Bollettino di Ginecologia Endocrinologica
Vol 14:15-23, 2020

Puerperio, allattamento e funzione riproduttiva

Sandro Gerli, Alessandro Favilli, Silvia Pericoli, Brunella Pugliese, Gian Carlo Di Renzo
Centro di Medicina della Riproduzione, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Perugia

ABSTRACT

{ITA} Il puerperio, che inizia, dopo l'espletamento del parto, rappresenta un momento particolare per la donna. Molti sono gli eventi biologici che prendono luogo e che in modo più o meno marcato possono condizionare nel positivo o negativo, questo periodo. Descriveremo questa fase della vita donna e le eventuali situazioni che possono occorrere

-

{ENG} Puerperium starts immediately after delivery and represents a very peculiar interval of lifetime for any woman. A great amount of biologial events take place during the puerperium that may affect positively or negatively this period. We will discuss this specific moment of the female life and the physiopathological events that may occur.

INTRODUZIONE

Il puerperio è quel periodo di tempo che inizia dopo il secondamento e si conclude con la comparsa del flusso mestruale, espressione del ripristino della funzione ovarica. Nella donna che non allatta la sua durata è stata convenzionalmente identificata tra 6 e 8 settimane [1]. Nell'80% delle puerpere che non allattano il capoparto si verifica entro 6 settimane dal parto, mentre nelle puerpere che allattano, tale periodo può protrarsi fino a comprendere tutto il periodo dell'allattamento (amenorrea da allattamento). In questa definizione, comunemente condivisa nel nostro paese, non sono comprese le 2-3 ore successive al secondamento che caratterizzano il postpartum, periodo necessario affinchè, all'emostasi meccanica nel situs placentaris, subentri l'emostasi definitiva con la formazione di trombi negli sbocchi vascolari [2].

FISIOLOGIA DEL PUERPERIO E DELL'ALLATTAMENTO

Il puerperio è caratterizzato da una serie di meccanismi, prevalentemente di tipo involutivo, che progressivamente conducono al ripristino dello statu quo ante la gravidanza, coinvolgendo la totalità degli organi e degli apparati della donna.
Per ciò che concerne la funzione endocrino-riproduttiva ricordiamo che:

- L'utero, che dopo il parto pesa circa 1400-1700 g e misura circa 30 cm, subisce una involuzione causata da una serie di processi enzimatici che ne detrminano modifiche ultrastrutturali e cellulari. I processi involutivi dell'utero pueperale sono determinati principalmente dal rapido decremento degli estrogeni e del progesterone che determina autolisi cellualre, disimbibizione e riduzione dell'iperplasia e dell'ipertrofia delle miocellule.[2]
- La cavità uterina, nei primi giorni successivi al parto vede il progressivo sfaldamento della decidua nelle lochiazioni (con la loro variazione di composizione da lochi ematici a sierosi, a cremosi, che si completa in circa 5-6 settimane). A partire da 2-3 giorni dal parto inizia la rigenerazione del tessuto endometriale, che risulta più tardiva nel sito del letto placentare, e comincia a partire dalle ghiandole endometriali e dallo stroma del tessuto connettivo interghiandolare. Questo processo di rigenerazione endometriale si completa in circa 10 giorni.
- Le ovaie sono caratterizzate dalla completa scomparsa del corpo luteo gravidico che lascia il posto al corpo luteo fibroso, assumendo l'aspetto morfologico della quiescenza. Dopo circa 3 settimane dal parto, nella quasi totalità delle donne che non allattano e nel 40 % di quelle che allattano, compaiono i follicoli primordiali, e successivamente si verificherà ripresa del regolare ciclo ovarico.[2]
- La vulva, nei primi dieci giorni dopo il parto, va incontro a un processo di decongestione vascolare con riduzione del suo contentuto idrico. La vagina rimane beante, con prevalenza di un pH di circa 6,6 finchè la nuova secrezione estrogenica (circa 25° giorno) riporta il quadro vaginale alla normalità. Si verifica inoltre ripresa del tono muscolare e della consistenza preparto del perineo, anche se la completa stabilizzazione può richiedere alcune settimane, per i processi riparativi di eventuali lacerazioni muscolari.

A livello del sistema endocrino il puerperio è caratterizzato principalmente da due processi che consistono nella fine della secrezione ormonale da parte dell'unità feto-placentare e

