

MESTRUAZIONE, INFIAMMAZIONE E COMORBILITÀ, DOPO I 40 ANNI

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H San Raffaele Renati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org

INTRODUZIONE

La mestruazione è “il” segno genitale di femminilità e di potenziale fertilità. Non è solo legata a variazioni ormonali [Fig. 1], ma è sottesa da potenti **eventi infiammatori, uterini e sistemici**, che spiegano anche la varietà e la gravità dei sintomi associati, dolore *in primis* (Graziottin 2015; Graziottin e Zanello 2015).

Una lettura aggiornata della **fisiopatologia della mestruazione** ci aiuta:

- a rileggere lo scenario ormonale che la sottende, così da approfondire il ruolo dei principali ormoni sessuali [estrogeni, progesterone, testosterone, deidroepiandrosterone (DHEA)] per la salute della donna. Merita attenzione il fatto che nella donna fertile, in condizioni fisiologiche, **nella prima metà del ciclo il livello del testosterone è più alto del livello di estradiolo** [Fig. 2];
- ad approfondire in chiave multidisciplinare le basi endocrine e fisiopatologiche dei sintomi premenopausali che la donna porta in consultazione, così da offrire risposte terapeutiche più mirate ed efficaci, finalizzate a ottimizzare il progetto di longevità in luminosa salute (Graziottin 2015; Graziottin e Zanello 2015; Jarell 2018).

MESTRUAZIONE, INFIAMMAZIONE E DOLORE

L'attenzione clinica per decenni si è focalizzata su:

- le caratteristiche del ciclo: ritmo, quantità e durata del flusso;
- alcuni sintomi più evidenti, quali il ciclo doloroso (dismenorrea) e la sindrome premestruale;
- alcune comorbidità, fra cui l'endometriosi (Harada 2013; Smorgick e As-Sanie, 2018).

Solo recentemente la ricerca fisiopatologica e clinica ha iniziato a studiare e comprendere i processi endocrini, immunitari, metabolici e nervosi, locali e sistemici, che sottendono e accompagnano la mestruazione, con l'emergere di una parola chiave: **infiammazione** (Graziottin 2015; Graziottin e Zanello 2015; Symons et Al 2018).

L'etimologia è eloquente. Infiammare deriva dal latino “*inflammare*”, che significa mettere a fuoco: si tratta di **un incendio a livello biologico**, che può essere **fisiologico e costruttivo**, se finalizzato a ricostruire un tessuto normale; **pato-logico e distruttivo**, se porta a un progressivo sovvertimento, funzionale prima e strutturale poi, fino alla degenerazione tissutale o a una cicatrizzazione senza più funzione. Attenzione: **è la fluttuazione di estrogeni e progesterone che attiva l'infiammazione, mediata dalla degranolazione dei mastociti**. Que-

sti sono la fanteria del nostro esercito, il sistema immunitario, con i suoi diversi corpi speciali, che liberano nei tessuti molteplici sostanze infiammatorie. Livelli stabili di estrogeni e progesterone invece stabilizzano i mastociti e riducono l'infiammazione, con un'importantissima implicazione clinica e terapeutica. Dopo la menopausa, è la carenza di estrogeni a contribuire ad una **"infiammazione di basso grado"** (*low grade inflammation*), responsabile della cronicizzazione di molte patologie post-menopausali, tra cui le cardiovascolari, dismetaboliche, neurodegenerative, osteoarticolari, gastrointestinali (Abu-Taha et Al 2009; Alves et Al 2016).

Nello specifico:

- l'infiammazione è **fisiologica**, quando è finalizzata a un preciso processo biologico che mira al ripristino coordinato dell'architettura cellulare del tessuto ("cito-architettura") e della sua funzione. L'infiammazione finalizzata è per definizione anche di intensità limitata a realizzare il progetto di *"restitutio ad integrum"*, di ritorno alla normalità tissutale, e di durata limitata, sufficiente a realizzarlo. L'ovulazione, la mestruazione e il parto sono tre tipici eventi infiammatori fisiologici;
- l'infiammazione diventa progressivamente **patologica** quando non è più finalizzata a un progetto di ritorno alla normalità, strutturale e funzionale; quando ha una intensità crescente; e quando diventa persistente fino a diventare cronica (Graziottin 2015; Graziottin e Zanello 2015).

In età fertile, l'**endometriosi** è una patologia in cui l'endometrio si trova fuori dall'utero ("ectopico"), ma va incontro alle stesse modificazioni cicliche dell'endometrio in utero. Lo sfaldamento mestruale in sedi ectopiche, tipico dell'endometriosi, causa un'infiammazione progressiva, associata ad alterazioni immunologiche, patologica perché non finalizzata e distruttiva, di intensità crescente e cronica (Symons et Al 2018).

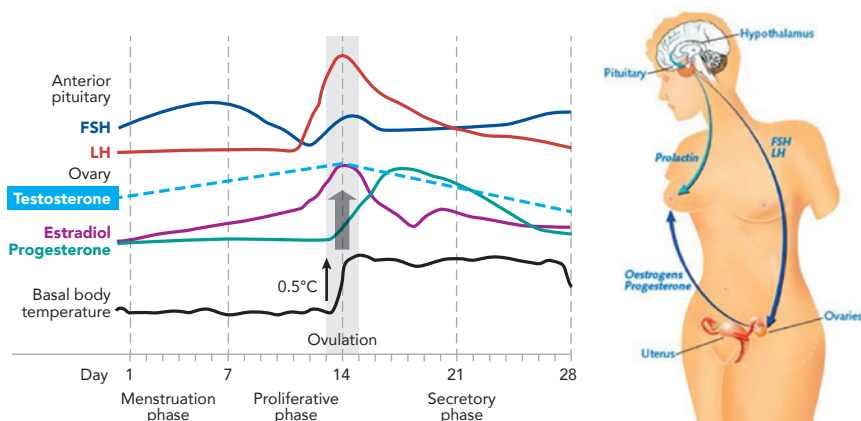
La menopausa, come anticipato, è un altro esempio di infiammazione patologica: è ormai considerata una "infiammazione (cronica) di basso grado" (*"low grade inflammation"*), secondaria alla perdita di ormoni sessuali, specificamente reversibile con basse dosi di estradiolo (Abu-Taha et Al 2009). Presenta picchi di esacerbazione in organi o tessuti più vulnerabili, per ragioni genetiche o acquisite. Tra queste ultime, sedentarietà e dieta aterogenica aumentano ulteriormente l'infiammazione di basso grado, secondaria alla carenza estrogenica menopausale e alla riduzione degli androgeni età dipendente, con peggioramento dell'intero profilo di salute (Alves et Al 2016).

Punto chiave

L'infiammazione tissutale, a livello di organi periferici, di Sistema Nervoso Centrale (SNC) e di Sistema Nervoso Enterico (SNE), o cervello viscerale, è la causa prima di ogni dolore.

