτίνη του ορού αρχίζει να αυξάνεται κατά το πρώτο τρίμηνο της ανθρώπινης εγκυμοσύνης - πιθανότατα ως αντανάκλαση της υπερτροφίας και της υπερπλασίας των λακτοτρόπων. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα προλακτίνης αυξάνονται γραμμικά υπό άμεση διέγερση οιστρογόνων και φθάνουν επίπεδα που είναι σχεδόν 10 φορές υψηλότερα από αυτά των μη εγκύων γυναικών.

Η μεταβολική επίδραση της προλακτίνης, συγκεκριμένα ο αντιινσουλινικός της ρόλος, σε συνδυασμό με τον καταβολικό ρόλο κορτιζόλης, μπορεί να χρησιμεύσει ως μέρος του σύνθετου, ολοκληρωμένου ενδοκρινικού ελέγχου του μεταβολισμού κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης.

Η έκκριση προλακτίνης στην περίοδο της λοχείας ακολουθεί ένα αξιοσημείωτο πολυφασικό πρότυπο, το οποίο δεν εντοπίστηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική καισαρική τομή. Υπάρχει μια εξαιρετικά σημαντική μείωση στα επίπεδα προλακτίνης κατά τη διάρκεια του ενεργού τοκετού, η οποία φτάνει στο ναδίρ περίπου 2 ώρες πριν από τον τοκετό. Αμέσως μετά τον τοκετό, εμφανίζεται ένα κύμα προλακτίνης και φτάνει τα μέγιστα επίπεδα εντός 2 ωρών μετά τον τοκετό. Στη συνέχεια, τα επίπεδα προλακτίνης μειώνονται και φτάνουν σε ένα δεύτερο ναδίρ περίπου 9 ώρες μετά τον τοκετό. Αυτό το χαμηλό επίπεδο διατηρείται για μεταβλητό χρονικό διάστημα έως και 24 ώρες μετά τον τοκετό. Αυτό το πολυφασικό μοτίβο έκκρισης προλακτίνης δεν συσχετίζεται με αλλαγές στις συγκεντρώσεις ορού κορτιζόλης, οιστρογόνου (οιστραδιόλη, οιστρόνη) ή προγεστερόνης. Τα επίπεδα προλακτίνης σε όλες τις εγκύους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση συνθετικών ναρκωτικών αναλγητικών παραγόντων, την αναισθησία ή το διεγχειρητικό στρες. Αντίθετα, η ταχεία μείωση των επιπέδων προλακτίνης κατά τη διάρκεια του ενεργού τοκετού μπορεί να εξηγηθεί από την ταχεία και δραματική απελευθέρωση ωκυτοκίνης, η οποία αποδείχθηκε ότι αναστέλλει την απελευθέρωση προλακτίνης στο επίπεδο της υπόφυσης (Buhimschi C, 2004).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και η γαλουχία ουσιαστικά απουσιάζει, τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, του πλακουντιακού γαλακτογόνου, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ευνοούν την ανάπτυξη της κυψελιδικής συσκευής που εκκρίνει το γάλα. Αυτό το ανασταλτικό φαινόμενο πιθανότατα αποδίδεται κυρίως στην προγεστερόνη. Πρώτον, η προγεστερόνη έχει μια ανασταλτική επίδραση στην ικανότητα της προλακτίνης να ρυθμίζει προς τα πάνω τους υποδοχείς της. Δεύτερον, επειδή οι περισσότεροι από τους υποδοχείς προγεστερόνης εντοπίζονται εντός του μαστικού αδενικού επιθηλίου, η ρυθμιστική επίδραση της προγεστερόνης επί του υποδοχέα οιστρογόνου φαίνεται να περιορίζεται στο επιθηλιακό συστατικό του μαστικού αδένου. Επιπλέον, υπάρχει μια ανασταλτική επίδραση της προγεστερόνης έναντι της επαγόμενης από κορτιζόλη διέγερσης της συσσώρευσης καζεΐνης στα κύτταρα του μαστού (Ganguly R, et al 1980).

Η μεμονωμένη ανεπάρκεια προλακτίνης ως κλινική οντότητα αναφέρθηκε από τον Turkington. Μια τέτοια κλινική οντότητα μπορεί να είναι ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό. Οι προσβεβλημένες γυναίκες είναι γενικά υγιείς αλλά δεν μπορούν να θηλάσουν μετά τον τοκετό και δεν έχουν ανιχνεύσιμη έκκριση προλακτίνης μετά από διέγερση με φαινοθειαζίνη. Οι Kauprila κ.ά. ανέφεραν μια γυναίκα που είχε επιλόχειο αλακτογένεση, η οποία, παρά τις μη ανιχνεύσιμες μετρήσεις, συνέλαβε φυσιολογική

εγκυμοσύνη χωρίς όφελος από φάρμακα που προκαλούν ωορρηξία (Kauppila A, et al., 1987). Οι γυναίκες με ανεπάρκεια σουλφατάσης του πλακούντα, μια διαταραχή που οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν επίσης χαμηλά επίπεδα προλακτίνης στο τέλος και φέρεται να αδυνατούν να γαλακτοποιήσουν (**Neville M, et al., 2002**).

Η σημασία της προλακτίνης στη γαλακτοποίηση αποδεικνύεται επειδή η εκλεκτική αναστολή της προλακτίνης από μια βρωμοκρυπτίνη μακράς δράσης αναστέλλει τη γαλουχία. Η προλακτίνη μπορεί να εντοπιστεί στα επιθηλιακά κύτταρα του θηλάζοντος αδένου καθώς και στο γάλα. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ένα μέρος της προλακτίνης που βρίσκεται στο γάλα προέρχεται από τον πληθυσμό των γαλακτοτρόπων της υπόφυσης. Προφανώς, η προλακτίνη φτάνει στο γάλα μέσω της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου του μαστού και τελικά είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση των δύο γονιδίων πρωτεϊνών γάλακτος - της α-λακτοσφαιρίνης και της β-καζεΐνης (Buhimschi C, 2004).

2.3.2. ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟ ΓΑΛΑΚΤΟΓΟΝΟ

Ο ανθρώπινος πλακούντας εκτελεί διάφορες και σημαντικές λειτουργίες για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης, την ανάπτυξη του εμβρύου και την έναρξη και διατήρηση της γαλακτογένεσης. Πιθανώς, η ποικιλομορφία των εκκρίσεων του ξεπερνά οποιοδήποτε από τα άλλα ενδοκρινικά όργανα. Ο πλακούντας εφοδιάζεται με πρόδρομες ουσίες ορμονών από τη μητέρα αλλά και από το έμβρυο. Ο πλακούντας συνθέτει και εκκρίνει στεροειδή, πρωτεϊνικές ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και παράγοντες πήξης. Η προλακτίνη, οι αυξητικές ορμόνες και το πλακουντιακό γαλακτογόνο μπορούν να δράσουν ως κυκλοφορούντες ορμόνες ή ως παρακρινείς/αυτοκρινείς παράγοντες για να διεγείρουν ή να αναστέλλουν διάφορα στάδια σχηματισμού και αναδιαμόρφωσης νέων αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, της μετανάστευσης, της παραγωγής πρωτεΐνης και της απόπτωσης (Buhimschi C, 2004). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης - και με ιδιαίτερη σημασία για τη γαλουχία - το πλακουντιακό γαλακτογόνο ή η ανθρώπινη χοριακή σωματοτροπίνη μπορεί να υποκαταστήσει την προλακτίνη της υπόφυσης και τους αυξητικούς παράγοντες. Η ανθρώπινη χοριακή σωματοτροπίνη είναι ένα πολυπεπτιδίο μονής αλυσίδας 191 αμινοξέων που μοιράζεται 85% ομολογία αμινοξέων με την hGH (Li C, et al., 1971). Τα γονίδια για την ανθρώπινη χοριακή σωματομαμοτροπίνη και την hGH συγκεντρώνονται στο χρωμόσωμα 17 (Owerbach D, et al., 1980). Οι Josimovich και MacLaren αναγνώρισαν για πρώτη φορά

αυτή την ορμόνη στον περιφερικό μητρικό ορό και την ονόμασαν «πλακουντιακό γαλακτογόνο» επειδή προάγει την παραγωγή γάλακτος από τον μαστικό αδένα ψευδοέγκυου κουνελιού (Josimovich J & MacLaren J, 1962).

Το συγκυτιοτροφοβλαστικό στρώμα του πλακούντα εκκρίνει ανθρώπινη χοριακή σωματομαμοτροπίνη. Οι μεμβρανικοί υποδοχείς του πλακούντα έχουν δεσμευτικά και μοριακά χαρακτηριστικά που είναι παρόμοια με τους λακτογόνους υποδοχείς από άλλα είδη θηλαστικών. Ωστόσο, οι μετρήσεις των συγκεντρώσεων ορμονών στο πλάσμα των εγκύων ζώων δείχνουν σημαντικές διαφορές στον τρόπο έκκρισης των γαλακτογενών ορμονών μεταξύ των ειδών. Στους ανθρώπους, τα επίπεδα του πλακουντιακού γαλακτογόνου στον ορό αυξάνονται σταδιακά καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη και φτάνουν τα μέγιστα επίπεδα κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες κύησης. Τα επίπεδα του έχουν σχέση με την πλακουντιακή μάζα. Ο μέσος όρος και το εύρος των επιπέδων του πλακουντιακού γαλακτογόνου στο πλάσμα 24 ώρες μετά τον τοκετό ήταν εντός του εύρους των επιπέδων που βρέθηκαν σε μη θηλάζουσες γυναίκες (Buhimschi C, 2004).

