

La sindrome premestruale

Studio comparativo in doppio con supplementazione di calcio e Vit. D3

Antonio Castellano, Loredana Bufalino, Fabiana Castellano, Luigi Lorido

Azienda USL RM F, Ospedale S. Paolo – Civitavecchia - UOC di Ostetricia e Ginecologia (Direttore: A. Castellano)

Riassunto

La sindrome premestruale può comparire sin dalle prime mestruazioni, o in qualsiasi momento della vita riproduttiva e una volta instauratasi tende a rimanere presente fino alla menopausa.

Sebbene l'esatta prevalenza della PMS non sia conosciuta, si stima che il 75-85% delle donne con mestruazioni provi uno o più sintomi fisici e/o emozionali premestruali; di queste solo il 5-10% lamenta una sintomatologia severa condizionante un peggioramento dello stile di vita.

La patogenesi della sindrome premestruale non è stata ancora chiarita totalmente.

Una varietà di trattamenti non farmacologici sono stati proposti: vitamine, supplementazioni di minerali, modifiche delle abitudini alimentari, esercizio fisico e riduzione dello stress.

Abbiamo preso in esame 20 donne con PMS suddivise in due gruppi: in uno è stata imposta per tre mesi una supplementazione di calcio e vitamina D, l'altro è stato trattato con placebo.

Alla fine dello studio è stato somministrato un questionario ed è stata valutata l'intensità dei sintomi prima e dopo il trattamento.

Nel gruppo trattato il miglioramento dei sintomi è stato di 1/3 superiore al gruppo di controllo.

La supplementazione di Calcio e Vitamina D attenuano sensibilmente i disturbi legati alla sindrome.

Parole chiave

Sindrome premestruale

Supplementazione con calcio e vit. D3

PREMESSA

La conoscenza della sindrome premestruale risale all'antichità. Ippocrate ne descrive i sintomi attribuendoli al tentativo del sangue di fuoriuscire dall'utero. I primi studi scientifici risalgono al 1931 quando Frank utilizza il termine di "tensione premestruale" per descrivere uno stato di tensione nervosa con cefalea ed aumento ponderale che appare in fase premestruale attribuendola ad una ritenzione sanguigna di estrogeni.

Successivamente numerose teorie sono state proposte: la teoria post-ipofisaria, allergica, tossica.

La sindrome premestruale può comparire sin dalle prime mestruazioni, o in qualsiasi momento della vita riproduttiva e una volta instauratasi tende a rimanere presente fino alla menopausa.

Sembra più frequente nelle classi socio-economiche più elevate e compare più facilmente nelle donne con equilibrio neuro-vegetativo precario, spesso in donne longilinee, raramente in donne obese.

Sebbene l'esatta prevalenza della PMS non sia conosciuta, si stima che il 75-85% delle donne con mestruazioni provi uno o più sintomi fisici e/o emozionali premestruali; di queste solo il 5-10% lamenta una sintomatologia severa condizionante un peggioramento dello stile di vita.

La PMS comprende una varietà di sintomi fisici debilitanti ed emotivi che compaiono durante la fase luteinica e si risolvono entro la prima settimana della fase follicolare e possono essere raggruppati in 4 grandi categorie: disturbi dell'umore, somatici, cognitivi e comportamentali.

Nessuno specifico marker sierico può essere

utilizzato per confermare la diagnosi.

La PMS si associa unicamente a cicli mestruali ovulatori.

Carenze di magnesio, manganese, vitamine del gruppo B, vitamina E, acido linoleico ed i suoi metaboliti sono riportate in donne con PMS.

La sintomatologia è polimorfa, ben 150 sintomi sono stati identificati come ascrivibili a questa sindrome. Essi, come ha ben dimostrato Netter, sono riconducibili ad un comune denominatore: l'edema e la vasodilatazione.

La triade semeiologica è costituita da:

- manifestazioni mammarie
- segni addomino-pelvici
- turbe psichiche.

Le manifestazioni mammarie sono costanti. Iniziano generalmente 3-4 giorni prima delle mestruazioni e scompaiono alla comparsa del flusso mestruale. Sono caratterizzate da dolore di intensità variabile (mastodinia) ed aumento del volume del seno.

I segni addomino-pelvici consistono generalmente in sensazione di gonfiore e di pesantezza pelvica. La sensazione di dolenza pelvica si accentua con la fatica, risvegliandosi con l'attività fisica e sessuale.

Le turbe neuro-psichiche sono pressochè costanti, ma di intensità variabile.