Intensità e gravità dell'infiammazione stanno all'intensità del dolore, nel corpo, come intensità e gravità dell'incendio stanno alla quantità del fumo, nella vita reale. Con un'implicazione clinica cardinale: il dolore non è mai "psicogeno" o "inventato", o "tutto nella testa della donna". Il dolore è una richiesta d'aiuto che il corpo esprime attraverso i sintomi che la donna (ma anche il bambino, l'uomo, l'anziano) portano in consultazione. Sfortunatamente, resta ancora

Fisiologia del ciclo mestruale



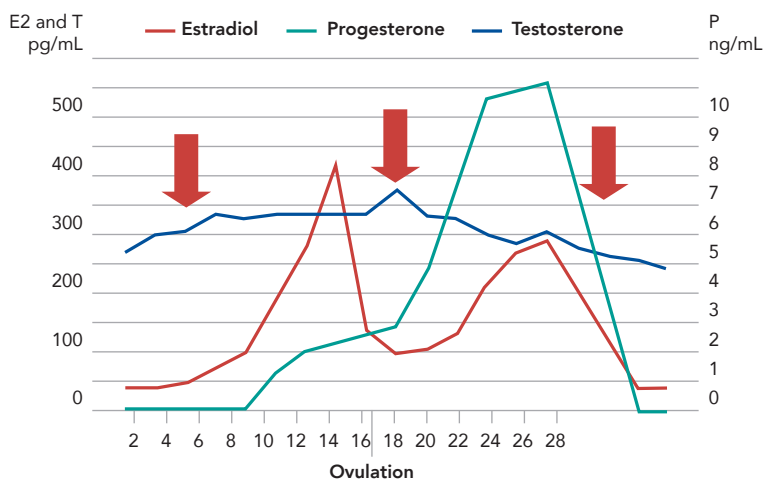
CARATTERISTICA CHIAVE: FLUTTUAZIONI ORMONALI

Fig. 1 - Endocrinologia del ciclo mestruale

L'ipotalamo stimola l'ipofisi, grazie agli ormoni che stimolano il rilascio di gonadotropine: *Gonadotropin Releasing Hormone*, GnRH. L'ormone follicolo stimolante (FSH), prodotto dall'ipofisi, stimola la maturazione di alcuni follicoli ovarici, che contengono le cellule riproduttive femminili, gli ovociti. In condizioni fisiologiche, uno solo, il follicolo "leader", arriva a maturazione, gli altri vanno incontro a un'involuzione ("atrofia"). I follicoli producono estradiolo, l'ormone femminile per eccellenza, che cresce di livello, dai 50-100 picogrammi/ml alla fine della mestruazione, a 400-600 pg/ml al momento dell'ovulazione, ai 200-300 pg/ml dopo l'ovulazione. L'ormone luteostimolante (LH), prodotto dall'ipofisi, svolge tre funzioni principali:

- promuove l'ovulazione, con la liberazione dell'ovocita, che viene raccolto dalle fimbrie della tuba per essere eventualmente fecondato nel suo terzo esterno e a da lì trasportato in utero;
- stimola la produzione di progesterone da parte del corpo luteo, che è l'evoluzione maturativa del follicolo ovarico dopo la liberazione dell'ovocita. Il progesterone svolge tre azioni: nutritiva a livello dell'endometrio, che si arricchisce di glicogeno; miorilassante sulla parete uterina; antalgica a livello centrale, dove riduce la percezione del dolore e facilita la dissociazione tra dolore ed emozioni negative ad esso associate, in quanto modula i circuiti emozionali (Vincent et Al 2018). È probabile che quest'azione si verifichi anche sul cervello viscerale. La produzione di progesterone si esaurisce 14 giorni dopo l'ovulazione, se non c'è stato concepimento. Continua fino alla 12a-14a settimana di gestazione, in caso di gravidanza, quando la produzione di progesterone passa gradualmente alla placenta;
- stimola la produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig, contenute nella parte centrale ("ilo") dell'ovaio. Questo aspetto è poco conosciuto: in realtà la quantità di testosterone prodotto dall'ovaio in condizioni fisiologiche, fino alla metà del ciclo, è superiore alla quantità di estradiolo (Fig. 2). Svolge funzioni sistemiche importanti. Dal punto di vista riproduttivo, induce l'atrofia dei follicoli non dominanti, aumenta il desiderio e la recettività sessuale della donna in fase ovulatoria, e riduce la vulnerabilità al dolore (Vincent et Al 2018). Aumenta a livelli patologici, per la donna, in caso di sindrome da polycistosi ovarica (PCOS), con tutti i sintomi correlati: acne, ipertricosi, irsutismo, alopecia androgenetica.

ESTRADIOLO (E2), PROGESTONE (P) E TESTOSTERONE TOTALE (T) DURANTE IL CICLO MESTRUALE



Speroff and Fritz (2005) - Bui et al. Steroids (2013)

Courtesy of HJT Coelingh Bennink, 2017

Fig. 2 - Estradiolo, progesterone e testosterone totale durante il ciclo mestruale

I livelli di testosterone totale, espressi in picogrammi/mL, nella prima metà di un ciclo fisiologico sono superiori al livello di estradiolo e tendono a mantenersi superiori anche dopo l'ovulazione. Solo i livelli di progesterone superano i livelli di testosterone, nella seconda metà del ciclo.

il più negletto, soprattutto quando ne soffrono le donne.

Il dolore ha sempre solide basi biologiche, infiammatorie (Graziottin 2015; Graziottin e Zanella 2015) che è compito dei Medici comprendere, prevenire, diagnosticare e curare. Ogni donna, ogni uomo, hanno in parallelo la responsabilità di avere stili di vita sani, così da ridurre ulteriormente l'infiammazione sistemica e migliorare la longevità in salute.

MESTRUAZIONI E PROFILI PROCREATIVI: LA RIVOLUZIONE BIOLOGICA DEGLI ULTIMI CENTO ANNI

L'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) fotografa con accuratezza i profondi cambiamenti del profilo riproduttivo della donna italiana. L'ultima analisi, pubblicata il 5 marzo 2018, è focalizzata sul periodo 2007-2017 (ISTAT 2018). Ove appropriato, i dati italiani vengono confrontati con quelli europei e mondiali. In sintesi:

- il numero medio di figli vivi per donna è nettamente diminuito nel mondo ad alto reddito, negli ultimi cento anni. In Italia è passato da 4 a 1,34 figli per donna, mentre l'età media al primo parto è notevolmente aumentata;
- l'Italia è, con l'Irlanda, il Paese in Europa con la più elevata età media al primo figlio (31 anni e otto mesi), mentre detiene il record assoluto nel mondo per la più alta percentuale di donne che hanno la prima gravidanza dopo i 40 anni: 8%;

- la speranza di vita è cambiata. In Italia, nel 1914, era di 47 anni e 5 mesi; oggi per le donne è di 86 anni, se con alto livello di istruzione, e di 84,5 per le meno istruite; per gli uomini, 82,3 anni per i più istruiti e 79,2 per i meno istruiti. Per le donne, questa evoluzione costituisce un guadagno netto di più di 38 anni nell'arco di soli cento anni e di sole 4 generazioni. In termini evolutivi, per le donne è questo il cambiamento più "innaturale": una rapidissima nuova longevità, post-menopausale, dopo duecentomila anni di evoluzione, da quando è iniziata la storia dell'*Homo sapiens* (e della *Femina sapiens*!), con 8.000 generazioni circa. Una conquista biologica che pone urgenti quesiti su come mantenere la migliore salute, specialmente dopo la menopausa;
- cento anni fa una donna aveva circa 140-160 cicli mestruali nell'arco della vita, dovuti a un menarca tardivo, una lunga durata dell'allattamento, molti aborti spontanei, e la menopausa che nella maggioranza delle donne coincideva con la morte. Oggi, invece, il numero di cicli ovarici è compreso tra 450 e 480 (Thomas and Ellertson 2000) per il concorso di molteplici fattori: menarca precoce, prima gravidanza tardiva o molto tardiva, breve durata dell'allattamento al seno, anche se ora è di nuovo in relativa crescita, mentre il numero di bambini vivi per donna è molto ridotto.