2.3.3.ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ

Η προγεστερόνη απαιτείται για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και παραμένει υψηλή σε όλη τη διάρκειά της. Η προγεστερόνη είναι απαραίτητη τόσο για τον κυψελιδικό πολλαπλασιασμό όσο και για τη γαλακτογένεση 1 και η απόσυρσή της πυροδοτεί τη γαλακτογένεση 2. Στις γυναίκες την έκκριση της προγεστερόνης μετά τις 10 εβδομάδες της κύησης την αναλαμβάνει ο πλακούντας καθώς μέχρι τότε η έκκρισή της γίνεται από το ωχρό σωματίο. Η προγεστερόνη αυξάνεται στην αρχή της εγκυμοσύνης σε όλα τα είδη και τα μέγιστα επίπεδα ποικίλλουν σημαντικά. Η γαλουχία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναστέλλεται από τα υψηλά επίπεδα προγεστερόνης, τα οποία παρεμποδίζουν τη δράση της προλακτίνης στο επίπεδο των υποδοχέων των κυψελιδικών κυττάρων. Η ανασταλτική επίδραση της προγεστερόνης είναι τόσο ισχυρή που η γαλουχία καθυστερεί εάν τα θραύσματα του πλακούντα διατηρηθούν μετά τη γέννηση (Neifert M, et al., 1981). Σε είδη όπου η ωοθήκη διατηρεί την έκκριση προγεστερόνης καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η γαλακτογένεση ξεκινά πριν από τον τοκετό και το γάλα είναι διαθέσιμο για τους απογόνους αμέσως μετά τη γέννηση. Ο άνθρωπος αποτελεί εξαίρεση: Η προγεστερόνη δεν αρχίζει να πέφτει μέχρι την αφαίρεση του πλακούντα που συμβαίνει μετά τη γέννηση, έτσι ώστε η γαλακτογένεση να καθυστερεί περίπου 48 ώρες σε σύγκριση με τα περισσότερα άλλα είδη και να μην έχει ολοκληρωθεί μέχρι τις 4 ημέρες μετά τον τοκετό. Η προγεστερόνη πέφτει

απότομα κατά τον τοκετό. Μετά τη γέννηση μειώνεται περίπου δέκα φορές κατά τις πρώτες τέσσερις ημέρες. Αυτή η ταχεία πτώση της προγεστερόνης παρουσία διατηρούμενων επιπέδων προλακτίνης πυροδοτεί τη γαλακτογένεση. Μόλις ξεκινήσει η γαλουχία, η κύρια ορμόνη στη διατήρηση της βιοσύνθεσης του γάλακτος είναι η προλακτίνη (Neville M, et al., 2002). Ο υποδοχέας της προγεστερόνης εκφράζεται μόνο σε ένα διάσπαρτο υποσύνολο κυττάρων στο επιθήλιο του πόρου, διαχωρισμένα από τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Αυτός ο διαχωρισμός συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και τα επίπεδα των υποδοχέων προγεστερόνης μειώνονται δραματικά στο τέλος της εγκυμοσύνης. Ο υποδοχέας της προγεστερόνης ουσιαστικά απουσιάζει από τον μαστικό αδένα κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η έκφραση του υποδοχέα της προγεστερόνης παθαίνει ενέλιξη. (Neville M, et al., 2002)

2.3.4. ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ

Η κορτιζόλη, ένα κύριο γλυκοκορτικοειδές, δρα συνεργικά στο μαστικό σύστημα παρουσία προλακτίνης (Neville M & Berga S, 1983). Η τελική διαφοροποίηση του κυψελιδικού επιθηλιακού κυττάρου σε ένα ώριμο κύτταρο γάλακτος λαμβάνει χώρα επειδή υπάρχει προλακτίνη, αλλά μόνο μετά από προηγούμενη έκθεση σε κορτιζόλη και ινσουλίνη. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι ορμόνες που εκκρίνονται από τα επινεφρίδια και βοηθούν στη ρύθμιση της μεταφοράς νερού μέσω των κυτταρικών μεμβρανών κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ένα υψηλό επίπεδο κορτιζόλης σχετίζεται με καθυστέρηση στη γαλακτογένεση (Chen D, et al., 1998)

2.3.5. ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Ο φυσιολογικός ρόλος της ινσουλίνης στην ανάπτυξη του μαστού ήταν δύσκολο να αναλυθεί, καθώς η μακροχρόνια στέρηση ινσουλίνης δεν είναι συμβατή με τη ζωή. Είναι σαφές ότι η ινσουλίνη δεν είναι απαραίτητη ούτε για τη γαλακτογένεση 2 ούτε για τη γαλουχία, καθώς η βραχυπρόθεσμη ανεπάρκεια ινσουλίνης ούτε εμπόδισε τη γαλακτογένεση 2 σε αρουραίους (Kyriakou S & Kuhn N, 1973), ούτε μείωσε την παραγωγή γάλακτος κατά την καθιερωμένη γαλουχία στις κασίκες (Hove K, 1978). Παρ' όλα αυτά, ο ρόλος της ινσουλίνης στη ρύθμιση της έκκρισης γάλακτος ήταν αινιγματικός, καθώς ένας αριθμός πρώιμων πειραμάτων έδειξαν έναν ρόλο της ινσουλίνης στη λιπογένεση του μαστού και στη σύνθεση της λακτόζης (Neville

M & Picciano M, 1997). Ωστόσο, επειδή αυτά τα πειράματα γίνονταν πάντα σε νηστικά ζώα, η εξωγενής ινσουλίνη μείωσε τη συγκέντρωση των κυκλοφορούντων μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, τα οποία αναγνωρίζονταν όλο και περισσότερο ως σημαντικοί ρυθμιστές των μεταβολικών αντιδράσεων. Συμπεράσματα σχετικά με τις άμεσες επιδράσεις της ινσουλίνης δεν μπορούν να εξαχθούν από τέτοια πειράματα. Η μέθοδος εκλογής για τη διερεύνηση των επιδράσεων της ινσουλίνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης γενικά και στην έκκριση γάλακτος ειδικότερα είναι η μέθοδος glucose clamp. Με αυτή την τεχνική η ινσουλίνη εγχέεται με σταθερό ρυθμό που υπολογίζεται για να διατηρεί κάπως υπερφυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και η γλυκόζη εγχέεται με ρυθμό απαραίτητο για τη διατήρηση της γλυκόζης του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν η τεχνική χρησιμοποιήθηκε σε μελέτες 4 ημερών σε γαλακτοπαραγωγά βοοειδή, δεν διακρίθηκε καμία επίδραση των ελαφρώς αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στην απόδοση γάλακτος, το λίπος του γάλακτος ή τη λακτόζη γάλακτος και υπήρξε μόνο μια οριακή αύξηση στη σύνθεση πρωτεϊνών. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην απόδοση ή τη σύνθεση γάλακτος στις γυναίκες όταν το glucose clamp πραγματοποιήθηκε για 8 ώρες. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ινσουλίνη παίζει τον κύριο ρόλο της στη ρύθμιση της ροής θρεπτικών ουσιών στον μαστικό αδένα στο θηλάζον ζώο. Από αυτή την άποψη, τα επίπεδα ινσουλίνης έχουν αποδειχθεί χαμηλά κατά τη διάρκεια της γαλουχίας στα περισσότερα είδη, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών, μια κατάσταση που θα έτεινε να απομακρύνει τα θρεπτικά συστατικά από τις παραδοσιακές αποθήκες αποθήκευσης και να τα καταστήσει διαθέσιμα για σύνθεση γάλακτος (Neville M, et al., 2002).