dall'inizio della galattopoiesi.
Possono essere individuate tre fasi che caratterizzano l'assetto endocrino dopo il parto:
una prima fase consiste nell'eliminazione degli ormoni prodotti dalla placenta, della durata di circa 10 giorni.
Successivamente, per circa 2 settimane, si assiste ad un periodo di latenza o riposo funzionale.
Progressivamente si va incontro a una ripresa funzionale con il recupero delle carateristiche di secrezione dei vari ormoni. Questa fase si considera ultimata con l'avvento del "capo parto".
Con il secondamento avviene la rapida caduta dei livelli di estrogeni e progesterone fino a valori pregravidici.
La gonadotropina corionica umana (hCG) scompare entro due settimane. L'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo stimolante (FSH) presentano un andamento particolare: dopo tre-quattro settimane raggiungono valori paragonabili a quelli del periodo periovulatorio, indipendentemente dal feed-back positivo estrogenico. A discapito di questo aumento di FSH, talvolta i livelli di estradiolo (E2) si mantengono bassi per la temporanea refrattarietà ovarica.
L'ipertrofia dei surreni, della tiroide, delle paratiroidi e delle isole pancreatiche, sviluppatasi durante la gravidanza, regredisce spontaneamente non oltre le 3 settimane dal parto; invece non va incontro a regressione completa l'ipertrofia gravidica ipofisaria.
Unico ormone che non ritorna nelle sue concentrazioni a valori pregravidici ma, piuttosto, inizia ad esplicare la sua funzione peculiare, è la prolattina (PRL). Questo ormone proteico, composto da 198 amminoacidi, viene sintetizzato dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore le quali, principalmente sotto lo stimolo degli estrogeni, vanno incontro ad una iperplasia marcata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza e durante i primi mesi di allattamento.
La prolattina è l'unico ormone ipofisario il cui controllo è principalmente di tipo inibitorio, essendo soppresso dalla dopamina. Influenzano positivamente la secrezione di PRL il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e il Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), mentre i glucocorticoidi e l'ormone tiroideo ne sopprimono lievemente la secrezione.
I livelli di PRL aumentano dopo l'esercizio fisico, i pasti, i rapporti sessuali e per 30-45 minuti, dopo la suzione.
La prolattina è in grado di inibire la capacità riproduttiva, sopprimendo la secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine(GnRH) da parte dell'ipotalamo e di gonadotropine ipofisarie, nonché interferendo con la steroidogenesi gonadica. Nell'ovaio la PRL blocca la follicologensi e inibisce l'attività aromatasica delle cellule della granulosa inducendo ipoestrogenismo ed anovulazione. La PRL possiede effetto luteolitico.[3]
Nel complesso questo ormone agisce nel senso di una riduzione della funzione riproduttiva e di una soppressione dell'impulso sessuale, favorendo il mantenimento di una sorta di "comportamento materno".
L'epitelio lobulo-alveolare della mammella prolifera sotto lo stimolo di PRL, lattogeno placentare, estrogeni, progesterone ed altri fattori di crescita locali[3]. Durante la gravidanza la mammella cresce in risposta agli ormoni lattogenici, gli estrogeni inibiscono la dopamina, con conseguente aumento dei valori di PRL, ma è resa possibile la sola produzione di colostro gravidico. Affinchè inizi il processo di lattazione sarà necessario il brusco decremento dei livelli di progesterone, di estrogeni e corticosteroidi che avviene dopo il parto. [4]
La fase iniziale della lattazione è la lattogenesi o "montata lattea", seguita dalla galattopoiesi.
Durante la lattogenesi, per i primi cinque giorni dal parto, è presente congestione e tensione mammaria con eiezione di colostro. Questo presenta una composizione chimica particolare, con alto conenuto proteico e glucidico, è ricco di lattoglobulina, lattoalbumina, acido oleico, lecitina, sodio e fosfati e altri minerali utili per stimolare la motilità intestinale nei primi giorni di vita e favorire l'eliminazione del meconio. Il colostro, inoltre, è ricco di IgA secretorie, batteriolisine e antitossine. La prolattina si lega al recettore acinario mammario e stimola la secrezione di colostro. Sarà però lo stimolo della suzione (riflesso mammillo-ipotalamo-preipofisario) a determinare il regredire della montata lattea e a sostenere un'adeguata attività galattopoietica. Il riflesso di suzione consiste in una stimolazione a partenza dalle cellule mioepiteliali mammarie, giunge ai nuclei sopraottico e paraventricoare dell'ipotalamo, stimola la produzione di ossitocina e determina la contrazione delle cellule acinari mammarie, e consensualmente provoca contrazioni uterine (morsi uterini). L'assenza di stimolazione del capezzolo determina un aumento di pressione intraacinare che svolge una azione inibitrice sulla secrezione mammaria. Il riflesso della suzione determina un'ulteriore inibizione della dopamina con ulteriore aumento della prolattina.
A partire dal quindicesimo giorno di puerperio il prodotto di secrezione della mammella assume le caratteristiche del latte vero e proprio, (proteine specifiche come la caseina, lattoglobulina, lattoferrina, IgA, proteine sieriche come sieroalbumina, IgG e IgM, lipidi, glucidi, vitamine, enzimi digestivi come amilasi lipasi proteasi e fosfatasi, ed antitossine e lisine ad attività battericida).
Alla luce dei meccanismi fisiologici sopradescritti, presentano azione prolattino-secernenti sostanze come metoclopramide, fenotiazina, sulpiride e sulpirina; mentre svolgono azione inibente la lattazione i dopamino agonisti come la bromocriptina e cabergolina. Un uso routinario dei dopaminoagonisti per inibire la lattazione è fortemente sconsigliato vista la associazione con ipertensione, infarto del miocardio, ictus ed epilessia documentata nel puerperio.[4]

PROBLEMATICHE CLINICHE DI INTERESSE ENDOCRINOLOGICO

Contraccezione spontanea e farmacologica

Al termine della gravidanza i livelli di estradiolo aumentano fino a 100 volte rispetto ai valori medi, la prolattina raggiunge i 200-400 ng/ml e si alza anche la concentrazione di progesterone. Questi cambiamenti ormonali bloccano le cellule alveolari della mammella e la produzione del latte. Dopo il secondamento si verifica il crollo della concentrazione di estrogeni e di progesterone di origine placentare, con l'attivazione delle cellule alveolari del seno.[5,6] L'allattamento inibisce l'ovulazione perché la concentrazione di prolattina, stimolata dalla suzione del bambino, inibisce il rilascio di GnRH e blocca la produzione di FSH e LH. La durata di amenorrea che si verifica nel periodo di allattamento è quindi correlata alla concentrazione di prolattina [7]. Nella prima settimana di puerperio, nella donna

che allatta, i livelli circolanti di prolattina scendono del 5%, circa 100 ng/ml, per raggiungere i 40-50 ng/ml entro 3 mesi e in seguito i valori normali. Lo stimolo dell'allattamento aumenta rapidamente il rilascio nel sangue di prolattina, per tornare in 2-3 ore ai livelli basali. Il picco di prolattina prepara il seno per il pasto successivo ed è direttamente proporzionale all'intensità dello stimolo, riducendosi con il passare del tempo. Allattare complessivamente per 65 minuti al giorno è il valore soglia per la soppressione dell'ovulazione, pertanto le donne che allattano in modo esclusivo possono non ovulare per diversi mesi dopo il parto [8]. La riduzione della frequenza dell'allattamento e lo svezzamento del bambino determinano l'aumento della concentrazione di estrogeni e la ripresa dell'ovulazione, che in genere si verifica dopo circa 6 settimane [9].

Se la donna non allatta, la concentrazione di prolattina si riduce entro 7 giorni dal parto, nel giro di 2-4 settimane riprende la secrezione pulsatile del GnRH e si mette in funzione il meccanismo dell'ovulazione che in media si ristabilisce dopo 4 settimane dal parto. Le lochiazioni durano in media 27 giorni, anche se non è facile distinguerle dalla prima mestruazione nelle donne in amenorrea da allattamento [10].

Alla luce del meccanismo ormonale suddetto, la contraccezione nelle donne che non allattano dovrebbe iniziare 3 settimane dopo il parto; qualora la donna assuma farmaci per la soppressione dell'allattamento, invece, è necessario utilizzare metodi contraccettivi già dalla seconda settimana dopo il parto [11].