Punti chiave

- **Durante l'età fertile**, triplicare il numero di cicli mestruali significa triplicare l'infiammazione genitale e sistemica e le comorbidità ad essa associate, con un peggioramento ulteriore dei sintomi mestruali nel decennio che precede la menopausa (Graziottin, 2015).
- **Dopo la menopausa**, l'allungamento della vita significa aumentare il numero di anni senza il prezioso ruolo nutritivo e *antiage* degli ormoni sessuali. Con l'esaurimento della funzione ovarica, e la conseguente scomparsa del ciclo mestruale, la donna perde la quasi totalità di estradiolo e progesterone, mentre l'età e la menopausa concorrono alla perdita del 50% del testosterone e del 70% del deidroepiandrosterone (DHEA), il grande progenitore di tutti gli ormoni sessuali (Klinge et Al 2018). La donna resta quindi, per 35-39 anni o più, senza gli ormoni principali che nutrono tutti i tessuti del suo corpo e che sono alla base della sua salute. Con conseguenze ancora più gravi se ha avuto una menopausa precoce, prima dei 40 anni (Graziottin 2010; Graziottin e Lukasiewicz 2016a, Graziottin e Lukasiewicz, 2016b). È l'unico caso in medicina in cui una ghiandola essenziale per la salute si esaurisce e i suoi ormoni non vengono sostituiti. L'"innaturale", dal punto di vista evolutivo, è vivere 35-39 anni in più delle nostre trisnonne, e non fare le cure ormonali sostitutive migliori per viverli al meglio. Resteremmo senza insulina o senza ormone tiroideo, perché l'invecchiamento di queste ghiandole è "naturale"?

MESTRUAZIONE: QUANTITÀ DEL FLUSSO E QUALITÀ DI VITA

Le caratteristiche del ciclo sono un altro fattore critico per la salute della donna, ancor più in premenopausa. I **cicli abbondanti** sono tra le caratteristiche più diffuse e poco considerate come meritevoli di attenzione clinica da parte sia della donna, soprattutto se povera, sia del medico (Nelson e Ritchie 2015). Sono la

causa più frequente di **anemia da carenza di ferro** ("sideropenica") con tutti i sintomi correlati, che peggiorano in fase premenopausale se non diagnosticati e curati. In Italia, le donne in età fertile che riferiscono episodi meno-metrorragici variano dal 10 al 20% circa. Una stima effettuata su un campione di 15 milioni di donne ha mostrato una proiezione corrispondente a circa 3 milioni di donne. Circa il 52% del campione indagato sperimenta flussi mestruali abbondanti a un certo punto della vita, con un indice di prevalenza del 16%. **Nelle donne con flussi mestruali abbondanti, la qualità di vita si dimezza**, come ha dimostrato una ricerca condotta nel 2009 in 18 Paesi europei e su 18.000 donne tra i 15 e i 49 anni sulle abitudini in contraccezione, sul sanguinamento mestruale e sulla propensione a posticiparlo (Szarewski 2011). L'atteggiamento delle donne europee nei confronti della possibilità di posticipare il sanguinamento mestruale mostra differenze molto forti a seconda del Paese considerato. La media europea sulla disponibilità al posticipo del ciclo è del 39%, con un polo proattivo dell'85% tra le donne olandesi, mentre le più refrattarie risultano essere le donne turche con il 10% (Szarewski 2011). Questo atteggiamento dimostra che più è occidentalizzato il Paese, più la donna tende a ridurre il numero delle mestruazioni, fenomeno definito come **"effetto cultura"** (Graziottin et Al 2014).

Punto chiave

Il peggioramento premenopausale del ciclo mestruale, con aumento dei cicli abbondanti o francamente emorragici, aumenta la necessità di diagnosi eziologiche adeguate (da disfunzioni ormonali, fibromatosi, polipi endometriali, iperplasie o carcinomi) e di cure tempestive. Emorragie e anemia da carenza di ferro ("sideropenica") aumentano la vulnerabilità della donna a una transizione verso la menopausa molto più sintomatica, contribuendo ad astenia, depressione e dolori sistemici. È essenziale fornire diagnosi e terapia tempestive e raccomandare gli integratori più completi, a base di ferro, vitamina C, vitamine del gruppo B, lattoferrina, per ridurre l'anemia sideropenica e le comorbidità associate – depressione, astenia e caduta del desiderio *in primis*.

FISIOLOGIA DELLA MESTRUAZIONE NATURALE E DA DEPRIVAZIONE

La **mestruazione naturale** avviene per la caduta degli estrogeni e del progesterone, se non c'è stato concepimento. La **mestruazione da "deprivazione"** avviene per lo sfaldamento endometriale conseguente alla ciclica interruzione di assunzione di farmaci contraccettivi (pillole, cerotti o anello vaginale). In sintesi, i principali eventi biologici che sottendono la mestruazione sono riassumibili nei termini seguenti.

Mestruazione, attivazione mastocitaria e infiammazione

La fisiologia della mestruazione condivide con i processi infiammatori molte caratteristiche biologiche comuni. Il processo è regolato dai livelli ormonali e specificamente attivato dalla **fluttuazione e caduta del livello di estradiolo e di progesterone** quando non si sia verificato il concepimento. In particolare, il progesterone ha proprietà antinfiammatorie e analgesiche, e il suo rapido calo (insieme a quello degli estrogeni) nella fase secretoria tardiva di ogni ciclo ovula-

torio, in assenza di concepimento, attiva una sequenza di eventi interdipendenti di natura infiammatoria che coinvolge interazioni intercellulari locali nell'endometrio (Graziottin e Zanello 2015; Maybin e Critchley 2011; Menzies et Al 2011; Vincent et Al 2018).

I mastociti sono i grandi direttori d'orchestra del fenomeno infiammatorio che sottende la mestruazione e che è attivato dalla caduta dei livelli di estradiolo e progesterone (Graziottin 2015; Graziottin e Zanello 2015; Maybin e Critchley 2011). I mastociti sono cellule del sistema immunitario, sensori cellulari fondamentali nei processi infiammatori che, se stimolati, rilasciano una serie di mediatori per orchestrare una risposta infiammatoria: un rilascio differenziato per tipo di molecole e per polarità di liberazione, a seconda degli stimoli agonisti che inducono la degranulazione. Per esempio, un polo mastocitario libera triptasi ed eparanasi che creano microtunnel tissutali nelle sottomucose, mentre il polo opposto libera fattori angiogenetici per la creazione di nuovi vasi. Questi mediatori possono avviare direttamente le risposte infiammatorie sulle cellule residenti nel tessuto (Graziottin e Zanello 2015). Nel contempo, con azione parallela possono regolare, o alterare, l'attività delle cellule del sistema immunitario e del sistema nervoso centrale, fra cui la microglia (Graziottin et Al 2014).