2.3.6. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

Πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι τα προϊόντα του θυρεοειδούς αδένα είναι απαραίτητα για την αποτελεσματική παραγωγή γάλακτος και μελέτες έχουν επιβεβαιώσει αυτή την παρατήρηση σε αρουραίους (Caruso A, et al., 1999). Η τρι-ιωδοθυρονίνη (T3) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη σύνθεση πρωτεΐνης γάλακτος στην καλλιέργεια οργάνων. Η θυρεοειδική ορμόνη (TSH) προάγει την ανάπτυξη του μαστού και τη γαλουχία μέσω ενός επιτρεπτικού και όχι ρυθμιστικού ρόλου. Οι Dawood κ.ά. (1981) καθιέρωσαν μια αξιοσημείωτη και σημαντική αύξηση επιπέδου της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς στο πλάσμα την τρίτη έως την πέμπτη ημέρα μετά τον τοκετό. Στα ποντίκια, οι θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται να είναι απαραίτητες ειδικά για την ανταπόκριση του μαστού στην GH και την PRL κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα έχουν αποδειχθεί ότι μειώνονται κατά τη γαλουχία σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών και των

αρουραίων. Το εύρημα ότι η ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς είναι επίσης μειωμένη κατά τη διάρκεια της γαλουχίας σε αρουραίους υποδηλώνει ότι έχει συμβεί μια αλλαγή στο σημείο ρύθμισης του άξονα του θυρεοειδούς, πιθανώς λόγω αυξημένων γλυκοκορτικοειδών. Ο θηλάζων μαστικός αδένας διαθέτει μια 50-αποϊωδινάση που μεταβολίζει τη θυροξίνη (T4) στην πιο δραστική T3, και η δραστηριότητα του ενζύμου έχει βρεθεί να συσχετίζεται θετικά με την ένταση της γαλουχίας. Φαίνεται ότι τα επίπεδα ενδογενών θυρεοειδικών ορμονών δεν υποστηρίζουν τη μέγιστη παραγωγή γάλακτος και ο άξονας του θυρεοειδούς καταπιέζεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, μειώνοντας τον μεταβολικό ρυθμό των περιφερικών ιστών. Όταν οι θυρεοειδικές ορμόνες χορηγήθηκαν σε αρουραίους και αγελάδες σε δόσεις που έφεραν τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στο εύρος του μη θηλάζοντος ζώου, η απόδοση γάλακτος αυξήθηκε έως και 25%. Είτε αυτή η αύξηση είναι αποτέλεσμα μιας άμεσης δράσης της θυρεοειδικής ορμόνης στον μαστικό αδέν, μιας αλλαγής στον καταμερισμό των θρεπτικών ουσιών μεταξύ των περιφερικών ιστών και του μαστικού αδέν ή μιας αύξησης της ροής του αίματος στον αδέν, είναι δύσκολο να αναλυθεί σε πειράματα ολόκληρων ζώων. Σε κλινικό περιβάλλον, είναι πιθανό ο ήπιος υποθυρεοειδισμός με επακόλουθη αύξηση του παράγοντα απελευθέρωσης του υποθαλάμου, της ορμόνης απελευθέρωσης της θυρεοτροπίνης (TRH), παραδόξως, να σχετίζεται με αύξηση της έκκρισης γάλακτος λόγω της γνωστής διέγερσης της έκκρισης προλακτίνης από την TRH. Το εύρημα ότι η ρινική χορήγηση TRH αύξησε την PRL ορού και την ημερήσια παραγωγή γάλακτος σε γυναίκες με ανεπαρκή γαλουχία συμφωνεί με αυτή την αντίληψη (Neville M, et al., 2002).

2.3.7. ΩΚΥΤΟΚΙΝΗ

Η ωκυτοκίνη, η οποία είναι ορμόνη της οπίσθιας υπόφυσης, εμπλέκεται στην εκτόξευση του γάλακτος ή στο αντανακλαστικό εξώθησης γάλακτος. Η απτική διέγερση του συμπλέγματος θηλής-θηλαίας άλω με το θηλασμό οδηγεί σε απαγωγικά σήματα προς τον υποθάλαμο που πυροδοτούν την απελευθέρωση της ωκυτοκίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συστολή των μυοεπιθηλιακών κυττάρων που περιβάλλουν τις κυψελίδες. Η ωκυτοκίνη είναι η πιο ισχυρή γαλακτοκινητική ορμόνη (Buhimschi C, 2004). Η ωκυτοκίνη απελευθερώνεται σε παλμικά κύματα και μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στο στήθος όπου αλληλεπιδρά με υποδοχείς στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας συστολή και αναγκάζοντας το γάλα από τις κυψελίδες να περάσει στους αγωγούς όπου γίνεται διαθέσιμο στο νεογέννητο μέσω των ανοιγμάτων της θηλής. Η αφαίρεση του γάλακτος από τις κυψελίδες είναι απαραίτητη για τη συνέχιση της έκκρισης γάλακτος. Η σημασία της ωκυτοκίνης ως γαλακτοκινητικής ορμόνης

αποδείχθηκε από πειράματα που διεξήχθησαν σε νοκ-άουτ ποντίκια. Τα ποντίκια που δεν είχαν ωκυτοκίνη ήταν βιώσιμα και γόνιμα. Τα θηλυκά ποντίκια που δεν είχαν ωκυτοκίνη δεν είχαν εμφανή ελλείμματα στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της κύησης και του τοκετού. Αν και τα θηλυκά με έλλειψη ωκυτοκίνης επέδειξαν φυσιολογική μητρική συμπεριφορά, όλοι οι απόγονοι πέθαναν λίγο μετά τη γέννηση λόγω της αδυναμίας να θηλάσουν. Η χορήγηση ωκυτοκίνης μετά τον τοκετό αποκατέστησε την εκτόξευση γάλακτος και έσωσε τους απογόνους (Buhimschi C, 2004). Η ωκυτοκίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη συνέχιση της γαλουχίας. Κατά τη διάρκεια του θηλασμού ή της διέγερσης του μαστού, η ωκυτοκίνη απελευθερώνεται σε διακριτούς παλμούς. Τα επίπεδα αίματος αυξάνονται μέσα σε 1 λεπτό από τη στιγμή που παραμένουν υψηλά κατά τη διέγερση και επιστρέφουν στα αρχικά επίπεδα εντός 6 λεπτών μετά τη διακοπή της διέγερσης της θηλής. Αυτή η άνοδος και η πτώση των επιπέδων ωκυτοκίνης συνεχίζεται σε κάθε θηλασμό κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ακόμη και όταν η μητέρα θηλάζει για παρατεταμένη περίοδο (Leake et al., 1983). Η οπίσθια υπόφυση περιέχει ένα εκπληκτικά μεγάλο απόθεμα ωκυτοκίνης (3000-9000 mU) σε σύγκριση με την ποσότητα που απαιτείται για την πρόκληση του αντανακλαστικού εξώθησης (50-100 mU) (Lincoln D & Paisley A, 1982). Η ωκυτοκίνη έχει επίσης μια ψυχολογική επίδραση, η οποία περιλαμβάνει την πρόκληση κατάστασης ηρεμίας και τη μείωση του στρες. Μπορεί επίσης να ενισχύσει τα συναισθήματα στοργής μεταξύ μητέρας και παιδιού, ένας σημαντικός παράγοντας στο δέσιμο (Pillay J & Davis T, 2023). Η εξώθηση του γάλακτος πραγματοποιείται με τη συστολή των μυοεπιθηλιακών κυττάρων, που σχηματίζουν ένα δίκτυο σαν καλάθι γύρω από τις κυψελίδες όπου αποθηκεύεται το γάλα. Η διέγερση των νευρικών απολήξεων στη θηλή ή την θηλαία άλω παράγει προσαγωγές ώσεις που φτάνουν στους υποθαλαμικούς νευρώνες των οποίων οι άξονες καταλήγουν στην οπίσθια υπόφυση. Η απελευθερωμένη ωκυτοκίνη μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στον θηλάζοντα μαστικό αδένα όπου αλληλεπιδρά με συγκεκριμένους υποδοχείς στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα, ξεκινώντας τη σύσπαση και αποβάλλοντας το γάλα από τις κυψελίδες στους πόρους και στους υποθηλικούς κόλπους ή στους μαστούς. Η εκτόξευση γάλακτος είναι απαραίτητη για τη γαλουχία, όπως φαίνεται από την παρατήρηση ότι τα ποντίκια με γενετική έλλειψη ωκυτοκίνης έχουν σοβαρό έλλειμμα γαλουχίας (Neville M, et al., 2002).

2.3.8. PTHrP, Πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθυρεοειδική ορμόνη

Το PTHrP εκφράζεται στο επιθήλιο του μαστού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας και τα επίπεδα στο πλάσμα είναι αυξημένα, υποδηλώνοντας ότι ο παράγοντας εκκρίνεται από το

επιθήλιο στην κυκλοφορία του αίματος. Η υπερέκφραση της PTHrP έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσει τη διακλαδωτική μορφογένεση. Το ότι παίζει ενεργό ρόλο στην κινητοποίηση του ασβεστίου των οστών κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης γαλουχίας υποδηλώνεται από τα ευρήματα ότι το ασβέστιο και η αλκαλική φωσφατάση του πλάσματος είναι αυξημένα στις θηλάζουσες γυναίκες και ότι η ρυθμιστική ορμόνη του ασβεστίου (Parathyroid Hormone) PTH είναι μειωμένη (Lippuner K, et al., 1996).

2.4.ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ

Η γαλακτογένεση είναι η έναρξη της έκκρισης γάλακτος και περιλαμβάνει όλες τις αλλαγές στο επιθήλιο του μαστού που είναι απαραίτητες για τη μετάβαση από τον αδιαφοροποίητο μαστικό αδένα στην αρχή της εγκυμοσύνης στην πλήρη γαλουχία κάποια στιγμή μετά τον τοκετό. Είναι η διαδικασία ανάπτυξης της ικανότητας έκκρισης γάλακτος και περιλαμβάνει την ωρίμανση των κυψελιδικών κυττάρων. Η γαλακτογένεση έχει αποδειχθεί εδώ και πολύ καιρό ότι συμβαίνει σε δύο στάδια (Neville M, et al., 2001· Neville M, et al., 2002· Pillay J & Davis T, 2023).