Anche in puerperio è possibile distinguere metodi contraccettivi "naturali", ormonali e di barriera che possono aiutare la donna nel controllo della pianificazione familiare. Per quanto riguarda quelli naturali, va tenuto presente che la loro efficacia è fortemente ridotta dal fatto che è difficile stabilire con precisione quando una donna riprenda l'attività ovarica nel post-partum. L'ovulazione, più precoce nelle donne che non allattano, è stimata intorno al 27° giorno dopo il parto, con il ritorno della mestruazione a circa 6 settimane dal termine della gravidanza. Le donne che allattano hanno invece un effetto d'inibizione del GnRH con la suzione del neonato al seno; l'ovulazione risulta pertanto soppressa. Quest'ultima riprende nel momento in cui le suzioni diminuiscono per frequenza e durata. La mestruazione riappare in media 28 settimane dopo il parto, mentre la prima ovulazione è stimata intorno alla 33° settimana dopo il parto. Poiché i primi cicli sono spesso associati ad una fase luteale inadeguata, ne deriva una relativa infertilità [12]. Le donne che utilizzano il metodo del muco cervicale riconoscono i sintomi di un'ovulazione imminente prima del ritorno delle mestruazioni. Evitare rapporti sessuali in presenza di 3 o più giorni di muco di tipo fertile potrebbe garantire l'efficacia contraccettiva. Tuttavia, il difficile riconoscimento dei segni di fertilità in questo particolare periodo della donna, lo rende senza dubbio un contraccettivo poco sicuro.

L'amenorrea da allattamento (LAM) è uno strumento di pianificazione familiare che può essere utilizzato da tutte le donne che allattano al seno in modo esclusivo e che abbiano le seguenti caratteristiche:

- Paziente amenorroica
- Età del bambino inferiore a 6 mesi
- Allattamento esclusivo
- Assenza di intervalli prolungati tra una poppata e l'altra (massimo quattro ore di giorno e e sei ore di notte)
- Mancanza di perdite di sangue dalla fine dell'ottava settimana dopo il parto.

Questo metodo si basa sul concetto che la suzione al seno del neonato riduce il rilascio di GnRH per effetto inibitore della prolattina e quindi di LH e FSH [13]. Per garantire l'effetto contraccettivo dell'amenorrea da allattamento va inoltre tenuto presente che l'integrazione del latte artificiale favorisce l'ovulazione, riducendo l'efficacia contraccettiva dell'allattamento, così come l'uso del tiralatte, riducendo a sua volta lo stimolo neuroendocrino che blocca l'ovulazione [14].

Per quanto concerne la contraccezione ormonale, la possibilità di scelta è tra le pillole ormonali combinate estro-progestiniche e le pillole progestiniche. Entrambe hanno tassi di efficacia molto alta. Tale scelta va fatta in base all'influenza sull'allattamento e sul rischio tromboembolico della donna. Quest'ultimo è fisiologicamente indotto dalla gravidanza e regredisce intorno al ventunesimo giorno dopo il parto, quando i fattori della coagulazione e il fibrinogeno tornano normali. Una revisione Cochrane afferma che, al momento, non ci sono studi affidabili per stabilire se la pillola contraccettiva combinata influisca sull'allattamento per quanto riguarda la quantità di latte e la durata dell'allattamento stesso[15]. Tuttavia, secondo Espey et al, la combinazione tra allattamento al seno e pillola estro-progestinica ha un'efficacia contraccettiva quasi totale, con scarsa influenza sull'allattamento al seno. [16]

La scelta della tipologia di contraccettivo ormonale, pertanto, deve essere fatta rispetto al rischio tromboembolico della donna, tenendo presente che la pillola combinata ha un rischio trombotico maggiore, per cui deve essere assunta più tardi rispetto a quella progestinica. Tuttavia, non vi è ancora un accordo nel mondo scientifico sul numero di giorni preciso che deve passare dal parto prima di assumere la pillola estro-progestinica in sicurezza. Secondo le raccomandazioni, i contraccettivi a base di progestinici sono prescrivibili dopo ventuno giorni dal parto, mentre quelli combinati dopo quarantadue giorni [17].

L'uso della pillola progestinica previene la perdita di tessuto osseo nelle donne che allattano. Aumentano però il rischio di diabete non insulino-dipendente, per cui è da sconsigliare in donne in sovrappeso e con un precedente diabete gestazionale.

I metodi contraccettivi di barriera sono considerati metodi efficaci e sicuri anche durante il puerperio. In teoria i dispositivi intrauterini (IUD) potrebbero essere applicati immediatamente dopo il secondamento, senza nessun aumento di infezione o di problematica associata, fatta eccezione per un più alto rischio di espulsione durante le prime settimane (tale rischio si riduce notevolmente in caso di applicazione in sede di taglio cesareo ed è praticamente azzerato in caso di applicazione a quattro settimane dal parto). Va inoltre specificato come l'applicazione di uno IUD medicato al progesterone possa associarsi a una durata minore dell'allattamento al seno e a un minor tasso di allattamento esclusivo. Tuttavia, la scelta di questo metodo nell'immediato post partum si basa su un'elevata motivazione della donna.

I profilattici lubrificati e le creme spermicide hanno un discreto effetto contraccettivo, oltre a ridurre la secchezza vaginale fisiologica del puerperio che provoca dispaurenia. Infine, per quanto riguarda l'uso del diaframma, il suo utilizzo non è consigliabile fino al completamento dell'involuzione uterina e in presenza di perdite ematiche, comunque fino a 6 settimane dopo il parto [18].

Modifiche della funzionalità tiroidea: le tiroiditi post partum

La tiroidite post partum (PPT) è la più comune malattia endocrina che si riscontra nella donna in età fertile. Con un'incidenza complessiva del 7.5%, essa coinvolge milioni di donne in tutto il mondo ogni anno. Anche se nella maggior parte dei casi rimane asintomatica, non è rara la comparsa di sintomi che oscillano tra fasi di ipertiroidismo e ipotiroidismo. Va inoltre segnalato come donne con una storia di tiroidite post partum abbiano un rischio aumentato di sviluppare ipotiroidismo permanente nei successivi 5-10 anni. La classica manifestazione della PPT prevede la comparsa nel post partum di un ipertiroidismo transitorio, seguito da una fase di ipotiroidismo, con un ritorno ad uno stato di eutiroidismo entro 1 anno dal parto. Spesso l'ipertiroidismo precede l'ipotiroidismo e ha una durata variabile tra due e sei mesi. La fase di ipotiroidismo, invece, può presentarsi in ogni momento a partire dai tre ai dodici mesi dal parto. Convenzionalmente, l'ipotiroidismo che insorge a distanza maggiore di un anno dal parto, non viene definito come PPT. Questa patologia può manifestarsi sotto forma di molte varianti cliniche che vanno da un ipertiroidismo isolato con risoluzione ad eutiroidismo in un paio di mesi, ad un quadro di ipotiroidismo che in genere, ma non sempre, è transitorio. Particolare variante è quella che si manifesta in donne con un ipotiroidismo preesistente, già in terapia con ormone tiroideo e che richiedono differenti dosi di levotiroxina nel periodo post partum rispetto a quello antepartum. Si tratta di una malattia con prevalenza pari al 5-10% di tutte le gravidanze, anche se spesso la diagnosi rimane misconosciuta, poiché la malattia può comparire in epoca successiva al puerperio e non essere associata alla gravidanza. Tale prevalenza aumenta a 25% in pazienti affette da diabete mellito di tipo 1, fino ad arrivare al 44% in pazienti affette da Morbo di Graves-Basedow.