Il fenomeno si traduce, da un lato, per la caduta del progesterone, in una diminuzione della protezione dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS); dall'altro, per la caduta degli estrogeni, determina un aumentato rilascio del fattore di trascrizione NFκB, di prostaglandine (PG) pro-infiammatorie, citochine, chemochine e metalloproteinasi di matrice (MMP) (Evans e Salamonsen 2012).

La liberazione massiccia di sostanze dell'infiammazione da parte dei mastociti a livello dello strato basale dell'endometrio induce **uno stress ipossico locale con necrosi controllata, nell'entità e nel tempo, di cellule endometriali che prelude al distacco "a stampo" dell'endometrio stesso** (Maybin e Critchley 2011). Questo processo infiammatorio è finalizzato a rinnovare l'endometrio e la sua "fresca" recettività all'impianto di un eventuale uovo fecondato nel ciclo successivo. Le sostanze di natura pro-infiammatoria, che agiscono di concerto, aumentano la permeabilità vascolare e stimolano l'inizio della mestruazione, la cui quantità di flusso è determinata dal diametro delle arterie elicine e dall'intensità del fenomeno infiammatorio (Critchley et Al 2001).

Punto chiave

La mestruazione è **fisiologica** quando il distacco dell'endometrio, e l'infiammazione che lo sottende, sono:

- **sincroni**, ossia quando coinvolgono contemporaneamente tutta la parte più interna dell'endometrio che riveste la cavità uterina, "a stampo", appunto;
- **netti e limitati nel tempo**, con un inizio preciso, senza piccole perdite di sangue ("spotting", dall'inglese "to spot", macchiare) antecedenti, premestruali, o successive al ciclo stesso, postmestruali. In tal caso anche il dolore e gli altri sintomi mestruali, che rispecchiano il livello di infiammazione tissutale e sistemica, sono lievi o moderati.

La mestruazione è **patologica** se a causa di squilibri ormonali, o di disordini di tipo immunitario e/o infettivo, l'endometrio presenta una crescita irregolare e/o eccessiva, e un processo infiammatorio eccessivo e/o persistente con distacco:

- **asincrono** che si traduce in *spotting* di varia intensità prima e dopo la mestruazione;
- **irregolare e prolungato**, con ciclo abbondante fino a una franca menomorragia.

L'infiammazione locale e sistemica, associata al ciclo, quando eccessiva e/o prolungata, è il **denominatore comune di sintomi severi o francamente invalidanti** quali sindrome premestruale, dismenorrea, dolore addominale, dolore pelvico, cefalea, mialgia, astenia, defecazione dolorosa in fase mestruale ("dischezia"), nonché rapporti sessuali dolorosi alla penetrazione profonda ("dispareunia profonda"), in caso di endometriosi associata.

Caratteristiche dei sintomi mestruali

La mestruazione è accompagnata da sintomi molto eterogenei, che interessano i sistemi neurovegetativo, affettivo, cognitivo e motorio. La coorte di sintomi mestruali, presenti nella maggior parte delle donne, può essere divisa in tre grandi gruppi, che rispecchiano i diversi distretti interessati dall'aumento dell'infiammazione locoregionale e sistemica. Molti di questi sintomi peggiorano in modo significativo dopo i 40 anni.

- 1) **Sintomi genito-addominali**, che coinvolgono anche il cervello viscerale e il microbiota:
 - dismenorrea di varia gravità;
 - gonfiore addominale, con alternanza di stipsi e diarrea specialmente nelle donne con sindrome dell'intestino irritabile, associati a crampi e dolore addominale;
 - variazioni dell'appetito, con aumento e predilezione per cibi dolci o grassi e comunque ipercalorici o, all'opposto e meno frequente, inappetenza, con trigger viscerale.
- 2) **Sintomi psichici e neurologici**, che interessano il Sistema Nervoso Centrale:
 - irritabilità, aggressività, aumento dell'ansia e/o deflessione dell'umore, maggiore nelle donne con vulnerabilità a disturbi affettivi;
 - cefalea con esacerbazione catameniale.
- 3) **Sintomi eterogenei**:
 - mastodinia, ritenzione idrica sistemica con edemi e aumento di peso perimestruale;
 - dolori muscolari e articolari (muscoli e articolazioni sono ricchi di recettori per gli ormoni sessuali).

Questi sintomi, diversi per natura ed entità, rappresentano il **correlato sintomatologico di eventi endocrini e infiammatori sistemici, oltre che genitali**, causati dalla diminuzione degli estrogeni e del progesterone con conseguente degranulazione massiccia dei mastociti (Graziottin et Al 2013; Graziottin et Al 2014; Graziottin, 2015; Heitkemper et Al 2003; King e Critchley 2010; Maybin e Critchley 2011).

Punto chiave

I sintomi mestruali possono peggiorare in premenopausa, periodo che può estendersi dai due fino agli otto anni, per l'aumento delle fluttuazioni ormonali perimestruali. Il sintomo di allerta premenopausale più frequente riguarda le **modificazioni del ciclo mestruale**.

In una prima fase le mestruazioni tendono a cambiare di ritmo: a essere ravvicinate ("polimenorrea"), poi a ritardare ("oligomenorrea"). Possono comparire modificazioni di quantità e di durata, con tendenza agli aumenti di flusso fino all'emorragia mestruale. È importante pensare a un esaurimento ovarico precoce, se compaiono questi sintomi, indipendentemente dall'età della donna: non si è mai troppo giovani per andare in menopausa!

- La mestruazione è l'**epifenomeno genitale di eventi endocrini, infiammatori e immunitari sistemici**. Il distacco a stampo dell'endometrio si associa a iperattività e degranolazione dei mastociti nel suo strato basale, e ad aumento di citochine sistemiche.
- Maggiore è l'aumento di citochine e di altri indici infiammatori, **maggiore è la sintomatologia dolorosa e depressiva associata alla mestruazione**, che può peggiorare in premenopausa. L'intensità dei sintomi causati dall'infiammazione alimenta poi i vissuti negativi.
- **La mestruazione è necessaria**, biologicamente, per garantire un adeguato rinnovamento dell'endometrio affinché ci sia una recettività ottimale per l'uovo fecondato se la donna cerca una gravidanza; culturalmente, per le donne e le culture che la considerano un pilastro di salute, di fertilità, ma anche un segno atteso di mancato concepimento quando la gravidanza non sia desiderata.
- **La mestruazione non è invece necessaria** in quanto tale alla salute della donna. Sono invece necessari **la presenza e l'equilibrio di estrogeni, progesterone, testosterone in dosi fisiologiche e stabili**, non l'epifenomeno mestruale in quanto tale.
- La caduta premestruale di estrogeni e di progesterone aumenta **la degranolazione dei mastociti e la produzione di molecole infiammatorie**, con dolore e sintomi algico-depressivi associati alle mestruazioni.
- **I sintomi catameniali sono presenti anche durante l'intervallo libero da ormoni (Hormone Free Interval, HFI)**, tra un ciclo contraccettivo con estroprogestinici e il successivo. I sintomi sono massimi quando l'intervallo (HFI) è di sette giorni, si riducono quando è di quattro, sono minimi nell'intervallo di due giorni, presente solo con la pillola con estradiolo valerato e dienogest, scompaiono se l'assunzione è continua, senza pause tra una confezione e l'altra, e senza compresse placebo. Terapia semplice e dagli immediati risultati, in termini di riduzione dei sintomi e miglioramento di salute e benessere specialmente nelle donne con endometriosi e, per tutte, in premenopausa (Graziottin 2015; Graziottin e Zanella 2015).
- **Stabilizzare i livelli di estradiolo** evita sia i picchi di degranolazione mastocitaria con il parallelo picco infiammatorio e algico, sia i sintomi mestruali associati.
- La stabilizzazione può essere ottenuta con un estroprogestinico contenente estradiolo valerato e dienogest, o estradiolo e nomegestrolo, **riducendo l'HFI o addirittura eliminandolo**, quando la gravità dei sintomi catameniali lo richieda e/o quando la donna lo desideri.
- **Importante:** queste terapie con regimi con ridotto HFI o continui (togliendo le compresse placebo) **riducono anche tutti i sintomi neurovegetativi** (vampate, sudorazioni, tachicardie notturne, disturbi del sonno, dolori articolari, disturbi intestinali) che possono comparire nei due-sei anni prima della menopausa, quando il ciclo è ancora presente ma inizia a divenire irregolare, in parallelo al progressivo esaurimento della funzione ovarica.