2.4.1. ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ I

Η γαλακτογένεση σταδίου I (εκκριτική έναρξη) ξεκινά στη μέση της εγκυμοσύνης με την προοδευτική έκφραση πολλών, αλλά όχι όλων, των γονιδίων που εμπλέκονται στη σύνθεση των συστατικών του γάλακτος. Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν ο αδένας διαφοροποιείται αρκετά ώστε να εκκρίνει μικρές ποσότητες συγκεκριμένων συστατικών του γάλακτος, όπως η καζεΐνη και η λακτόζη. Στους ανθρώπους, η εμφάνιση της πρωτεΐνης γάλακτος, α-λακταλβουμίνης στο αίμα προαναγγέλλει την έναρξη της γαλακτογένεσης. Το στάδιο I εμφανίζεται περίπου 12 εβδομάδες πριν από τον τοκετό και μπορεί να ανιχνευθεί με τη μέτρηση των αυξημένων συγκεντρώσεων λακτόζης και α-λακταλβουμίνης στο πλάσμα. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, τα επίπεδα λακτόζης, ολικών πρωτεϊνών και ανοσοσφαιρίνης αυξάνονται σημαντικά, τα επίπεδα νατρίου και χλωρίου μειώνονται και συγκεντρώνεται υπόστρωμα για την παραγωγή γάλακτος (Neville M, et al., 2002· Yong Joo Kim, 2020).

Μετά την επίτευξη του σταδίου γαλακτογένεσης I, ο αδένας διαφοροποιείται επαρκώς ώστε να εκκρίνει γάλα, αλλά η έκκριση διατηρείται υπό έλεγχο από υψηλές συγκεντρώσεις προγεστερόνης στο πλάσμα που κυκλοφορεί και, πιθανώς, σε ορισμένα είδη όπως οι άνθρωποι, από τα οιστρογόνα. Είναι σημαντικό ότι κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, η

προγεστερόνη καταστέλλει την ενεργό έκκριση γάλακτος. Ο πλακούντας παρέχει υψηλά επίπεδα προγεστερόνης που αναστέλλουν την περαιτέρω διαφοροποίηση. Το προϊόν έκκρισης, που ονομάζεται πρωτόγαλα, το οποίο μπορεί να εξαχθεί από το στήθος εγκύων γυναικών περιέχει σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις νατρίου και προστατευτικές ουσίες, όπως ανοσοσφαιρίνες και λακτοφερρίνη. Δεν υπάρχει καζεΐνη και η συγκέντρωση λακτόζης είναι χαμηλή στη φάση αυτή. Μέχρι τα τέλη της εγκυμοσύνης, ορισμένες γυναίκες μπορούν να εκφράσουν πρωτόγαλα (Neville M, et al., 2001· Neville M, et al., 2002· Pillay J & Davis T, 2023).

2.4.2. ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ II

Το στάδιο II της γαλακτογένεσης (εκκριτική ενεργοποίηση) είναι η έναρξη άφθονης έκκρισης γάλακτος που σχετίζεται με τον τοκετό. Ο αδένας υφίσταται μια δεύτερη σειρά αναπτυξιακών διεργασιών που οδηγούν στην έκκριση πρωτογάλακτος και στη συνέχεια γάλακτος. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται μοριακά από περαιτέρω αύξηση της έκφρασης των γονιδίων πρωτεΐνης γάλακτος, κλείσιμο στενών συνδέσεων μεταξύ κυψελιδικών κυττάρων και μετακίνηση κυτταροπλασματικών σταγονιδίων λιπιδίων και μικκυλίων καζεΐνης στον κυψελιδικό αυλό. Μια παροδική αύξηση στη μεταφορά ανοσοσφαιρινών και άλλων προστατευτικών ουσιών χαρακτηρίζει το σχηματισμό πρωτογάλακτος (Neville M, et al., 2001). Η γαλακτογένεση του σταδίου II, που συμβαίνει κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, ξεκινά με την μείωση του επιπέδου προγεστερόνης στο πλάσμα, αύξηση της ροής του αίματος και της πρόσληψης οξυγόνου και γλυκόζης και απότομη αύξηση της συγκέντρωσης κιτρικών, ένας αξιόπιστος δείκτης του σταδίου II γαλακτογένεσης. Τα επίπεδα α-λακταλβουμίνης στο πλάσμα κορυφώνονται επίσης (Yong Jo Kim, 2020). Η απόσυρση προγεστερόνης κατά τον τοκετό παρέχει το έναυσμα για τη γαλακτογένεση παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων προλακτίνης και επαρκών συγκεντρώσεων κορτιζόλης στο πλάσμα (Neville M & Morton J, 2001· Neville M, et al., 2002). Σε πολλά είδη, όπως οι αγελάδες, οι κασίκες και οι αρουραίοι, αυτό το στάδιο ξεκινά πριν από τη γέννηση των μικρών, που προκαλείται από την απότομη μείωση της προγεστερόνης στο πλάσμα που επίσης δίνει το έναυσμα για την έναρξη του τοκετού. Στους ανθρώπους, το επίπεδο προγεστερόνης δεν μειώνεται πριν τον τοκετό, αλλά μειώνεται περίπου 10 φορές κατά τις πρώτες 4 ημέρες μετά τη γέννηση, συνοδευόμενο από προγραμματισμένο μετασχηματισμό του μαστικού επιθηλίου, που οδηγεί στη μεταφορά στο βρέφος 500 έως 750 mL/ημέρα γάλακτος την 5^η ημέρα μετά τον τοκετό (Neville M, et al., 2001). Αυτός ο μετασχηματισμός απαιτεί μια συντονισμένη αλλαγή σε διάφορες διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στη διαπερατότητα της παρακυτταρικής οδού μεταξύ

των επιθηλιακών κυττάρων, αλλαγές στην έκκριση προστατευτικών ουσιών, όπως ανοσοσφαιρίνες, λακτοφερρίνη και σύνθετοι υδατάνθρακες και αυξημένο ρυθμό έκκρισης όλων των συστατικών του γάλακτος (Neville M & Morton J, 2001). Με την αφαίρεση του πλακούντα κατά τον τοκετό, η ταχεία πτώση της προγεστερόνης, καθώς και η παρουσία αυξημένων επιπέδων προλακτίνης, κορτιζόλης και ινσουλίνης, είναι που διεγείρουν αυτό το στάδιο. Συνήθως, τις ημέρες 2 ή 3 μετά τον τοκετό, οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν πρήξιμο του μαστού μαζί με άφθονη παραγωγή γάλακτος (Pillay J & Davis T, 2023). Καθώς αρχίζει ο θηλασμός, υπάρχει περαιτέρω αύξηση στην έκφραση των περισσότερων γονιδίων που εμπλέκονται στην έκκριση γάλακτος και μπορεί να συμβεί ένας τελευταίος γύρος κυτταρικής διαίρεσης, διευρύνοντας περαιτέρω το κυψελιδικό επιθήλιο. Η γαλουχία διατηρείται με τακτική αφαίρεση του γάλακτος και διέγερση της θηλής, η οποία πυροδοτεί την απελευθέρωση προλακτίνης από την πρόσθια υπόφυση και ωκυτοκίνης από την οπίσθια υπόφυση. Η PRL δρα στα επιθηλιακά κύτταρα του αυλού για να διατηρήσει την έκκριση γάλακτος και η ωκυτοκίνη δρα στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα για την παραγωγή γάλακτος (Neville M, et al., 2002). Για τη συνεχιζόμενη σύνθεση και έκκριση γάλακτος, ο μαστικός αδένας πρέπει να λαμβάνει ορμονικά σήματα. Και παρόλο που η προλακτίνη και η ωκυτοκίνη δρουν ανεξάρτητα σε διαφορετικούς κυτταρικούς υποδοχείς, η συνδυασμένη δράση τους είναι απαραίτητη για την επιτυχή γαλουχία (Pillay J & Davis T, 2023). Μετά τον τερματισμό του ερεθίσματος του θηλασμού, λαμβάνει χώρα η ενέλιξη και το εκκριτικό επιθήλιο αναδιαμορφώνεται για να επιστρέψει σχεδόν στην προ εγκυμοσύνης κατάσταση. Το στάδιο II της γαλακτογένεσης μπορεί να παρακολουθηθεί με αλλαγές στη σύνθεση και τον όγκο του γάλακτος σε γυναίκες και άλλα είδη στα οποία μπορούν εύκολα να ληφθούν δείγματα γάλακτος. Οι σημαντικές αλλαγές προς το «ώριμο γάλα» συμβαίνουν σε διάστημα 10 ημερών (Neville M, et al., 2001). Η δημιουργία μιας ώριμης παροχής γάλακτος, που κάποτε ονομαζόταν γαλακτοποιία, τώρα αναφέρεται ως στάδιο III γαλακτογένεσης. Τα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα κορυφώνονται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (Yong Joo Kim, 2020).

2.4.3. ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η διαδικασία της γαλακτογένεσης και του θηλασμού μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από οτιδήποτε διακόπτει τη φυσιολογική ανάπτυξη του γυναικείου μαστού ή παρεμποδίζει την παραγωγή γάλακτος.