La PPT è un disordine autoimmune che come tale si evidenzia proprio nel periodo di rebound immunologico che fa seguito alla fisiologica immunodepressione della gravidanza. La presenza di elevato titolo di anticorpi anti-tiroide, associato ad anomalie di differenziazione delle T-cell e al quadro clinico di tiroidite, sono elementi sufficienti a dimostrare la base immunologica di questa patologia.

Se la clinica si manifesta in maniera piuttosto lineare, ben più insidiosa è la fase della diagnosi. Le due principali patologie che presentano ipertiroidismo nel post partum sono la PPT e il Morbo di Graves-Basedow. In entrambi i casi il *thyroid-stimulating hormone* (TSH) è soppresso e i livelli di FT3 e FT4 possono essere elevati. Entrambe compaiono subito dopo il parto e si associano ad un aumento di volume della ghiandola tiroidea, oltre che alla presenza di anticorpi anti perossidasi tiroidea (TPO). Tuttavia, la presenza di esoftalmo, soffio tiroideo e riscontro di anticorpi anti recettore del TSH, sono tipici della malattia di Graves-Basedow. Talvolta, anche in donne che presentano tiroidite post partum, si può riscontrare un elevato titolo di questi ultimi anticorpi, con il rischio di ritardare la diagnosi; tuttavia, dal punto di vista epidemiologico, la più probabile causa dell'ipertiroidismo puerperale risiede proprio nella PPT. Nelle donne con un quadro di lieve ipertiroidismo, spesso, è opportuno ripetere i test di funzionalità tiroidea dopo 4-6 settimane, con risoluzione completa del quadro laboratoristico, e conferma dell'ipertiroidismo transitorio tipico della tiroidite. Al contrario, il riscontro di ipotiroidismo ad insorgenza nel post partum, associato a positività per anticorpi anti-tiroide, in donne precedentemente eutiroidee, è diagnostico del quadro di PPT. Per quanto riguarda gli esami strumentali, è possibile riscontrare un aumento dell'ipoecogenicità della ghiandola stessa agli ultrasuoni, ma sfortunatamente il valore predittivo di questa metodica è limitato. I sintomi della PPT includono le tipiche manifestazioni cliniche dell'ipertiroidismo e dell'ipotiroidismo. L'iniziale fase di tireotossicosi è caratterizzata dall'eccesso di ormoni tiroidei rilasciati in circolo in seguito alla distruzione parziale della ghiandola da parte degli autoanticorpi. Ha una durata breve, in genere da 1 a 6 settimane, ed è accompagnata da sintomi lievi quali irritabilità, intolleranza al caldo, stanchezza e palpitazioni. Tali sintomi, peraltro, sono difficili da distinguere dai fisiologici disturbi che possono comparire in qualsiasi donna nelle prime fasi del puerperio. Segue poi una fase di ipotiroidismo, della durata variabile da 2 a 6 settimane, che spesso è la più sintomatica. Si può verificare intolleranza al freddo, pelle secca, mancanza di energia, stitichezza, scarsa concentrazione, mal di testa, dolori diffusi.

Per quanto riguarda la terapia, nelle situazioni in cui è presente una sintomatologia tireotossica, non è consigliabile la somministrazione di antitiroidei ma, al massimo, l'utilizzo di beta-bloccanti. Nella fase di ipotiroidismo, invece, la terapia sarà di tipo sostitutivo con L-tiroxina e di tipo continuativo in quel 3% delle pazienti che rimarranno ipotiroidee. In tutte le altre circostanze, la malattia regredisce spontaneamente senza necessità di assumere alcuna terapia. Circa i due terzi delle donne che hanno avuto un episodio di tiroidite post partum andrà incontro ad una ricaduta in una successiva gravidanza. Inoltre, il loro follow up a lungo termine, rivela che circa il 25% svilupperà ipotiroidismo primario permanente. Nonostante l'elevata percentuale di riscontro della patologia, tuttavia, ad oggi non esiste uno screening universale sulla cui base poter individuare le donne a rischio di sviluppare tale condizione clinica nel puerperio. Il riscontro di un alto titolo di anticorpi anti tiroide nel primo trimestre di gravidanza rappresenta l'unico modo per poter individuare pazienti a rischio, senza però poter attuare alcun tipo di terapia per prevenirla [19].

Disturbi psichici del post partum

"La gravidanza e il puerperio rappresentano gli eventi più complessi dell'esperienza umana" (Ian Brockington, 2015).

In tale momento, infatti, le donne sono più vulnerabili e possono sviluppare disturbi psichici a causa dei numerosi cambiamenti fisiologici e psicologici conseguenti al parto. La depressione post-partum, o depressione puerperale, è il disturbo più comune nel periodo post natale e, come tale, colpisce circa l'8-12% delle donne, con esordio tra la sesta e la dodicesima settimana dal parto [20]. Tuttavia, meno della metà delle donne affette ricerca un aiuto concreto, ritardando così la diagnosi e il trattamento, con possibili conseguenze non solo sulla madre, ma anche sul resto del nucleo familiare e soprattutto sul neonato. Già da diversi anni, i numerosi studi presenti in letteratura hanno cercato di attribuire alle modifiche endocrine, immunitarie e neurotrasmettitoriali di gravidanza e puerperio un ruolo cardine per lo sviluppo di tale disturbo. Durante la gravidanza, la produzione da parte della placenta di estrogeni (estradiolo, estriolo ed estrone) e di progesterone ne determina un notevole