Più frequenti sono le turbe minori (alterazioni del sonno, ansia, riduzione della libido, modificazioni del carattere) e sono fortemente dipendenti dalla struttura della personalità del soggetto. Lo psichismo giuoca sicuramente un ruolo importante.

Turbe nervose come crisi lipotimiche, emicrania catameniale, vomito, crisi epilettiformi sono pure presenti.

Meno frequenti le forme gravi come sindrome

Summary

Premenstrual Syndrome. A comparative double-blind study with calcium and vitamin D supplementation

PMS might occur at the time of the first menstruation or later on, at any time, during reproductive life. After first appearance it is usually maintained until menopause.

Although the exact prevalence of PMS is unknown, about 75-85% of women have been reported to suffer of one or more physical and/or emotional premenstrual symptoms.

Among these, only 5-10% of women are affected by severe PMS, which affects negatively their life style.

The pathogenesis of PMS has not been yet fully elucidated.

Several pharmacological treatments have been suggested: vitamins, mineral supplementation, modification of food intake, physical exercise and reduction of stress.

Twenty women with PMS subdivided in two groups have been investigated.

One group received supplementation with calcium and vitamin D3 for three months, the other placebo.

At the end of the study all women filled a questionnaire and the severity of symptoms was evaluated before and after treatment. The improvement of clinical symptoms was 1/3 higher in the treated group compared to controls.

Calcium and vitamin D3 supplementation is able to reduce significantly the clinical manifestation of PMS.

Key words

Premenstrual syndrome

Calcium and vitamin D3 supplementation

mi melanconiche e depressive più o meno intense o sindromi psicotiche variabili da situazioni eccitatorie sino a veri e propri impulsi criminali.

Relativamente frequenti le manifestazioni extragenitali come eretismo cardiovascolare con palpitazioni, manifestazioni vasomotorie, acroparestesie, dispepsia, coliti spastiche, discinesia biliare, costipazione, turbe dermatologiche (iperidrosi, prurito vulvare premenstruale, ecc.), turbe vegetative e metaboliche particolarmente per quel che concerne il metabolismo dell'acqua e del sodio e che si traduce in un aumento del volume dei liquidi interstiziali e del volume plasmatico.

Sono anche da segnalare l'ipoglicemia, l'ipocalcemia e l'aumento dei lipidi ematici in fase premenstruale.

ASPETTI PATOGENETICI

Nella patogenesi della sindrome, allo stato attuale, tre fattori sembrano essere chiamati in causa.

Fattori ormonali

Sebbene i sintomi della PMS siano associati alla fase luteale del ciclo mestruale, la maggior parte degli studi non ha mostrato differenze significative tra i livelli di estrogeni o di progesterone tra donne che presentano la sindrome e quelle che non la presentano.

Gli estrogeni intervengono nel sistema renina-angiotensina-aldosterone con aumento della permeabilità capillare. Nella fase luteale vi è fisiologicamente un aumento dell'aldosterone apparentemente dipendente dal progesterone. La natriuresi prodotta aumenta la liberazione di renina che stimola la produzione di aldosterone. Gli estrogeni ed il progesterone potrebbero agire come mediatori o induttori di cambiamenti neuroendocrini a carico del sistema nervoso centrale. È stato evocato il ruolo della prolattina che avrebbe un'azione simil-aldosterone e produrrebbe una condizione di edema probabilmente responsabile della cefalea e dell'emicrania catameniale. Pure non sono state evidenziate differenze significative dei livelli di prolattina nei soggetti con PMS ed i controlli.

Fattore vascolare

Il fattore vascolare è chiamato in causa nella patogenesi della sindrome: la permeabilità

capillare è notevolmente aumentata nelle donne con PMS e gli estrogeni giocano un ruolo significativo riducendo la pressione oncotica e modificando i mucopolisaccaridi acidi delle pareti capillari. Ciò determina una riduzione del tono vascolare verosimilmente dipendente da un'anomalia del controllo neuro-vegetativo con ipovolemia aggravata dalle turbe della permeabilità capillare. L'ipovolemia induce la secrezione di ormoni antidiuretici e di aldosterone destinato alla correzione.

Fattori psicologici

I fattori psicologici intervengono modificando l'equilibrio dell'asse gonadotropo interagendo a livello dei centri che controllano l'ovulazione, agendo sul tono neuro-vegetativo vascolare e, agendo a livello renale sul sistema nervoso simpatico, possono indurre una ritenzione idrosodica.