Box 1 - Mestruazione, infiammazione e intervallo libero da ormoni (HFI): i concetti chiave

Modificato da Graziottin 2014

CICLO MESTRUALE E CONTRACCEZIONE ORMONALE

In contraccezione, un apporto equilibrato di ormoni estrogeni e progestinici risulta di fondamentale importanza per avere efficacia contraccettiva, regolarità del ciclo e un sanguinamento controllato ("pseudomestruazione"), senza un eccessivo sfaldamento mestruale. In particolare, la stabilità dei livelli di estradiolo è associata a un maggior profilo di benessere, rispetto alle situazioni di maggiore fluttuazione associate a un intervallo libero da ormoni di 7 giorni. L'assunzione di contraccettivi è necessaria per garantire la contraccezione e per avere i livelli ormonali necessari per un appropriato trofismo tissutale genitale e sistemico, non necessariamente per lo sfaldamento mestruale (Graziottin et Al 2014; Graziottin 2015).

La periodicità dei sintomi, infatti, è mantenuta anche durante l'assunzione dei contraccettivi orali, anche se con intensità minore. Aumentando di 3 giorni il trattamento attivo con una pillola di etinilestradiolo 20µg e drospirenone 3mg, e riducendo quindi da 7 a 4 giorni l'intervallo attivo, libero da ormoni (HFI), è stata osservata una significativa riduzione del dolore pelvico, della cefalea e della mastodinia (Sulak et Al 2000).

In un studio condotto con pillola di etinilestradiolo 30µg e drospirenone 3mg si è visto che:

- riducendo l'HFI da 7 a 4 giorni, se la terapia ormonale viene ripresa al 4° giorno dell'intervallo, i livelli di LH e FSH tendono a diminuire, mentre se l'intervallo ha la durata di 7 giorni, i valori di LH e di FSH aumentano progressivamente dal 4° giorno di pausa in poi;
- anche l'estradiolo, se la pillola viene ripresa al 4° giorno, non aumenta fino a valori di 55 pg/ml come nella terapia classica, ma si stabilizza attorno a valori di 25 pg/ml;
- analogamente, l'inibina b, prodotta dal follicolo ovarico, marcatore di fertilità e indice di una ripresa di attività del follicolo, diminuisce in caso di ripresa della terapia al 4° giorno fino a valori di 10pg/ml, mentre aumenta fino a valori di 80pg/ml quando la terapia tradizionale viene ripresa al 7° giorno.

Ciò può in parte spiegare perché l'efficacia delle pillole presenti un tasso di fallimento fino al 5% nell'uso reale, in quanto spesso le donne dimenticano proprio le prime pillole di una nuova confezione, le più pericolose per la possibile perdita di efficacia contraccettiva. Di converso, più si accorcia l'intervallo libero da ormoni, più vengono ridotti i sintomi algico-depressivi catameniali mentre aumenta significativamente l'efficacia contraccettiva (Willis et Al 2006), soprattutto nelle giovani donne che sono le più vulnerabili alle dimenticanze (Dinger et Al 2014). Questo si traduce in un netto aumento dell'indice di Pearl, ossia dell'efficacia contraccettiva, ben dimostrati negli ultimi studi (Barnett et Al 2017). Lo studio, condotto su 50.203 donne, in USA e Europa, ha mostrato **una percentuale di fallimenti di:**

- 0,9% con estradiolo valerato/dienogest, che ha 26 giorni attivi e 2 placebo;
- 2,1% con altri contraccettivi orali;
- 2,8% con la pillola con etinilestradiolo e levonorgestrel, che ha l'intervallo libero di 7 giorni (21 attivi e 7 di HFI).

FLUSSO MESTRUALE ABBONDANTE E ANEMIA SIDEROPENICA

Le cause principali di ciclo mestruale abbondante includono:

- **fattori ormonali e uterini**, quali le disfunzioni ormonali, più frequenti in adolescenza e in premenopausa, i fibromi, soprattutto sottomucosi, i polipi endometriali, le iperplasie e i carcinomi dell'endometrio;
- **fattori sistemici**, soprattutto ematologici, quali la riduzione del numero di piastrine e alterazioni della coagulazione.

I flussi mestruali abbondanti erodono l'energia vitale, causano deflessione dell'umore fino a una franca depressione e alla perdita del desiderio sessuale, riducono la capacità di studio, di lavoro e l'assertività, feriscono l'immagine di sé e causano dolore, raddoppiando il rischio di endometriosi e aumentando fino a 5 volte la dismenorrea (Latthe et Al 2006; Graziottin et Al 2014). Il denominatore comune tra flusso mestruale abbondante e sintomi associati è rappresentato dall'infiammazione definita anche come **"the secret killer"** (Time Magazine, copertina di febbraio 2004), perché l'infiammazione è il denominatore comune di malattie cardiovascolari, neoplasie e malattia neurodegenerative, tra cui la demenza di Alzheimer e il morbo di Parkinson.

Gli effetti anemizzanti del ciclo abbondante si potenziano se:

- l'alimentazione è povera di ferro, come nelle diete vegane o vegetariane, se non accurate o ben supplementate con integratori a base di ferro, e nelle donne di condizioni socioeconomiche disagiate;
- se il ferro viene assorbito poco, in caso di coesistenti intolleranze alimentari al glutine o al lattosio, o in caso di franca celiachia;
- se ci sono altre perdite, per esempio gengivali o emorroidarie;
- se è presente una sindrome del colon irritabile, con diarrea;
- se la donna fa sport agonistico.

FERRO E SALUTE DELLA DONNA

I flussi mestruali abbondanti causano sia dismenorrea, sia anemia e astenia, ansia e depressione. Si parla di anemia quando i valori di emoglobina si situano a livelli inferiori ai valori considerati normali per età e sesso: nelle donne, inferiori a 12 grammi/litro (con ematocrito inferiore al 37%), nell'uomo, inferiori a 13 g/L (con ematocrito inferiore al 40%) (Mirza et Al 2018). L'anemia così definita rappresenta lo stadio finale di un processo continuo che ha inizio quando le perdite di ferro sono superiori agli introiti. L'organismo reagisce aumentando le capacità di assorbimento e attingendo alle riserve, ma quando queste non sono più disponibili, ha inizio la riduzione della ferritina, considerato il primo stadio dell'anemia; segue la riduzione della transferrina (secondo stadio) e della sideremia (terzo stadio). La carenza di ferro causa notevoli ripercussioni sulla funzionalità di emoglobina (che contiene il 65% del ferro biodisponibile nel corpo) e mioglobina (altro 10%), di cui il ferro è costituente essenziale. Il ferro si trova inoltre nel citocromo P450.