incremento nel circolo. Al momento del secondamento, i livelli di questi ormoni cadono bruscamente, ritornando ai valori pregravidici intorno alla quinta settimana dal parto. Anche i livelli di beta-endorfina, gonadotropina corionica umana e cortisolo subiscono un forte incremento durante la gravidanza, raggiungendo un picco massimo a termine, per poi ridursi al parto. L'incremento degli estrogeni durante la gravidanza stimola inoltre la produzione della Thyroxine-binding globulin (TBG), con conseguente aumento dei livelli di triiodiotironina (T3) e Tiroxina (T4) legati e simultanea riduzione delle frazioni libere. Il TSH aumenta per compensare la riduzione della frazione libera degli ormoni tiroidei, con valori di FT3 e FT4 in range. Al momento del parto, la fisiologica riduzione della TBG determina una riduzione dei livelli totali di T3 e T4, mentre le frazioni libere rimangono relativamente costanti. Anche i livelli di prolattina aumentano nel corso della gravidanza, raggiungendo un picco al momento del parto, per tornare, nella donna che non allatta, ai valori pregravidici in circa tre settimane. Al contrario, come già precedentemente visto, l'allattamento al seno mantiene alti i livelli di prolattina, grazie al rilascio di ossitocina. Tuttavia, anche in queste donne, si assiste ad una progressiva riduzione dei livelli di prolattina fino al raggiungimento dei valori pre-gravidici. Alla luce di quanto affermato fino ad ora, è possibile capire come le variazioni ormonali, che si verificano al momento del parto, abbiano portato a formulare numerose ipotesi sul loro coinvolgimento nell'eziologia della depressione post partum. In particolare, la letteratura attribuisce un ruolo causale preminente alla drastica caduta dei livelli ematici di estrogeni e progesterone, con ritorno a livelli base entro due-cinque giorni dal parto. Questa variazione ormonale interferirebbe a livello cerebrale con i fisiologici meccanismi di neurotrasmissione coinvolti nella patologia depressiva, in particolare con un brusco decadimento di triprofano cerebrale e conseguente ridotta disponibilità di serotonina. Tuttavia gli studi effettuati non sono sufficienti per formulare un giudizio conclusivo, ed è stato anche ipotizzato che possa esistere un sottogruppo di donne con diversa suscettibilità agli ormoni della riproduzione, nel quale i normali eventi endocrini correlati al parto potrebbero innescare un episodio depressivo.

Come già precedentemente visto, l'incidenza di anomalie della funzionalità tiroidea aumenta leggermente dopo il parto (tasso d'incidenza pari al 7%, rispetto al 3% della popolazione generale). Con molta probabilità, la diminuita funzione tiroidea potrebbe contribuire a una lieve depressione del tono dell'umore già nell'immediato post partum, riducendo l'attività centrale della serotonina (non a caso il livelli di serotonina nel sangue correlano positivamente con i livelli di ormone tiroideo).

Per quanto riguarda la prolattina, in recenti studi riportati in letteratura è emerso che donne che manifestano depressione post partum presentano concentrazioni di questo ormone inferiori rispetto a donne prive di sintomatologia. Inoltre, è stato osservato che i livelli del suddetto ormone sono di per sé predittivi di una maggiore gravità dei sintomi, sollevando la questione di un possibile ruolo protettivo dell'allattamento, mediato dalla prolattina, nei confronti delle modificazioni dell'umore [21].

Negli ultimi anni le ricerche nel campo della psiconeuroimmunologia hanno evidenziato il coinvolgimento della risposta infiammatoria nella fisiopatologia della depressione. Questi studi in particolare suggeriscono un nuovo modello patogenetico che vede la risposta infiammatoria come il comune denominatore di tutti i fattori di rischio della depressione puerperale fino ad ora individuati. È stato infatti dimostrato che numerosi triggers fisici e psicosociali incrementano i livelli di citochine pronfiammatorie. A sua volta, il processo flogistico influenzerebbe i livelli di serotonina e catecolamine, con inevitabile effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il sistema che media la risposta allo stress, regolando i livelli di cortisolo. L'osservazione di una marcata iperattività di quest'asse nel corso della gravidanza ha indotto i ricercatori ad ipotizzare che un'alterazione nella sua normalizzazione dopo il parto possa avere un ruolo nella patogenesi della depressione puerperale. Studi recenti hanno infatti dimostrato come l'asse ipotalamo-ipofsi-surrene nella depressione post partum sia iperfunzionante e venga attivato a livello ipotalamico dall'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), responsabile a sua volta della liberazione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), con conseguente stimolo del surrene a rilasciare vasopressina e cortisolo. Tale asse, inoltre, esercita una complessa azione modulante sui circuiti del sistema nervoso autonomo e su quelli neurotrasmettitoriali a livello del sistema nervoso centrale. L'aumentato rilascio di vasopressina contribuisce al rinforzo della reazione da stress e quindi dei sintomi ansiosi, mentre quello del cortisolo favorisce l'insorgenza di disturbi affettivi e determina un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie. Queste ultime sembrerebbero esercitare un effetto negativo sul tono dell'umore e determinare un deficit di serotonina, che a sua volta causerebbe l'insorgenza della depressione [22].

Clinicamente parlando, con il termine di depressione post partum si intende un disturbo depressivo non psicotico, di lieve o moderata entità, che varia in base alla gravità e alla durata, che inizia o si estende in gravidanza o nel puerperio. Insorge più frequentemente nelle prime sei settimane successive al parto, con una sintomatologia del tutto sovrapponibile a quella dell'episodio depressivo maggiore al di fuori del puerperio: flessione del tono dell'umore, irritabilità, angoscia, abbattimento, anedonia, sentimenti di colpa, riduzione dell'appetito, alterazioni del sonno, riduzione della capacità di concentrazione, della memoria e dell'attenzione e, nelle forme più gravi, idee ricorrenti di morte. Un aspetto clinico tipico della forma puerperale può essere rappresentata dalla polarizzazione ideativa della madre su problematiche inerenti al figlio, con preoccupazioni eccessive riguardanti la salute del neonato, la capacità di nutrirlo e accudirlo, o con la sensazione di non provare sentimenti di amore nei confronti del bambino. Essa può andare incontro a remissione spontanea nell'arco di circa due mesi, ma, se non trattata, tende a persistere fino ad un anno dopo il parto, costituendo un fattore di rischio per lo sviluppo di ricorrenza e cronicità del disturbo depressivo [23].

Da un punto di vista diagnostico, la depressione post partum rientra nel più complesso quadro dei disturbi psichici del puerperio, e in base all'intensità dei sintomi, occupa un posto intermedio tra il *Baby Blues (Maternity Blues o post partum blues)* e la psicosi del post partum. Il primo è un quadro clinico lieve, che insorge in corrispondenza della prima settimana dopo il parto, caratterizzato da una flessione del tono dell'umore, labilità emotiva con facilità al pianto, astenia, ansia, irritabilità e talora lievi disturbi della memoria e di concentrazione. Colpisce più

del 50% delle madri e non dura più di qualche giorno, risolvendosi per lo più spontaneamente. Tuttavia, in alcuni casi può complicarsi sfociando in un quadro depressivo più franco o più raramente in psicosi puerperale [24]. Quest'ultima, infatti, è una vera e propria emergenza psichiatrica, con necessità di ricovero ospedaliero, date le possibili tragiche conseguenze che vanno dal suicidio all'infanticidio. Ha un'incidenza pari a circa 1-2 su 1000 nascite e nella maggior parte dei casi si manifesta improvvisamente nelle prime due settimane che seguono il parto. Le donne che hanno sofferto di episodi bipolari hanno una vulnerabilità del 25-50% di sviluppare psicosi puerperale, mentre le donne che hanno già sofferto di tale disturbo hanno un rischio pari al 57%. Studi recenti, inoltre, evidenziano che molti degli episodi psicotici del post partum rappresentano il segnale di un disturbo bipolare o di una depressione maggiore con manifestazioni psicotiche. Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di stati confusionali, sintomi psicotici (come allucinazioni e idee deliranti), agitazione estrema, disorientamento spazio-temporale e cambiamenti repentini del tono dell'umore [25].