È invocata anche la teoria allergica stante l'aumento di istamina nella fase premenstruale.

In realtà la patogenesi della sindrome premenstruale non è stata ancora chiarita totalmente. Le anomalie della permeabilità vascolare e i problemi vasomotori congestizi responsabili dell'edema tissutale interstiziale chiariscono la sintomatologia mammaria, psichica, addomino-pelvica. Anche la partecipazione ormonale è evidente: gli estrogeni tendono ad aumentare la permeabilità capillare, il progesterone agisce a livello dei tessuti come antialdosterone.

La prolattina possiede un'attività aldosterone-simile e contribuisce così alla costituzione dell'edema.

Il sistema serotonergico sembra essere coinvolto e sembra svolgere, in presenza di un deficit nel sistema serotonina, un ruolo significativo nei disordini dell'affettività presenti nella sindrome.

ASPETTI TERAPEUTICI

Il trattamento medico si avvale di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in particolare per il trattamento della dismenorrea, della cefalea, della sindrome dolorosa pelvica.

Lo spironolattone può sortire effetti positivi nel ridurre la ritenzione idrica alla dose di 100 mg/die nei 14 giorni della fase luteale.

Basse dosi di danazolo o di bromocriptina hanno effetti positivi sui sintomi mammari.

I contraccettivi orali sono utili nella riduzione

ne dei sintomi fisici della sindrome e della dismenorrea.

Gli inibitori della serotonina (fluoxetina) sembrano possedere una qualche efficacia ed è considerato farmaco di prima scelta nelle forme severe.

Gli analoghi del Gn-RH riducono significativamente i sintomi ma il loro uso per lungo tempo è da escludere per gli effetti che determinano a causa dell'ipoestrogenismo da essi indotto.

In genere le terapie che sopprimono l'ovulazione sono da considerarsi di seconda e/o terza linea e devono essere usate quando trattamenti non farmacologici ed altre terapie mediche non hanno dato risultati confortevoli.

Una varietà di trattamenti non farmacologici sono stati proposti: vitamine, supplementazioni di minerali, modifiche delle abitudini alimentari, esercizio fisico e riduzione dello stress.

Molte donne riportano un miglioramento del quadro clinico con riduzione dei sintomi della PMS utilizzando alcuni regimi alimentari che prevedono la riduzione del sodio, dello zucchero semplice, della caffeina, del tabacco e dell'alcool, implementando l'uso di carboidrati complessi. Una dieta bilanciata a basso contenuto di grassi e di colesterolo e la consumazione di pasti piccoli e frequenti è fortemente raccomandata.

La supplementazione alimentare di calcio e magnesio o di piridossina hanno determinato una riduzione del corteo sintomatologico della sindrome.

In uno studio condotto da London e Coll. il trattamento giornaliero con 400 UI di alfa-tocoferolo mette in evidenza una riduzione dei sintomi fisici ed emotivi in donne con PMS. Il trattamento con alfa-tocoferolo non ha effetti significativi sulle concentrazioni sieriche di testosterone, DHEA-S, estradiolo e progesterone. La riduzione della severità della sindrome dopo trattamento con alfa-tocoferolo non è mediata da effetti diretti sugli steroidi serici.

Una supplementazione di calcio durante la fase luteinica e mestruale riduce i sintomi legati alla PMS.

Un corretto apporto di calcio e vitamina D potrebbe quindi ridurre i disagi legati alla sindrome.

Uno studio condotto sul vasto database del Nurse's Health Study 2 su 1052 donne cui era stata diagnosticata la sindrome premestruale, paragonate ad altre donne con caratteristiche analoghe, ha dimostrato che donne con l'apporto più elevato di calcio hanno un rischio di sviluppare il disturbo del 20% inferiore a quelle con l'apporto più basso. Ciò vale anche per le donne forti consumatrici di cibi ricchi di vitamina D che mostrano un rischio inferiore del 40%.

Il livello di calcio e vitamina D fluttua con la produzione degli estrogeni endogeni durante l'ovulazione. L'assunzione di questi nutrienti smorza l'effetto della fluttuazione degli estrogeni.

La carenza di calcio e di vitamina D che ne favorisce l'assimilazione sembrano dunque essere un fattore determinante nell'insorgenza dei disturbi.

Secondo i risultati di uno studio condotto dai ginecologi del Queen Charlotte and Westminster Hospitals a Londra la supplementazione di calcio e vitamina D conduce ad una attenuazione del corteo sintomatologico tipico della PMS.