FERRO E FUNZIONI DEL CERVELLO

Nel cervello, il ferro è essenziale in enzimi e cofattori di sintesi di alcuni neurotra-

smettitori, tra cui dopamina e serotonina. Gioca un ruolo importante in particolare nel **metabolismo della dopamina**, che si trova in numerose aree cerebrali essenziali per le emozioni, gli affetti, il pensiero, la memoria, il movimento, e che influiscono sulla qualità della vita obiettiva e percepita:

1. **per il desiderio, l'estroversione, l'energia vitale, il piacere di vivere** ("*seeking-appetitive-lust system*"), nella via dopaminergica delle emozioni. Nell'anemia si riduce tutta la spinta a vivere con gioia e intensità, con deflessione dell'umore fino alla depressione;
2. **nel sistema nigrostriatale**, cardine per il movimento. Nell'anemia c'è anergia e difficoltà a muoversi, perché vanno in frenata sia l'area nigrostriatale che inizia e coordina il movimento, sia il muscolo periferico, per la carenza di mioglobina;
3. **nell'area del pensiero logico lineare**: la donna anemica ha un doppio rischio di depressione, e spesso ha anche la tendenza a ripetere ossessivamente le stesse cose (Muñoz e Humeres 2012);
4. **nell'ippocampo**, dove recentemente è stato dimostrato che la dopamina è coinvolta, con l'acetilcolina, nei processi di memoria: un dato che spiega perché la donna anemica abbia una significativa riduzione delle capacità di attenzione, concentrazione e appunto memoria (Lukowski et Al 2010; Murray-Kolb e Beard 2007).

L'anemia da carenza di ferro influenza quindi negativamente varie funzioni del cervello. Il ferro ha un ruolo fisiologico in processi neuronali come la mielinizzazione, la sinaptogenesi, il comportamento e la plasticità sinaptica. L'anemia non solo produce cambiamenti a livello di ippocampo, nucleo striato, amigdala e corteccia prefrontale, ma colpisce anche l'interazione tra questi sistemi causando notevoli deficit cognitivi, di concentrazione e di apprendimento (Lukowski et Al 2010; Murray-Kolb e Beard 2007). L'anemia peggiora anche la vulnerabilità a tutti i sintomi neurovegetativi ed emotivo-affettivi, tipici della transizione verso la menopausa, già in fase premenopausale.

Punto chiave

Riduzione dell'intervallo libero da ormoni significa anche riduzione della quantità e durata del ciclo. Questa è massima con la pillola con estradiolo valerato e dienogest, come dimostrato nello studio testa a testa con la pillola con etinilestradiolo e levonorgestrel, sia perché è E2V e dienogest l'unica con un HFI di soli due giorni, sia perché il dienogest è il progestinico con la massima capacità di modulare la crescita endometriale, quasi "silenzialmente" reversibilmente. La riduzione quantitativa e qualitativa della mestruazione comporta un significativo risparmio di ferro per l'organismo (Coad e Conlon 2011) come dimostrato dopo sei mesi di uso della pillola con E2V e dienogest, anche senza modificare l'alimentazione né usare integratori di ferro (Fraser et Al 2011). Emocromo migliore significa più energia vitale e minore vulnerabilità ai sintomi neurovegetativi della premenopausa.

DISMENORREA

Il dolore mestruale ha **una base infiammatoria potenziata dalla fluttuazione estrogenica**. I sanguinamenti genitali abbondanti (metrorragia) e la du-

rata del flusso (menometrorragia) sono in assoluto tra le caratteristiche del flusso che aumentano di più il rischio di dismenorrea, con un *odd-ratio* (OR) rispettivamente di 4,72 e di 2,38 come ben evidenziato nella meta-analisi di Latthe et Al 2006. Altri significativi fattori di rischio per la dismenorrea sono i seguenti:

- menarca precoce, OR: 1,54;
- lunghezza del ciclo mestruale, OR: 1,46;
- irregolarità del ciclo mestruale, OR: 2,02;
- sindrome premestruale, OR: 2,42;
- sindrome del dolore pelvico infiammatorio, OR: 1,58;
- utilizzo di contraccettivi orali, OR: 0,65, con riduzione media del dolore del 35%.

L'elenco è utile per visualizzare rapidamente quali caratteristiche del ciclo aumentino il dolore mestruale (Latthe et Al 2006). Ulteriori evidenze scientifiche indicano come l'uso di contraccettivi ormonali e la spirale al levonorgestrel (LNG-IUD), riducano significativamente l'intensità del dolore mestruale, rispetto ad altri metodi o a nessun metodo (Lindh e Milsom 2013). Dati recentissimi dimostrano l'eccellente impatto della pillola con estradiolo valerato/dienogest e con etinilestradiolo/drospirenone in caso di dismenorrea primaria severa (Uysal et Al 2018).

Dismenorrea severa e ciclo abbondante sono fattori predittivi di endometriosi, una patologia severa, per la quale esiste un ritardo diagnostico medio di 7-9 anni, con gravi conseguenze: peggioramento del dolore mestruale, comparsa di dolore pelvico cronico, dolore alla penetrazione profonda ("dispareunia profonda"), infertilità e menopausa precoce, oltre al rischio di dover affrontare molteplici interventi chirurgici addominali, laparoscopici e laparotomici.

DISTURBI DELL'UMORE ASSOCIATI AL CICLO MESTRUALE

Depressione e ansia, associati al ciclo mestruale, contribuiscono alla **sindrome premestruale**. Questi sintomi hanno una solida base infiammatoria potenziata dalla fluttuazione estrogenica (Bertone-Johnson et Al 2014). La neuroinfiammazione è uno dei fattori principali nella patogenesi della depressione, sia in fase premestruale, sia in postmenopausa (Graziottin et Al 2013, 2014); soprattutto se iatrogena, in quanto potenziata dall'effetto pro-infiammatorio di chemio e radio-terapia (Graziottin e Lukasiewicz 2016a, 2016b). L'effetto negativo sull'attività neuronale delle citochine infiammatorie prodotte dai mastociti e dalla microglia ne rappresenta l'evento cardine (Miller et Al 2009). Inoltre, la fluttuazione estrogenica associata all'aumento di molecole infiammatorie precipita i disturbi dell'umore e della cefalea nei soggetti predisposti (Dinan 2009; Graziottin e Serafini 2009; Johansson et Al 2011; Zunszain et Al 2013).

In positivo, la stabilizzazione dei livelli estrogenici, esemplificata dai livelli di estradiolo ottenibili con la pillola con estradiolo valerato e dienogest, o con estradiolo e nomegestrolo, e la riduzione dell'HFI rispettivamente a due giorni o quattro giorni, riducono in modo significativo le fluttuazioni dell'umore, migliorando umore e benessere anche in fase mestruale.

DISTURBI GASTROINTESTINALI E VISSUTI NEGATIVI DEL DOLORE ASSOCIATI AL CICLO MESTRUALE

Il peggioramento mestruale dei sintomi gastrointestinali ha **una base infiammatoria potenziata dalla fluttuazione estrogenica**. Infatti, nelle donne con sindrome del colon irritabile, in fase perimestruale si ha un incremento significativo di dolore addominale, gonfiore, crampi, flatulenza, stipsi o diarrea, causati dall'aumento dei livelli di degranulazione del mastocita in prossimità della parete intestinale.