Eccezion fatta per la psicosi puerperale, che, vista la gravità dei sintomi, richiede necessariamente un trattamento farmacologico con neurolettici maggiori, gli altri disturbi psichici del puerperio generalmente vengono risolti con la psicoterapia, rassicurando la puerpera sulla sua adeguatezza alla nuova condizione di madre e creando un ambiente rassicurante nell'unità materno-infatile, con scambi di esperienze anche con altre puerpere e personale adeguatamente preparato.

Regolazione neuroendocrina dell'alimentazione e del senso di appetito

Altro compito degli ormoni sessuali è quello di intervenire nella complessa regolazione del senso di appetito, dell'atto del mangiare e del metabolismo energetico che da esso deriva. Nella maggior parte delle specie, compreso l'uomo, l'assunzione di cibo e la funzione riproduttiva sono strettamente correlate. Questo legame può essere ben più evidente osservando, ad esempio, come varia l'alimentazione durante le diverse fasi ormonali del ciclo mestruale o, ancor di più, notando il fisiologico adattamento del senso della fame e della composizione corporea durante la gravidanza e l'allattamento.

L'ipotalamo svolge un ruolo importante nella regolazione dell'appetito e nell'assunzione di cibo. Come regolatore centrale dell'alimentazione, questo organo coordina l'attività di numerosi ormoni e neuroni in risposta alla concentrazione ematica dei livelli di nutrienti, al fine di soddisfare le esigenze caloriche e mantenere l'equilibrio energetico. A tal proposito un ruolo fondamentale è svolto dal nucleo arcuato dell'ipotalamo (ARC), che ha sua volta estende proiezioni al nucleo paraventricolare e all'area laterale ipotalamica. All'interno dell'ARC coesistono due grandi popolazioni di neuroni, che a loro volta influenzano l'assunzione di cibo e la conseguente omeostasi energetica [26]. Da un lato è possibile individuare quei neuroni che hanno connessioni con l'area laterale ipotalamica, esprimono neuro peptide Y e peptide Agouti-correlato, e sono responsabili dell'assunzione di cibo e della diminuzione del dispendio energetico. L'altra popolazione di neuroni, invece, presenta connessioni con il nucleo paraventricolare e, grazie al rilascio di particolari peptidi con effetto anoressizzante, inibisce l'assunzione di cibo e aumenta il dispendio di energia. Solo nella specie umana, accanto a questo meccanismo regolatore dell'assunzione del cibo, coesiste anche il cosiddetto "sistema di alimentazione edonistico", coordinato dal sistema dopaminergico del mesolimbo, in seguito al quale in risposta a stimoli ambientali e psicologici, si può verificare l'assunzione di cibo indipendente dalla necessità calorica [27].

Un meccanismo a breve termine del controllo della fame è rappresentato dal rilascio in risposta al pasto di peptidi da parte del tratto gastrointestinale allo scopo di modulare la digestione e l'assorbimento dei nutrienti. Questi peptidi, attivando fibre afferenti vagali, inviano segnali di riempimento gastrico al nucleo del tratto solitario. A sua volta, attraverso l'attivazione del nervo vago, la distensione gastrica determina senso di sazietà. Tali peptidi includono la colecistochinina, il glucagon-likepeptide-1 e peptide YY. Di contro, durante il digiuno, la mucosa gastrica produce la grelina, l'ormone responsabile del senso della fame che raggiunge il sistema nervoso centrale attraverso il flusso sanguigno [28].

Anche il tessuto adiposo contribuisce alla regolazione dell'omeostasi energetica. Leptina e insulina sono implicate nel controllo a lungo termine del senso di sazietà. La leptina, prodotta dagli adipociti, agisce stimolando specifici recettori a livello del nucleo arcuato, con conseguente stimolazione dei neuroni anoressizzanti. A sua volta l'insulina, rilasciata dal pancreas, aumenta la produzione di leptina e, come quest'ultima, agisce direttamente a livello ipotalamico contribuendo al senso di sazietà [29].

Per quanto riguarda gli ormoni sessuali, essi sono in grado di interagire sia con i peptidi gastrointestinali e neurotrasmettitori, partecipando al controllo centrale dell'appetito e del dispendio energetico, sia a livello del tessuto adiposo, esercitando un'azione periferica diretta sugli adipociti. L'estradiolo è in grado di potenziare gli effetti della colecistochinina rilasciata dal piccolo intestino in risposta al pasto, attenuando gli effetti della grelina. Stimola inoltre l'azione di neuroni anoressizzanti a livello ipotalamico e inibisce quelli oressizanti. Al contrario, il progesterone non influenza significativamente il comportamento alimentare, se non in presenza di estrogeni quando riesce a stimolare l'appetito e l'aumento di peso. Infine il testosterone agisce a livello centrale, stimolando l'appetito, senza interferire sull'entità del pasto [30].

I principali cambiamenti fisiologici del senso di appetito e della composizione corporea che si verificano in gravidanza e puerperio sono da considerarsi adattamenti funzionali. Se l'incremento del peso corporeo e dell'introito alimentare in gravidanza servono ad assicurare la normale crescita e sviluppo del feto, i meccanismi che si attuano in puerperio non sono ancora stati chiariti, anche se la prolattina sembrerebbe avere un ruolo cardine [31]. Come già precedentemente affermato, questo ormone viene rilasciato dalla cellule lattotrope della ghiandola pituitaria anteriore, in risposta alla suzione, e costituisce il principale segnale ormonale per la sintesi del latte nelle ghiandole mammarie. La sua secrezione è sotto una costante inibizione esercitata dalla dopamina (DA), a sua volta rilasciata dai neuroni dell'ARC nel sistema vascolare portale ipofisario. La suzione attiva sistemi ascendenti che riducono il rilascio di DA. Le esigenze di sintesi del latte e la sua secrezione producono una condizione di equilibrio energetico negativo nella madre.