Η παραγωγή γάλακτος εξαρτάται από την κατάλληλη ανάπτυξη του μαστού στην

εγκυμοσύνη. Ο μεταβολισμός της ινσουλίνης έχει αναφερθεί ως σημαντικός ρυθμιστής της έκκρισης γάλακτος, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάβαση του μαστικού αδένος από τον πολλαπλασιασμό στη διαφοροποίηση. Η ινσουλίνη ρυθμίζει προς τα πάνω γονίδια που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των μαστικών επιθηλιακών κυττάρων (MEC) και μειώνει τα γονίδια που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση των MEC. Ως εκ τούτου, η χαμηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη στον διαβήτη μπορεί να συσχετιστεί με μειωμένη εκκριτική διαφοροποίηση, με επακόλουθη καθυστερημένη εκκριτική ενεργοποίηση και μειωμένη παραγωγή γάλακτος (Majed A, et al., 2022).

Στις πρωτοτόκες γυναίκες, το στάδιο της εκκριτικής ενεργοποίησης καθυστερεί ελαφρώς και ο πρώιμος όγκος γάλακτος είναι χαμηλότερος. Χαμηλότερος όγκος γάλακτος παρατηρείται επίσης σε γυναίκες που γεννούν με καισαρική τομή σε σύγκριση με εκείνες που γεννούν κολπικά. Η καθυστερημένη γαλακτογένεση μπορεί να συμβεί σε στρεσογόνους τοκετούς. Η αποτυχία της πρώιμης αφαίρεσης του πρωτογάλακτος από το στήθος σχετίζεται με υψηλό νάτριο γάλακτος και κακή πρόγνωση για επιτυχή γαλουχία σε πολλές περιπτώσεις γυναικών. Ορισμένοι ερευνητές υπέθεσαν ότι αυτό το πρόβλημα μπορεί να προκύψει από τη συσσώρευση ανασταλτικών παραγόντων στη μαστική κυψελίδα που αναστέλλουν τη γαλακτογένεση, ακόμη και όταν υπάρχουν κατάλληλες ορμονικές αλλαγές μετά τον τοκετό (Neville M & Morton J, 2001· Buhimschi C, 2004).

Καθυστερημένη έναρξη της παραγωγής γάλακτος έχει επίσης παρατηρηθεί σε γυναίκες με κατακράτηση θραυσμάτων πλακούντα. Με τα συγκρατημένα θραύσματα πλακούντα, το στάδιο II της γαλακτογένεσης αναστέλλεται από τη συνεχιζόμενη έκκριση της προγεστερόνης μέχρι την απομάκρυνση των τμημάτων του πλακούντα (Pillay J & Davis T, 2023). Σύμφωνα με τους Lawrence R και Lawrence R, η σχέση μεταξύ του κατακρατημένου πλακούντα και της καθυστερημένης γαλακτογένεσης έχει αναγνωρισθεί εδώ και περίπου έναν αιώνα. Η Neifert και οι συνεργάτες της κατέγραψαν τρεις περιπτώσεις αποτυχίας της παραγωγής γάλακτος που ήταν εμφανείς από τη γέννηση. Και οι τρεις περιπτώσεις επιλύθηκαν μετά την αφαίρεση των τμημάτων του πλακούντα με απόξεση (Anderson A, 2001).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες είχαν χαμηλότερη απόκριση προλακτίνης στο θηλασμό. Αυτό αναμένεται να θέσει σε κίνδυνο την ικανότητα των υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών να παράγουν γάλα και, με την πάροδο του χρόνου, θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρόωρη διακοπή της γαλουχίας. Αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά γιατί ακριβώς πριν και μετά τη γαλακτογένεση - τον χρόνο έναρξης της άφθονης

έκκρισης γάλακτος - η απόκριση της προλακτίνης στο θηλασμό είναι πιο σημαντική για την παραγωγή γάλακτος από ό,τι αργότερα στη γαλουχία (Rasmussen K & Kjolhede C, 2004). Η παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη και η υπερβολική αύξηση βάρους κατά την κύηση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καθυστερημένης γαλακτογένεσης II (Preusting I, et al., 2017).

Η καταστολή της γαλουχίας συμβαίνει φυσικά όταν απουσιάζει η διέγερση του θηλασμού. Μόλις εγκαθιδρυθεί και διατηρηθεί η γαλουχία, η παραγωγή ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση τόσο των φυσικών όσο και των βιοχημικών παραγόντων. Εάν το γάλα δεν αφαιρεθεί, η αυξημένη ενδομαστική πίεση και η συσσώρευση ενός αναστολέα ανατροφοδότησης της γαλουχίας μειώνουν την παραγωγή γάλακτος και ξεκινούν την έγχυση του μαστού. Εάν αφαιρεθεί το μητρικό γάλα, αφαιρείται και ο αναστολέας και η έκκριση θα ξαναρχίσει. Ο ρόλος του αναστολέα ανατροφοδότησης της γαλουχίας είναι να ρυθμίζει την ποσότητα του γάλακτος που παράγεται, η οποία καθορίζεται από το πόση ποσότητα παίρνει το μωρό, και επομένως από το πόσο χρειάζεται το μωρό (Pillay J & Davis T, 2023).

3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΣΤΗ ΓΑΛΑΚΤΟΓΕΝΕΣΗ - ΘΗΛΑΣΜΟ

Όπως αναφέρεται παραπάνω, η προεκλαμψία και η υπέρταση κύησης είναι σοβαρές καταστάσεις που επηρεάζουν τόσο τη μητέρα όσο και το νεογέννητο. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα I εξέτασαν τις επιδράσεις των υπερτασικών διαταραχών στις πρακτικές σίτισης των νεογνών. Όσον αφορά τη γαλακτογένεση II, μόνο μία από τις 3 μελέτες εξέτασε την επίδραση των υπερτασικών διαταραχών σε αυτήν.

Η αναδρομική μελέτη κοόρτης από τους Cordero κ.ά. του 2012 περιελάμβανε 281 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία και 200 όψιμα πρόωρα και 81 τελειόμηνα νεογνά. Αυτή η μελέτη εξέτασε κλινικούς και δημογραφικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του πρώιμου μητρικού αποχωρισμού νεογνού, που σχετίζονται με την έναρξη του θηλασμού σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία που γέννησαν όψιμα πρόωρα και τελειόμηνα βρέφη. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, δεν υπήρχαν πληροφορίες παρακολούθησης σχετικά με τις πρακτικές σίτισης μετά το εξιτήριο. Η μελέτη καταδεικνύει ότι παρά τις προκλήσεις που δημιουργεί η σοβαρή προεκλαμψία (αποχωρισμός, μητρική θεραπεία), η έναρξη του θηλασμού είναι εφικτή. Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας επιτυχούς θηλασμού παραμένει η πρόθεση μιας γυναίκας να θηλάσει, ενώ η φυλή, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και η παχυσαρκία συνδέονται με την αποτυχία έναρξης του θηλασμού (Cordero, et al., 2012).

Η μελέτη περιπτώσεων από τους Demirci κ.ά. του 2018 περιελάμβανε περιπτώσεις από μια πιλοτική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που διερεύνησε την επίδραση της προγεννητικής έκφρασης γάλακτος (AME) έναντι της ελεγχόμενης εκπαίδευσης στα αποτελέσματα του θηλασμού. Όλες οι γυναίκες ήταν υγιείς πρωτότοκες 34-36 6/7 w. Παρουσιάζονται 3 περιπτώσεις με προεκλαμψία όψιμης έναρξης και 1 με σοβαρή υπέρταση κύησης που απεικονίζουν πιθανή συσχέτιση μεταξύ υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης και μη βέλτιστων αποτελεσμάτων θηλασμού, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης έναρξης της γαλακτογένεσης II και της χορήγησης νοσοκομειακής φόρμουλας. Ως πιθανή παρέμβαση για την επίτευξη επιτυχούς θηλασμού σε γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο για προεκλαμψία και άλλες υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης, περιγράφεται η χρησιμότητα του AME, ή η έκκριση και αποθήκευση γάλακτος που ξεκινά από την 37η εβδομάδα κύησης. Τρεις από τις τέσσερις περιπτώσεις έδειξαν πιθανή σχέση μεταξύ όψιμης έναρξης προεκλαμψίας και άλλων υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης και πρώιμων προβλημάτων θηλασμού, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης έναρξης της γαλακτογένεσης II και της χρήσης συμπληρωμάτων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η 3η περίπτωση αποτελεί εξαίρεση γιατί είχε φυσιολογική έναρξη γαλακτογένεσης II και επιτυχία στον αποκλειστικό θηλασμό κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ενώ το οίδημα μετά τον τοκετό δεν παρακολουθήθηκε ως πιθανή αιτία καθυστερημένης γαλακτογένεσης II, είναι συχνό φαινόμενο στην προεκλαμψία καθώς τα αγγεία γίνονται «διαρρέοντα», με αποτέλεσμα την μετακίνηση υγρών από ενδαγγειακό χώρο στον διάμεσο, την μη λειτουργική περιοχή μεταξύ των κυττάρων. Είναι επομένως πιθανό ότι ο χαμηλότερος ενδαγγειακός όγκος συνέβαλε στην κακή διάχυση του νερού στις κυψελίδες του μαστού και καθυστέρησε την έναρξη της άφθονης παραγωγής γάλακτος μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία των υγρών. Εναλλακτικά, το οίδημα μαστού μετά τον τοκετό μπορεί να συμβάλλει στη δυσκολία στην πρώιμη αφαίρεση του μητρικού γάλακτος, παράγοντα κινδύνου για καθυστερημένη γαλακτογένεση II. Η διακύμανση της κλινικής εικόνας μεταξύ των 4 περιπτώσεων υποστηρίζει ότι οποιαδήποτε πιθανή επίδραση της προεκλαμψίας ή άλλων υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης στην έκβαση του θηλασμού είναι πιθανώς πολυπαραγοντικής φύσης με πιθανή πρωτογενή αιτιολογία αλλά και πιθανούς δευτερογενείς αιτιολογικούς παράγοντες.