La razione giornaliera consigliata è di 800 mg di calcio e 5 microgrammi di vitamina D.

MATERIALI E METODI

Abbiamo preso in esame 20 donne con PMS suddivise in due gruppi: in uno è stata imposta per tre mesi una supplementazione di calcio e vitamina D, l'altro è stato trattato con placebo.

Alla fine dello studio è stato somministrato un questionario ed è stata valutata l'intensità dei sintomi prima e dopo il trattamento.

Nel gruppo di studio il miglioramento dei sintomi è stato di 1/3 superiore al gruppo di controllo.

Di seguito sono indicati i criteri da noi utilizzati per la formulazione della diagnosi di PMS.

Sintomi a livello emotivo

- depressione
- scatti di collera
- irritabilità
- ansia
- confusione
- tendenza ad isolarsi

Sintomi a livello somatico

- sensibilità al seno

- gonfiore addominale
- cefalea
- gonfiore alle gambe

La PMS viene accertata se:

- sono presenti i sintomi tipici del disturbo
- i sintomi sono presenti solo in fase ovulatoria
- i sintomi condizionano negativamente la vita della donna
- vengono escluse cause alternative al disturbo

CRITERI ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)

- I sintomi devono essere presenti per una o due settimane prima dell'inizio delle mestruazioni e si alleviano solitamente dopo il quarto giorno di mestruazioni
- La sintomatologia deve essere documentata in prospettiva per almeno due cicli consecutivi.

CONCLUSIONI

L'assorbimento del calcio nell'intestino è accresciuto dalla presenza di vitamina D. Inoltre la Vitamina D è necessaria per una piena utilizzazione del magnesio.

Donne con ridotto apporto alimentare di calcio e ipovitaminosi D hanno una bassa calcemia e non sono in grado di tamponare la riduzione dei livelli plasmatici di calcio durante l'ovulazione e/o la fase luteale.

Un adeguato apporto alimentare di calcio (1200 mg/die) associato ad una corretta implementazione di vitamina D (400 UI/die), necessaria per l'assorbimento intestinale di calcio, proteggono dall'insorgenza della sindrome premestruale.

La vitamina D viene assorbita nell'intestino tenue. Il colecalciferolo è presente nel circolo ematico legato a specifiche alfa-globuline che lo trasportano al fegato dove viene idrossilato a 25-idrossi-colecalciferolo.

Una seconda idrossilazione avviene nei reni dove il 25-idrossi-colecalciferolo viene trasformato in 1,25-diidrossi-colecalciferolo che è il metabolita attivo della vitamina D responsabile degli effetti sul metabolismo fosfo-calcico.

La vitamina D non metabolizzata viene accumulata nei tessuti adiposi e muscolari per essere resa disponibile in funzione del fabbisogno.

gno dell'organismo.

La sindrome premenstruale va dunque considerata come una reazione multifattoriale e necessita di un approccio olistico sia per la diagnosi che per la terapia.

La supplementazione di Calcio e Vitamina D attenuano sensibilmente i disturbi legati alla sindrome.

BIBLIOGRAFIA

- London RS, Sundaram GS, Murphy L, Goldstein P. The effect of alpha-tocopherol on premenstrual symptomatology: a double blind study. *J Am Coll Nutr* 1983; 2(2):115-22
- London RS, Murphy L, Kitlowski KE, Reynolds MA. Efficacy of alpha-tocopherol in the treatment of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1987 Jun; 32 (6):400-4
- London RS, Sundaram G, Manimekalai S, Murphy L et al. The effect of alpha-tocopherol on premenstrual symptomatology: a double blind study II Endocrine correlates. *J Am Coll Nutr*. 1984;3(4):351-6
- Stewart A. Clinical and biochemical effects of nutritional supplementation on the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1987 June;32(6): 435-41
- Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1988 Aug;179 (2):444-52
- Thys Jacobs S, Ceccarelli S, Biernan A, Weisman H, Cohen MA, Alvir J. Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Ge Intern Med* 1989 May-Jun;4(3):183-9
- Johnson SR. Premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1987 ;30 :365-480
- Rapkin AJ. Premenstrual syndrome *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:585-701
- Rubinow DR. The premenstrual syndrome: new views. *JAMA* 1992;268:1908-1912
- Bertone Johnson ER et al. Calcium and vitamin d intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Inter Med* 2005 Jun 13;165(11):1246-52
- Tamborini A et Taurelle R. Syndromes premenstruels. *Encycl Med-Chir, Paris, Gynecologie*, 161-C-10, 1994