La riduzione della secrezione di leptina, segno distintivo di bilancio energetico negativo, può essere un importante segnale endocrino ai sistemi ipotalamici, in risposta al quale vengono attivati i sistemi neuroendocrini associati all'allattamento allo scopo di incrementare l'assunzione di cibo [32].

Sindrome di Sheehan

Nel 1937 Sheehan ha descritto per la prima volta, all'esame autoptico di donne decedute per emorragia post partum massiva, la necrosi ipofisaria conseguente. Più di vent'anni dopo egli stesso descrisse i segni e sintomi dell'ipopituitarismo conseguente alla necrosi ipofisaria che comportava carenza di ormone della crescita (GH), LH, FSH, TSH, ormone adrenocorticotropo (ACTH) e PRL: Amenorrea, mancanza della montata lattea, stanchezza, perdita di peso, caduta di peli pubici e ascellari, atrofia delle mammelle e disturbi psichiatrici, ipotensione, intolleranza al freddo [33].
Ad oggi la sindrome di Sheehan si caratterizza come una evenienza rara, grazie agli enormi progressi intercorsi nel fronteggiare le emorragie postpartum [34]. In molte donne il disturbo resta non diagnosticato per molti anni dopo il parto, fino ai 40 anni.
La sintomatologia è varia e dipende dal grado di compromissione dell'ipofisi ed include i sintomi sopracitati, spesso in associazione. I sintomi più comuni restano l'assenza della montata lattea e il mancato ritorno del ciclo mestruale.
Alcune condizioni possono predisporre allo sviluppo della sindrome, come la presenza di adenomi ipofisari, dimensioni aumentate della ghiandola, ridotte dimensioni della sella turcica, coagulazione intravasale disseminata (CID) e autoimmunità. [35] La diagnosi di necrosi ipofisaria è possibile con la risonanza magnetica. La diagnosi differenziale è da effettuare con la ipofisite linfocitaria. Il trattamento consiste nella terapia sostitutiva degli ormoni carenti.

Desiderio e funzione sessuale

Nelle specie che necessitano di cure parentali particolarmente impegnative, come la specie umana, vi è un evidente vantaggio per la femmina a modificare i propri interessi riproduttivi e a focalizzare le proprie attenzioni sulle cure parentali; pertanto, dopo la nascita, le puerpere mostrano un'aumentata responsività neuronale agli stimoli provenienti dai neonati e in particolare dal proprio neonato, e un diminuito desiderio sessuale [37].
L'ossitocina riveste un ruolo importante nel processo di cambiamento che interviene nella specie umana in questo periodo della vita, per ciò che concerne le relazioni sociali, le cure parentali e la risposta sessuale, e le importanti interazioni tra madre e neonato, quali l'allattamento e l'attivazione neuronale in risposta agli stimoli provenienti dal neonato stesso, come ad esempio il pianto. Recenti studi hanno indagato l'attivazione di alcune aree encefaliche in risposta a stimoli sessuali, stimoli parentali e somministrazione intranasale di ossitocina, in donne nullipare e in puerpere [38, 39].
L'ossitocina sembra contribuire ad alterare le priorità riproduttive nel puerperio, aumentando la risposta neuronale a stimoli importanti provenienti dal neonato [40]. Sono in ogni caso molteplici i fattori che concorrono al benessere sessuale della donna nel puerperio. Possono infatti essere individuati differenti gruppi di "disfunzioni" che hanno un ruolo nell'ostacolare una soddisfacente attività sessuale in questo periodo:

- » sexual pain disorders: dispareunia, vaginismo e dolore pelvico persistente indotto da stimolazioni non coitali;
- » desiderio sessuale ipoattivo;
- » mancanza di eccitazione sessuale e anorgasmia, in grado di provocare importante disagio personale.

Altri fattori possono influire sul desiderio sessuale della puerpera come stanchezza, distrazione, ansia (legata anche a preoccupazione riguardo a come il proprio aspetto possa essere percepito dal partner) e depressione post-partum [41]. In particolare, donne che presentano disturbi di tipo ansioso o depressivo e traumi perineali presentano un rischio aumentato di sviluppare problemi importanti legati alla sessualità nel puerperio e, pertanto, necessiterebbero di un intervento di aiuto specifico precoce [42].

Aspetti psico-sociali

Alla luce di quanto detto finora, il puerperio può essere considerata una fase molto speciale nella vita di una donna e del suo bambino, nel quale inevitabilmente insorgono numerose criticità, legate soprattutto ai cambiamenti fisiologici, emozionali e sociali cui va incontro la donna e il loro riflettersi sull'intero nucleo familiare. Ciononostante, l'allattamento rappresenta un'importante opportunità di salute e di benessere per la diade madre-bambino, influenzando, di conseguenza, anche i numerosi aspetti socio-economici connessi. A tal proposito, l'allattamento al seno merita un particolare approfondimento.
Nel 2016 la rivista scientifica Lancet ha pubblicato la più estesa e accurata serie di ricerche finora mai intrapresa sugli effetti dell'allattamento al seno, ponendo fine a qualsiasi dubbio circa l'impatto dell'allattamento sulla salute e il benessere delle popolazioni. In sintesi estrema, la mancata protezione e sostegno all'allattamento sta uccidendo più di 800.000 bambini ogni anno, sta causando oltre 20.000 morti per cancro al seno e ha un costo per l'economia globale di circa 302 miliardi di dollari l'anno, dovuto alla perdita in sviluppo cognitivo che incide sulle potenzialità economiche. L'equivoco più grande che si sta diffondendo "ad arte" tra la popolazione e, in certa misura, persino tra la classe medica, è che il latte materno possa essere sostituito con prodotti artificiali senza conseguenze negative. Spesso le "responsabilità" vengono scaricate nelle scelte delle singole madri/famiglie, mentre in realtà si dovrebbe parlare di un vero e proprio fallimento delle politiche di promozione, sostegno e protezione. Sempre secondo Lancet, il potenziamento di questi ultimi aspetti permetterebbe anche di raggiungere la maggior parte degli obiettivi per lo sviluppo sostenibile proposti dall'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) entro il 2030. L'allattamento al seno è chiaramente rilevante per il raggiungimento del terzo obiettivo, ovvero quello della salute, che include non solo il benessere materno e del bambino, ma anche l'insieme di quelle malattie non trasmissibili, come diabete, cancro al seno, sovrappeso e obesità. È inoltre molto importante per il raggiungimento del secondo obiettivo, ovvero quello della nutrizione.
Gli effetti dell'allattamento sull'intelligenza e sul capitale umano potrebbero contribuire anche a migliorare l'istruzione, la povertà e il potenziale di crescita economica. Infine, e non da ultimo, aiuterebbe a colmare il divario tra ricchezza e povertà, riducendo le disuguaglianze tra i popoli [43].