Le fibre nervose del Sistema Nervoso Enterico (SNE), che fa parte del cervello viscerale, possiedono recettori per i modulatori immuni secreti dal mastocita, e il *cross-talk* tra i due è alla base della correlazione fra intensità del dolore percepito dalla donna e numero di mastociti attivati e degranulati per campo (Barbara et Al 2004; Stanghellini 2018). La fluttuazione mestruale estrogenica, associata al rilascio di molecole infiammatorie, precipita i disturbi gastrointestinali nei soggetti predisposti (Graziottin et Al 2014; Stanghellini 2018).

INCREMENTO DEI SINTOMI INFIAMMATORI NELLE MALATTIE CRONICHE CARATTERIZZATE DA DOLORE

Le donne che soffrono di **malattie croniche** lamentano spesso un aggravamento dei sintomi all'inizio del loro ciclo mestruale (Dratva et Al 2010; Graziottin et Al 2013; Graziottin et Al 2014; Graziottin 2015). Durante la fase pre-mestruale, infatti, si può assistere a un **peggioramento del dolore articolare**, come nell'artrite reumatoide, **e muscolare**, con mialgie che si accentuano, oppure a squilibri di tipo più propriamente emozionale. In particolare, alcune donne segnalano dolori articolari acuti e periodici, una sorta di **"artrite mestruale"**, che si verifica solo durante la fase mestruale o nella fase iniziale follicolare, caratterizzata da aumento di dolore, rigidità mattutina e diminuzione della forza di presa.

Significative variazioni cliniche e sintomatologiche delle malattie osservate durante la fase catameniale sono state riportate anche per emicrania, epilessia e depressione (Graziottin et Al 2014; Graziottin 2015).

I meccanismi responsabili sono spesso malattia-specifici ed esemplificano come le fluttuazioni ormonali possano influenzare le malattie croniche in modi molto diversi tra loro (Prigione 2012). Ad esempio, è stato dimostrato come alla base della depressione ci siano percorsi immuno-flogistici condivisi, talvolta parzialmente sovrapposti, che possono spiegare la fenomenologia della malattia. Infatti, se da un lato l'infiammazione può essere fisiologicamente necessaria al rinnovamento tissutale e/o a proteggere da infezioni o altre noxae patogene, dall'altro, quando diventa patologica e cronica, può causare neuroinfiammazione, con depressione clinica, con *feedback* che si autosostengono tra infiammazione cerebrale e processi neurodegenerativi secondo vie di attivazione sempre più definite (Graziottin et Al 2013; Graziottin et Al 2014; Kiecolt-Glaser et Al 2015). L'associazione fra ciclo doloroso e depressione risulta molto significativa nelle adolescenti (Uçar et Al 2018).

SINTOMI ASMATICI: ESACERBAZIONE PERIMESTRUALE

L'asma bronchiale è causata da un'ostruzione reversibile delle vie aeree, determinata da un'infiltrazione di cellule infiammatorie (mastociti, eosinofili, linfociti) più o meno marcata, responsabile dei sintomi e dell'iperreattività bronchiale a stimoli anche minimi. Questi sintomi sono associati con una diffusa, ma variabile, ostruzione del flusso aereo, reversibile spontaneamente oppure dopo terapia.

La variazione ormonale ciclica associata al ciclo mestruale è stata associata ad **iper-reattività bronchiale su base mastocitaria ed eosinofila** (Zierau et Al 2012), mentre mestruazioni irregolari sono state associate ad alcuni specifici fenotipi di **asma, febbre da fieno, eczema ed orticaria** (Galobardes et Al 2012; Graziottin e Serafini 2016).

In generale, **le fluttuazioni ormonali perimestruali possono avere un forte impatto sull'infiammazione delle vie respiratorie** e causare una recrudescenza dei sintomi asmatici, dei fenomeni allergici e della febbre da fieno. L'elevata frequenza con la quale questo fenomeno è stato osservato nei decenni scorsi ha permesso di attribuire già nel 1931 l'acronimo PMA (*Peri Menstrual Asthma*) per indicare l'asma perimestruale (Frank 1931). La precipitazione della sintomatologia asmatica riscontrata, che può divenire anche molto severa (**"Near fatal asthma related to menstruation"**), può iniziare fino a quattro giorni prima della mestruazione e protrarsi fino all'ultimo giorno del ciclo (Graziottin e Serafini 2016; Macsali et Al 2013; Vrieze et Al 2003). La relazione tra sintomi respiratori e cambiamenti ormonali durante il ciclo mestruale è ormai consolidata, suggerendo che la modulazione dell'infiammazione perimestruale possa dare alla donna una semplice, sicura e innovativa possibilità di ridurre la frequenza e la gravità dei suoi attacchi asmatici (Graziottin e Serafini 2016).

PREMENOPAUSA: I SINTOMI DI ALLERTA

Non si è mai troppo giovani per andare in menopausa. Ben il 37% delle donne ha chiari sintomi prima dei 40 anni [Box 2]. L'esaurimento ovarico prima dei 40 anni ha cause diverse:

- l'1% ha una **menopausa precoce spontanea**, dovuta a cause genetiche, in parte ereditarie. Sapere se ci sono casi di menopausa precoce nella mamma, nelle sorelle maggiori, nelle zie o nelle nonne è molto importante anche per una corretta previsione degli spazi di fertilità della donna e per leggere con la massima tempestività i primi sintomi insidiosi di imminente menopausa precoce spontanea;
- il 5-7% ha **menopausa precoce iatrogena**, ossia indotta da cure mediche per:
 - asportazione dell'ovaio o di sue parti per endometriosi;
 - ovariectomia per altre cause mediche benigne (cistoadenomi) o maligne (carcinomi);
 - chemioterapia;
 - radioterapia pelvica o *total-body*, in caso di trapianto di midollo.

I crescenti successi delle cure oncologiche stanno aumentando il numero di

- **Alterazioni del ritmo del ciclo mestruale** con cicli:
 - prima ravvicinati: "polimenorrea"
 - poi ritardati: "oligomenorrea"
- **Alterazioni della quantità e della durata** con cicli:
 - prima abbondanti, fino ai cicli emorragici ("metrorragici") e prolungati ("menometrorragici")
 - poi scarsi, con saltuari cicli residui, ogni due-tre mesi o più, che possono essere emorragici
- **Alterazioni del sistema neurovegetativo**, il più sensibile alle fluttuazioni degli estrogeni e del progesterone, con modificazioni:
 - del ritmo del sonno, con difficoltà di addormentamento, risvegli notturni, sonno non riposante
 - del sistema termoregolatore, con vampate e sudorazioni, soprattutto nel periodo mestruale
 - della frequenza del battito cardiaco, con tachicardie, soprattutto notturne ("palpitazioni"), e tachiaritmie, quando l'aumentata frequenza si accompagna ad alterazioni del ritmo
- **Alterazioni emotivo-affettive** con:
 - peggioramento della sindrome premestruale, che nei casi più severi (4-6%) assume le caratteristiche della sindrome disforica della fase luteale tardiva, con picchi depressivi e/o di irritabilità e di aggressività che sembrano incontrollabili
- **Alterazioni metaboliche** con:
 - aumento del peso nei dieci anni prima della menopausa
 - aumento del grasso addominale e del punto vita
- **Dolori osteoarticolari e muscolari** con:
 - comparsa di dolori articolari, muscolari e poi ossei, soprattutto in fase perimestruale.