Η τρίτη μελέτη των Strapasson κ.ά. του 2018, είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης. Στόχευε στον εντοπισμό των επιπτώσεων της υπέρτασης κύησης στις πρακτικές σίτισης των βρεφών κατά τους πρώτους έξι μήνες μετά τον τοκετό. Περιλάμβανε 168 γυναίκες με τα βρέφη τους, εκ των οποίων οι 42 ανήκαν στην ομάδα με υπέρταση κύησης ενώ οι υπόλοιπες 124 γυναίκες ήταν φυσιολογικές. Έδειξε ότι οι γυναίκες με υπέρταση κύησης είχαν μεγαλύτερες δυσκολίες

στη διατήρηση του αποκλειστικού θηλασμού με την πάροδο του χρόνου από τον τοκετό σε σύγκριση με τις νορμοτασικές. Η χρήση του συμπληρώματος στην ομάδα των γυναικών με υπέρταση κύησης ήταν πιο συχνή. Η ομάδα με υπέρταση κύησης εμφάνισε υψηλότερη συχνότητα κυρίαρχου θηλασμού και μικρότερη διάρκεια θηλασμού μετά από 6 μήνες από τον τοκετό. Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες με υπέρταση κύησης κινδυνεύουν να εισαγάγουν τη συμπληρωματική σίτιση πιο εύκολα και να θηλάσουν για μικρότερο χρονικό διάστημα από τις γυναίκες με φυσιολογική πίεση. Η μελέτη δεν καθιέρωσε μια σαφή σχέση αιτίου και αποτελέσματος μεταξύ των πιθανών συσχετίσεων και της πρακτικής του θηλασμού στις ομάδες.

Study	Country	Study Design	Sample Size	Outcome Investigated	Results
Cordero et al., 2012	Ohio	Retrospective Cohort Investigation	281 women with SP and their 200 late-preterm and 81 term infants	feeding practices and factors associated with breastfeeding initiation in 281 women with SP and their 200 late-preterm and 81 term infants	The strongest predictor for breastfeeding success remains the intention to breastfeed, whereas race, lower level of education, and obesity are associated with breastfeeding initiation failure
Demirci et al., 2018	Pittsburg	Case Series	3 women with late onset preeclampsia 1 woman with severe gestational hypertension	potential association between hypertensive disorders of pregnancy and suboptimal breastfeeding outcomes, including delayed onset of lactogenesis II and in-hospital formula supplementation	The variability in clinical presentation among the four cases supports that any potential effect of preeclampsia or other hypertensive disorders of pregnancy on breastfeeding outcomes is likely multifactorial in nature
Strapasson et al., 2018	Brazil, Porto Alegre	Prospective Cohort Study	168 mother-newborn pairs Gestational hypertension n = 42, Normotensive n = 124	effects of gestational hypertension on feeding practices in the first 6 months after delivery	Women with gestational hypertension are at risk of using complementary breastfeeding and breastfeeding for shorter durations.

Πίνακας 1: Μελέτες που παρουσιάζουν πιθανή συσχέτιση προεκλαμψίας και υπερτασικών διαταραχών της κύησης με την γαλακτογένεση-θηλασμό και τις πρακτικές σίτισης

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Αν και ο θηλασμός είναι ευρέως αποδεκτό ότι ωφελεί την κατάσταση της υγείας των βρεφών, επηρεάζει επίσης την υγεία της μητέρας. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα II εξετάζουν την επίδραση του θηλασμού στην επακόλουθη κατάσταση της αρτηριακής πίεσης των θηλαζουσών.

Η μελέτη των Murata κ.ά. του 2012, που διεξήχθη στην Ιαπωνία, πληρούσε όλα τα κριτήρια και διερεύνησε τη μεταγεννητική αλλαγή στην καρδιακή αναδιαμόρφωση και την καρδιακή λειτουργία ποντικών με υπερτασική διαταραχή εγκυμοσύνης, που θηλάζαν ή όχι. Αυτή η έρευνα ήταν πειραματική και συμπεριέλαβε ποντίκια στον πληθυσμό. Ο πληθυσμός αποτελούνταν από ποντίκια με υπερτασικές διαταραχές κύησης που προέκυψαν από το ζευγάρι θηλυκών ποντικών που εκφράζουν ανθρώπινο αγγειοτενσινογόνο (hAGT) με αρσενικά ποντίκια που εκφράζουν ανθρώπινη ρενίνη. Η συστολική αρτηριακή πίεση των ποντικών με υπερτασική διαταραχή της εγκυμοσύνης αυξήθηκε στις 19 ημέρες της κύησης και μειώθηκε σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την περίοδο μετά τον τοκετό τόσο στις θηλάζουσες όσο και στις μη θηλάζουσες ομάδες. Τα ποντίκια με υπερτασικές διαταραχές αναπτύσσουν προεκλαμπτικά χαρακτηριστικά όπως η μητρική υπέρταση και η πρωτεϊνουρία στο τέλος της κύησης και τα έμβρυά τους παρουσιάζουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR). Η καρδιακή αναδιαμόρφωση που προκαλείται από την υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βελτιώνεται κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, εκτός από την ίνωση, τα ποντίκια με υπέρταση συνδεδεμένη με την εγκυμοσύνη μπορούσαν να θηλάσουν μετά τον τοκετό αλλά η γαλουχία δεν επηρέασε την πίεση του αίματος μετά τον τοκετό.

Η μελέτη των Countouris κ.ά. του 2016 είναι μια προοπτική μελέτη κοόρτης. Στόχος της ήταν να προσδιορίσει τη σχέση μεταξύ του θηλασμού και της αρτηριακής πίεσης μετά τον τοκετό σε γυναίκες με προεκλαμψία και υπέρταση κύησης. Λήφθηκαν δεδομένα από 379 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη σχετικά με την προγεννητική έκθεση και την πρόληψη της προεκλαμψίας (85% ήταν παχύσαρκες ή υπέρβαρες). Οι γυναίκες συμμετείχαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και παρακολούθησαν μια επίσκεψη μετά τον τοκετό (όπου συλλέχθηκαν δεδομένα για τη διάρκεια της γαλουχίας και την αρτηριακή πίεση). Η υπερτασική διαταραχή επηρέασε το 11% ενώ η προεκλαμψία επηρέασε το 9% του συνολικού πληθυσμού

της μελέτης. Θηλασμός αναφέρθηκε από 217 (57%) γυναίκες, με 78 (21%) από αυτές για έξι μήνες ή περισσότερο. Οι γυναίκες που θήλαζαν ήταν μεγαλύτερες, πιο μορφωμένες και υψηλότερης κοινωνικοοικονομικής θέσης. Σε γυναίκες που είχαν υπέρταση κύησης, η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση μετά τον τοκετό βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη όσο αυξανόταν η διάρκεια θηλασμού, κάτι που δεν ίσχυσε στην περίπτωση γυναικών που είχαν φυσιολογική πίεση και στην περίπτωση γυναικών που είχαν προεκλαμψία. Όταν συνυπολογίστηκαν η ηλικία, η φυλή, ο χρόνος από την σύλληψη και ο ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης, οι γυναίκες που είχαν υπέρταση κύησης είχαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση μετά τον τοκετό αν θήλαζαν για 6 μήνες ή περισσότερο σε σχέση με τις γυναίκες που δεν θήλαζαν, κάτι που επίσης δεν ίσχυσε στην περίπτωση γυναικών που είχαν φυσιολογική πίεση και στην περίπτωση γυναικών που είχαν προεκλαμψία. Απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση για την αξιολόγηση της σχέσης της γαλουχίας με την αρτηριακή πίεση αργότερα στη ζωή σε γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης.

Η μελέτη των Bonifacino κ.ά. του 2018, είναι μια συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε στο Πίτσμπουργκ και είχε στόχο να αξιολογήσει την επίδραση του θηλασμού στην ανάπτυξη υπέρτασης. Συμπεριλήφθηκαν 19 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια. Από τις 4 μελέτες που είχαν σύντομη περίοδο παρακολούθησης, το 50% έδειξε προστατευτική συσχέτιση. Οι 15 μελέτες με μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης στρωματοποιήθηκαν με βάση το αποτέλεσμα που αξιολογήθηκε. Το 67% των μελετών που αξιολόγησαν την αυξημένη ΑΠ και το 100% των μελετών που αξιολογούσαν την έκβαση της υπέρτασης έδειξαν προστατευτική συσχέτιση. Η μικρότερη διάρκεια που σχετίζεται με το όφελος ήταν 1 μήνας. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε σε περιόδους παρακολούθησης δύο έως τριών δεκαετιών. Μελέτες που δείχνουν μια προστατευτική συσχέτιση είχαν συνολικά υψηλότερες αξιολογήσεις ποιότητας. Η γαλουχία συνδέεται με ευεργετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση της μητέρας, η οποία επιμένει για δεκαετίες.