Alla luce di questo, possiamo pertanto affermare che l'allattamento al seno è ormai riconosciuto come forma di alimentazione naturale e normale nella prima infanzia, una misura di salute pubblica primaria, ma soprattutto un diritto fondamentale dei bambini e delle mamme che devono essere sostenute nel loro desiderio di allattare [44].

{BIBLIOGRAFIA}

1. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhea. IV. Postpartum bleeding and lochia in breast-feeding women. World Health Organization Task Force on Methods for the Natural Regulation of Fertility. Fertil Steril. 1999;72:441-7.
2. Scollo P, Malvasi A, Tinelli A. Puerperio normale e patologico. In: Di Renzo GC, editore. Trattato di ginecologia e ostetricia. Roma: Verduci editore, 2009, p. 1340-66.
3. Melmed S, Jameson JL. Malattie dell'ipofisi anteriore e dell'ipotalamo. In: Kasper DL, Hauser SL, Braunwald E, Longo DL, Fauci AS, Jamerson JL, Harrison TR, editors. Harrison Principi di medicina interna. Milano: McGraw-Hill Italia editore, 2005, p. 2348-51.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The breast. In: Fritz MA, Speroff L editore. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimora: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, p. 244-63.
5. Labbok MH, Hight-Laukaran V, Peterson AE, Fletcher V, Von Hertzen H, Van Look PFA. Multicenter study of the lactational amernorrhea method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. Contraception.. 1997;55:327-36.
6. King J. Contraception and lactation. J Midwifery Women's Health. 2007;52:614-620.
7. Delvoye P, Deemaegd M, Uwayiitu-Nyampeta, Robyn C. Serum prolactin, gonadotropins, and estradiol in menstruating and amenorrheic mothers during two years' lactation. AJOG. 1978;130:635-9.
8. Perez A, Vela P, Masnick GS, Potter RG. First ovulation after childbirth: the effect of breastfeeding. AJOG. 1972;114:1041-7.
9. Glasier A. The physiology of lactation. Int J Gynecol Obstet. 1989;1:11–2.
10. World Health Organization Task Force on Methods for Natural Regulations of Fertility. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhea. IV. Postpartum bleeding and lochia in breast-feeding women. Fertil Steril. 1999;72:441–7.
11. Jackson E, Glasier A. Return of ovulation and menses in postpartum nonlactating women: a systematic review. Obstet Gynecol. 2011;117:657–62.
12. Speroff L, Mishell DR. The postpartum visit: it's time for a change in order to optimally initiate contraception. Contraception. 2008;78:90-8.
13. Van der Wijden C, Brown J, Kleijnen J. Lactational amenorrhea for family planning. Cochrane Database of Syst Rev. 2003;CD001329.
14. World Health Organization Task Force on Methods for Natural Regulations of Fertility. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhea. I. Description of infant feeding patterns and the return of menses. Fertil Steril. 1998;70:448-60.
15. Truitt ST, Fraser AB, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. Cochrane Database of Syst Rev. 2003;CD003988.
16. Espey E, Ogburn T, Leeman L, Singh R, Ostrom K, Schrader R. Effect of progestin compared with combined oral contraceptive pills on lactation: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2012;119:5–13.
17. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA. Medical eligibility criteria for contraceptive use in the United States. Contraception. 2010;82:3-9.
18. King J. Contraception and lactation. J Midwifery Women's Health. 2007;52:614-20.
19. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18:303-16.
20. Rapporto ISTAT 2013, Ministero della Salute, http://www.salute.gov.it.
21. Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. Psychosomatics. 1998;39:93–101.
22. Ahn S, Corwin E.J. The association between breastfeeding, the stress response, inflammation, and postpartum depression during the postpartum period: prospective cohort study. Int J Nurs Stud. 2015; 52:1582-90.
23. Camp JM. Postpartum depression: teaching and supporting the family. Int J Childbirth Educ. 2013;28:45-49.
24. Bobo WV, Yawn BP. Concise review for physicians and other clinicians: postpartum depression. Mayo Clin Proc. 2014;89:835-44.
25. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. Lancet. 2014;384:1789-99.
26. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocr J. 2010;57:359–72.
27. Gibson CD, Carnell S, Ochner CN, Geliebter A. Neuroimaging, gut peptides and obesity: novel studies of the neurobiology of appetite. J Neuroendocrionol. 2010;22:833–45.
28. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of

feeding. Nature. 2001;409:194–8.
29. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. Front Neuroendocrinol. 2010;31:377–93.
30. Nohara K, Zhang Y, Waraich RS, Laque A, Tiano JP, Tong J, et al. Early-life exposure to testosterone programs the hypothalamic melanocortin system. Endocrinology. 2011;152:1661–9.
31. Wade GN, Schneider JE. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. Neurosci Biobehav Rev. 1992;16:235–72.
32. Crowley WR. Neuroendocrine regulation of lactation and milk production. Compr Physiol. 2015;5:255-91.
33. Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. Fertil Steril. 2005,84:975-9.
34. Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. Am J Med Sci. 2010;340:402-6.
35. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Thyroid and other endocrine disorders. In: Cunningham FG, editore. Williams Obstetrics 23rd edition. United States of America: McGraw-Hill editore, 2010, p. 1788-24.
36. Keleştimur F. Sheehan's syndrome. Pituitary. 2003;6:181-8.
37. Khajehei M, Doherty M, Tilley PJ, Sauer K. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in postpartum australian women. J Sex Med. 2015;12:1415-26.
38. Rupp HA, James TW, Ketterson ED, Sengelaub DR, Ditzen B, Heiman JR. Lower sexual interest in postpartum women: relationship to amygdala activation and intranasal oxytocin. Horm Behav. 201;63:114-21.
39. Khajehei M1, Doherty M1, Tilley PJ1, Sauer K. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in postpartum australian women. J Sex Med. 2015;12:1415-26.
40. Gregory R, Cheng H, Rupp HA, Sengelaub DR, Heiman JR. Oxytocin increases VTA activation to infant and sexual stimuli in nulliparous and postpartum women. Horm Behav. 2015;69:82-88.
41. Abdool Z1, Thakar R, Sultan AH. Postpartum female sexual function. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145:133-7.
42. Asselmann E, Hoyer J, Wittchen HU, Martini J. Sexual problems during pregnancy and after delivery among women with and without anxiety and depressive disorders prior to pregnancy: a prospective-longitudinal study. J Sex Med. 2016;13:95-104.
43. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016;387:475–90.
44. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, Lutter CK, Martines JC, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? Lancet. 2016;387:491-504.