Η αναδρομική μελέτη κοόρτης από τους Burgess κ.ά. του 2019, που διεξήχθη στην Πενσυλβάνια, περιελάμβανε 246 περιπτώσεις γυναικών, 120 με πρώιμη έναρξη και 126 με προεκλαμψία όψιμης έναρξης, που γέννησαν ζωντανά νεογνά μονήρους κύησης. Σκοπός της μελέτης ήταν να περιγράψει τις πρακτικές θηλασμού σε γυναίκες με διαφορετικούς τύπους προεκλαμψίας και να καθορίσει τη σχέση μεταξύ του θηλασμού και της αρτηριακής πίεσης στις πρώτες επισκέψεις μετά τον τοκετό. Οι γυναίκες με πρώιμη και όψιμης έναρξης προεκλαμψία δεν διέφεραν σημαντικά στην πρόθεση να θηλάσουν αποκλειστικά, αλλά περισσότερες γυναίκες με πρώιμη προεκλαμψία ανέφεραν πρόθεση να χρησιμοποιήσουν αποκλειστικά

συμπλήρωμα σε σύγκριση με γυναίκες με προεκλαμψία όψιμης έναρξης. Αν και λιγότερες γυναίκες με πρώιμη προεκλαμψία εξέφρασαν πρόθεση να θηλάσουν από τις γυναίκες με προεκλαμψία όψιμης έναρξης, καθώς οι πρώτες φαινόταν να αντιμετωπίζουν περισσότερα εμπόδια στο θηλασμό, τελικά κατά την έξοδο από το νοσοκομείο φάνηκε να συμβαίνει το αντίθετο. Στην επίσκεψη παρακολούθησης μετά τον τοκετό, οι γυναίκες με προεκλαμψία που θήλαζαν είχαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με γυναίκες με προεκλαμψία που δεν θήλαζαν. Ωστόσο, όταν οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση αποκλείστηκαν από το δείγμα, αυτή η διαφορά μεταξύ των γυναικών με προεκλαμψία που θήλαζαν και των γυναικών με προεκλαμψία που δεν θήλαζαν δεν κρατήθηκε πλέον. Επιπλέον, μεταξύ των γυναικών με πρώιμη προεκλαμψία, εκείνες που θήλασαν είχαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν θήλασαν, κάτι που δεν συνέβαινε για τις γυναίκες με προεκλαμψία όψιμης έναρξης (Burgess, McDowell, & Ebersold, 2019).

Η συστηματική ανασκόπηση – μετα-ανάλυση, από τους Rameez κ.ά. του 2019, είχε ως στόχο να καθορίσει εάν ο θηλασμός σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά μητρικού διαβήτη και υπέρτασης. 6 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης για τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και διαβήτη ή/και υπέρτασης. 5 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και υπέρτασης είχαν συνολικά 255.271 συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι οι γυναίκες που θήλασαν για 12 μήνες ή περισσότερο είχαν χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση (και διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο, υπερλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νόσο), ενώ ο κίνδυνος αυτός μειώθηκε όσο αυξανόταν η διάρκεια του θηλασμού. Έδειξαν επίσης ότι οι γυναίκες που θήλαζαν για 12 μήνες ή περισσότερο είχαν χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση (και διαβήτη) ακόμη και όταν ελήφθησαν υπόψη παράγοντες όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό.

Study	Country	Study Design	Sample Size	Outcome Investigated	Results
Murata et al., 2012	Japan, Tsukuba	Experimental study	pregnancy associated hypertensive mice	investigated postpartum change in cardiac remodelling and function of pregnancy-associated hypertensive (PAH) mice with and without lactation	PAH mice have the ability to breastfeed their foster pups and Lactation does not affect the alterations in cardiac hypertrophy and fibrosis in postpartum PAH mice
Countouris et al., 2016	Pittsburg	Prospective cohort study	651	the relationship between lactation and postpartum blood pressure among women with preeclampsia and gestational hypertension	Lactation may lower postpartum blood pressure, especially among women with pregnancies affected by gestational hypertension
Bonifacino et al., 2018	Pittsburg	A Systematic Review		impact of lactation on the development of hypertension	Positive association between lactation and maternal hypertension
Burgess et al., 2019	England, York	Retrospective cohort study	246 subjects; 120 early- and 126 with late-onset preeclampsia	to describe lactation practices among women with each subtype of preeclampsia and determine the association between lactation and blood pressure at the initial postpartum visit	There was a significant difference in breastfeeding intent by preeclampsia subtype. There was a significant difference in systolic and diastolic blood pressure between those breastfeeding and those who were not breastfeeding at the initial postpartum visit
Rameez et al., 2019	Ohio	A Systematic Review and Meta-analysis	5 studies included in the meta-analysis for the association between lactation and hypertension had a total of 255 271 participants	association of maternal lactation with diabetes and hypertension	Breastfeeding for longer than 12 months is associated with decreased maternal risk of developing hypertension and diabetes

Πίνακας 2: Μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του θηλασμού στην επακόλουθη κατάσταση της αρτηριακής πίεσης των θηλαζουσών

4. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Παρά τις προκλήσεις που δημιουργεί η προεκλαμψία, συμπεριλαμβανομένου του πρώιμου αποχωρισμού, η έναρξη του θηλασμού είναι δυνατή. Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχία του θηλασμού παραμένει η πρόθεση για τον θηλασμό, ενώ η φυλή, το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και η παχυσαρκία συνδέονται με την αποτυχία έναρξής του. Οι γυναίκες με προεκλαμψία και υπερτασικές διαταραχές στην κύηση είναι πιο πιθανό να θηλάσουν για μικρότερο χρονικό διάστημα και να εισαγάγουν πιο εύκολα το συμπλήρωμα στην διατροφή των βρεφών τους. Το οίδημα στην προεκλαμψία, καθιστά διαρρέοντα τα αγγεία κ' προκαλεί μετακίνηση υγρών από ενδαγγειακό χώρο στον διάμεσο επομένως πιθανόν ο χαμηλότερος ενδαγγειακός όγκος συμβάλλει στην κακή διάχυση του νερού στις κυψελίδες του μαστού και καθυστερεί την έναρξη της άφθονης παραγωγής γάλακτος μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία των υγρών. Ο θηλασμός για διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών έχει συσχετιστεί με σχετική μείωση του κινδύνου κατά 13% για την υπέρταση. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να παρέχουν πληροφόρηση για τα οφέλη του θηλασμού για τις μητέρες καθώς και να γνωρίζουν τι να περιμένουν σε περίπτωση προεκλαμψίας όσον αφορά την γαλακτογένεση και τον θηλασμό για να παράσχουν την απαραίτητη καθοδήγηση. Απαιτείται πρόσθετη έρευνα για την αντιμετώπιση της επίπτωσης, της αιτιολογίας και των παρεμβάσεων, για θέματα θηλασμού σε μεγαλύτερο δείγμα γυναικών που αναπτύσσουν υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης και μελλοντικές μελέτες για τη διερεύνηση της συσχέτισης της γαλουχίας και της αρτηριακής πίεσης στη μετέπειτα ζωή των γυναικών.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

E Abalos, C Cuesta, G Carroli, Z Qureshi, M Widmer, J P Vogel, J P Souza, (2014). Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. doi: 10.1111/1471-0528.12629.

ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133:e1–25.

Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B, (2017). Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*.

Anderson I, Gorski J, (2000). Estrogen receptor alpha interaction with estrogen response element half-sites from the rat prolactin gene. *Biochemistry*.

Ann M. Anderson, (2001). Disruption of Lactogenesis by Retained Placental Fragments case report. *J Hum Lact*.

Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, (2016). High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753

Eliana Bonifacino, Eleanor B. Schwartz, Hyejo Jun, Charles B. Wessel, and Jennifer A. Corbelli, (2018). Effect of Lactation on Maternal Hypertension: A Systematic Review. DOI: 10.1089/bfm.2018.0108

Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C, (1987). Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet*. 1987;2:425–427

Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R, (2011). The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.

Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. (2018). Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. *BJOG* 2018;125:1642–54.

Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. (2018). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291–310.

Catalin S. Buhimschi, (2004). Endocrinology of lactation *Obstet Gynecol Clin N Am*

Adriane Burgess, Wendy McDowell, Stacie Ebersold, (2019). Lactation and Postpartum Blood Pressure in Women With Preeclampsia. *Wolters Kluwer Health*.

Canfield J, Arlier S, Mong EF, et al., (2019). Decreased LIN28B in preeclampsia impairs human trophoblast differentiation and migration. *FASEB J* .

A. V. Capuco, S. Kahl, L. J. Jack, J. O. Bishop, and H. Wallace (1999). Prolactin and growth

hormone stimulation of lactation in mice requires thyroid hormones. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*

Chen DC et al., (1998). Stress during labor and delivery and early lactation performance. *Am J Clin Nutr.*

Leandro Cordero, Christina J. Valentine, Philip Samuels, Peter J. Giannone, and Craig A. Nankervis, (2012). Breastfeeding in Women with Severe Preeclampsia. DOI: 10.1089/bfm.2012.0019

Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K, (2018). Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* doi: 10.1007/s11936-018-0653-8

Cui Y, Wang W, Dong N, et al., (2012). Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature.*

Jill Demirci, Mandy Schmella, Melissa Glasser, Lisa Bodnar and Katherine P, (2018) Delayed Lactogenesis II and potential utility of antenatal milk expression in women developing late-onset preeclampsia: a case Series. *Himes BMC Pregnancy and Childbirth.*

EI-Sayed AAF, (2017). Preeclampsia: a review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol.*

Gammill HS, Chettier R, Brewer A, et al., (2018). Cardiomyopathy and preeclampsia. *Circulation.*

Ganguly R, Ganguly N, Mehta NM, Banerjee MR, (1980). Absolute requirement of glucocorticoid for expression of the casein gene in the presence of prolactin. *Proc Natl Acad Sci.*

Gilbert E, (2011). *Manual of high risk pregnancy and delivery.*

Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S, (2016). Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta.* doi: 10.1016/j.placenta. 2016.04.006

Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, Lopez AD, Lozano R,

Murray CJ, (2010). Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet.* 2010;375:1609

K. Hove (1978). Maintenance of lactose secretion during acute insulin deficiency in lactating goats. *Acta Physiol. Scand.*

Christopher W. Ives, Rachel Sinkey, Indranee Rajapreyar, Alan T.N. Tita, Suzanne Oparil, (2020). Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *JACC State-of-the-Art Review.*

Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C, (2012). Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome—a review. *Biochim Biophys Acta.*

Jim B, Karumanchi SA, (2017). Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol* 2017;37:386–97.

Jim B, Karumanchi SA, (2017). Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol* 2017;37:386–97.

Josimovich JB, MacLaren JA, (1962). Presence in human placenta and term serum of highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. *Endocrinology*.
Kauppila A, Chatelain P, Kirkinen P, Kivinen S, Ruokonen A, (1987). Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. *J Clin Endocr Metab*.

Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM, (2009). Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a45b25.

S. Y. Kyriakou and N. J. Kuhn (1973). Lactogenesis in the diabetic rat. *J. Endocrinol*.
Leake R et al., (1983). Oxytocin and prolactin responses in long-term breast-feeding. *Obstet Gynecol*.

Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, (2006). CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*.doi: 10.1056/NEJMoa055352.

Levine S, Muneyyirci-Delale O, (2018). Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int*.

Li CH, Dixon JS, Chung D, (1971). Primary structure of the human chorionic somatomammotropin (HCS) molecule. *Science*.

Lincoln DW, Paisley AC, (1982). Neuroendocrine control of milk ejection. *J Reprod Fertil*

K. Lippuner, H. J. Zehnder, J. P. Casez, R. Takkinen, and P. Jaeger, (1996). PTH-related protein is released into the mother's bloodstream during lactation: Evidence for beneficial effects on maternal calcium-phosphate metabolism. *J. Bone Miner.*.

Majed A. Suwaydi, Mary E. Wlodek, Ching Tat Lai, Stuart A. Prosser, Donna T. Geddes and Sharon L. Perrella, (2022). Delayed secretory activation and low milk production in women with gestational diabetes: a case series. *BMC Pregnancy and Childbirth*.

Malamo E. Countouris, Eleanor B. Schwarz, Brianna C. Rossiter, Andrew D. Althouse, Kathryn L. Berlacher, Arun Jeyabalan, and Janet M. Catov, (2016). Effects of lactation on postpartum blood pressure among women with gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.046.

Malik A, Jee B, Gupta SK, (2019). Preeclampsia: disease biology and burden, its management strategies with reference to India. *Pregnancy Hypertens*

Kazuya Murata, Chiaki Saito, Junji Ishida, Juri Hamada, Fumihiko Sugiyama, Ken-ichi Yagami, and Akiyoshi Fukamizu, (2013). Effect of Lactation on Postpartum Cardiac Function of Pregnancy-Associated Hypertensive Mice. *Endocrinology* endo.endojournals.org

Myatt L, Miodovnik M, (1999). Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol*.

Neifert MR, McDonough SL, Neville MC, (1981). Failure of lactogenesis associated with placental retention. *Am J Obstet Gynecol*.

Nelson C, Albert VR, Elsholtz HP, Lu LI, Rosenfeld MG, (1988). Activation of cell specific expression of rat growth hormone and prolactin genes by a common transcription factor. *Science*.

Neville MC, Berga SE, (1983). Cellular and molecular aspects of the hormonal control of mammary function. In: Neville MC, Neifert MR, eds. *Lactation: physiology, nutrition, and breastfeeding*. New York: Plenum.

Neville, MC, (2001). Anatomy and physiology of lactation. In: Schanler RJ, ed. *Breastfeeding 2001, Part 1: The evidence for breastfeeding*. *Pediatr Clin No Amer*.

Margaret C. Neville and Jane Morton, (2001). *Physiology and Endocrine Changes Underlying Human Lactogenesis II J. Nutr*.

Margaret C. Neville, Jane Morton and Shinobu Umemura, (2001). *Lactogenesis The Transition from Pregnancy to Lactation, Breastfeeding 2001, Part I -The Evidence for breastfeeding 0031-3955/01*.

Margaret C. Neville, Thomas B. McFadden, and Isabel Forsyth, (2002). *Hormonal Regulation of Mammary Differentiation and Milk Secretion Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*.

M. C. Neville and M. F. Picciano, (1997). Regulation of milk lipid synthesis and composition. *Ann. Rev. Nutr*.

North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P, (1994). Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol*.

Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB,(1981). The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science*.

Owerbach D, Rutter WJ, Martial JA, Baxter JD, Shows TB, 1980). Genes for growth hormone, chorionic somatomammotropin, and growth hormones-like gene on chromosome 17 in humans. *Science*.

Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, (2019). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289

Jaclyn Pillay; Tammy J. Davis *Physiology*, (2023). *Lactation StatPearls*.

Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA, (2011). Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. doi10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.

Irma Preusting, Jessica Brumley, Linda Odibo, Diane L. Spatz and Judette M. Louis, *Obesity as a Predictor of Delayed Lactogenesis II (2017), ournal of Human Lactation 1–8, <https://doi.org/10.1177/08903344177277>*

Rakoff JS, Yen SS, (1978). Progesterone induced acute release of prolactin in estrogen primed ovariectomized women. *J Clin Endocrinol Metab.*

Rabel Misbah Rameez, Divyajot Sadana, Simrat Kaur, Taha Ahmed, Jay Patel, Muhammad Shahzeb Khan, Sarah Misbah, Marian T. Simonson, Haris Riaz, Haitham M. Ahmed, (2019). Association of Maternal Lactation With Diabetes and Hypertension. A Systematic Review and Meta analysis. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.13401

Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA, (2019). Preeclampsia. *Circ Res* 2019;124:1094–112.

Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P. Granger, S. Ananth Karumanchi (2019). Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives.

Rasmussen KM, Kjolhede CL, (2004). Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics.*

Jan Riordan, (2005). *Breastfeeding and Human Lactation.*

Romero R, Chaiworapongsa T, (2013). Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest.* doi: 10.1172/JCI70431.

Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA, (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* doi: 10.1080/14767050701830480.

Shahd A. Karrar, Peter L. Hong, (2023). Preeclampsia. *Stat Pearls.*

Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA, (2015). Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*

Sprangers SA, Brenner RM, Bethea CL, (1989). Estrogen and progestin receptor immunocytochemistry in lactotropes versus gonadotropes of monkey pituitary cell cultures. *Endocrinology*

Eric A P Steegers, Peter von Dadelszen, Johannes J Duvetkot, Robert Pijnenborg, (2010). Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376: 631–44, DOI:10.1016/S0140- 6736(10)60279-6.

Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME, (2013). Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* doi: 10.1016/j. placenta.2013.05.008.

Márcia Rejane Strapasson, Charles Francisco Ferreira, José Geraldo Lopes Ramos, (2018). Feeding practices in the first 6 months after delivery: Effects of gestational Hypertension. *Pregnancy Hypertension* 13 (254-259).

Topper YJ, Freeman CS, (1980). Multiple hormone interaction in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev*

Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al., (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* doi:10.1038/nm1429

Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina EV, Callaghan WM, Bateman BT, (2013). Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999-2008*. *Crit Care Med.* doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a3e24.

Mary E. Wlodek, Veselin Ceranic, Rachael O'Dowd, Kerry T. Westcott, and Andrew L. Siebel, (2009). DOI. 10.1177/1933719108327592

Yong Joo Kim, (2020). Pivotal roles of prolactin and other hormones in lactogenesis and the nutritional composition of human milk. doi.org/10.3345/cep.2020.00311

Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ, (1997). Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* doi: 10.1172/JCI119388.