Box 2 - Premenopausa: attenzione ai sintomi di allerta

donne con menopausa precoce iatrogena, che necessitano ancor più di cure tempestive, e ben personalizzate. Per esempio, negli anni Cinquanta-Sessanta moriva l'80% dei/delle pazienti affetti da morbo di Hodgkin, oggi sopravvive l'80%.

CONCLUSIONI

La mestruazione è l'epifenomeno genitale di eventi endocrini ed infiammatori sistemici. Il vissuto mestruale è condizionato dagli ormoni sessuali, dalle loro fluttuazioni e dall'infiammazione associata. Il vissuto correla con il tipo e l'intensità di sintomi, evocati dall'infiammazione, e con le conseguenze che essa ha sulle caratteristiche del ciclo e sul dolore, sul SNC, sull'apparato gastrointestinale e sul cervello viscerale, nonché sui diversi organi e tessuti.

La scelta di ridurre l'abbondanza e la durata del ciclo, e il numero stesso di cicli, grazie a terapie farmacologiche appropriate, quali ad esempio i contraccettivi con ridotto intervallo libero da ormoni, può essere vantaggiosa in termini di salute e merita di essere considerata nelle donne che presentino sintomi mestruali invalidanti, cicli abbondanti, comorbidità significative e/o vissuti mestruali negativi, ancor più se esacerbati dalla comparsa di sintomi neurovegetativi già "me-

nopausali” (vampate, sudorazioni, tachicardie notturne, dolori articolari) durante la fase premenopausale.

I sintomi che annunciano la menopausa, e che possono comparire due-sei anni prima, ma anche fino a dieci anni prima dell’ultimo ciclo, richiedono attenzione e una tempestiva lettura fisiopatologica, per dare alla donna la risposta migliore per attenuare i molti disagi che nei casi più severi, e spesso nelle donne più giovani, possono essere davvero invalidanti. In positivo, diagnosi tempestive e terapie mirate a ottimizzare la salute ormonale a cavallo e dopo i 40 anni possono dare alla donna l’energia fisica e mentale necessaria per affrontare meglio il delicato passaggio menopausale e per una più solida e felice qualità di vita.

Bibliografia

- Abu-Taha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Cerdà-Nicolas JM, Issekutz AC, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, Sanz MJ. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. *J Immunol.* 2009 Jul 15; 183 (2): 1393-402
- Alves BC, Silva TR, Spritzer PM. Sedentary Lifestyle and High-Carbohydrate Intake are Associated with Low-Grade Chronic Inflammation in Post-Menopause: A Cross-sectional Study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016 Jul; 38 (7): 317-24
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004 Mar; 126 (3): 693-702
- Barnett C, Hagemann C, Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017 Feb; 22 (1): 17-23
- Bertone-Johnson ER, Ronnenberg AG, Houghton SC, Nobles C, Zagarins SE, Takashima-Uebelhoeer BB, Faraj JL, Whitcomb BW. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum Reprod.* 2014 Sep; 29 (9): 1987-94
- Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011 Nov; 14 (6): 625-34
- Critchley KW, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation – a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Dec; 55 (6): 701-10
- Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry.* 2009 Jan; 22 (1): 32-6
- Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014; 89 (4): 253-63
- Dratva J, Schindler C, Curjuric I, Stolz D, Macsali F, Gomez FR, Zemp E; SAPALDIA Team. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: results from the population-based SAPALDIA 2 cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Apr; 125 (4): 823-9
- Evans J, Salmonsén LA. Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012; 13 (4): 277-88
- Frank RT. The hormonal cause of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry.* 1931; 26: 1053-7
- Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod.* 2011 Oct; 26 (10): 2698-708
- Galobardes B, Patel S, Henderson J, Jeffreys M, Smith GD. The association between irregular menstruations and acne with asthma and atopy phenotypes. *Am J Epidemiol.* 2012 Oct 15; 176 (8): 733-7
- Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond
- in: Creatsas G, Mastorakos G. (Eds.), *Women's health and disease*, Annals of The New York Academy of Sciences, 2010 Sep; 1205: 254-61
- Graziottin A. Contraception containing estradiol valerate and dienogest – advantages, adherence and user satisfaction. *Minerva Ginecol.* 2014 Oct; 66 (5): 479-95
- Graziottin A. “The shorter, the better”: a review of the evidence for a shorter contraception hormone-free interval European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2015 Aug 20: 1-13
- Graziottin A, Fusco M, Skaper S. Inflammation and chronic pelvic pain: a biological trigger for depression in women? *J. Depression and Anxiety.* 2013; 3: 142
- Graziottin A, Lukasiewicz M. Female sexual dysfunction and premature menopause with focus on women's wording in: Lipshultz L, Pastuszak A, Goldstein A, Giraldi A, Perelman M. (Eds), *Management of sexual dysfunction in men and women*, Springer 2016a, p. 325-336
- Graziottin A, Lukasiewicz M. Psychosexual issues and quality of life after oncologic pelvic surgery, with focus on cervical cancer in: Carbone A, Palleschi G, Pastore A.L. Messas A. (Eds), *Functional urologic surgery in neurogenic and oncologic*

diseases, Springer Verlag 2016b, p. 113-132

- Graziottin A, Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause Int.* 2009 Jun; 15 (2): 76-81
- Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies *Multidiscip Respir Med* 2016; 11:3-7
- Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol.* 2014 May 8: 1-6
- Graziottin A, Zanella PP. Mestruazione, infiammazione e comorbidità: implicazioni per la salute della donna *Minerva Ginecologica* 2015 Febbraio; 67 (1): 21-34
- Harada T. Dysmenorrhea and endometriosis in young women. *Yonago Acta Med.* 2013 Dec; 56 (4): 81-4. Epub 2013 Nov 28
- Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Hertig V, Bond EF. Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb; 98 (2): 420-30
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), Produzione Editoriale: La salute riproduttiva della donna, Roma, 5 marzo 2018
- Jarrell J. The significance and evolution of menstruation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jul; 50: 18-26
- Johansson P, Lesman-Leegte I, Svensson E, Voors A, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T. Depressive symptoms and inflammation in patients hospitalized for heart failure. *Am Heart J.* 2011 Jun; 161 (6): 1053-9
- Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015 Nov 1; 172 (11): 1075-91
- King AE, Critchley HO. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 May 31; 120 (2-3): 116-26
- Klinge CM, Clark BJ, Prough RA. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. *Vitam Horm.* 2018; 108: 1-28
- Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1; 332 (7544): 749-55
- Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod.* 2013 Jul; 28 (7): 1953-60
- Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, Jimenez E, Lozoff B. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci.* 2010 Apr; 13 (2): 54-70
- Macsali F, Svanes C, Sothorn RB, Benediktsdottir B, Bjørge L, Dratva J, Franklin KA, Omenaas ER, Schlünssen V, Zemp E, Real FG. Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15; 187 (4): 366-73
- Maybin JA, Critchley HO. Progesterone: a pivotal hormone at menstruation. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Mar; 1221: 88-97
- Menzies FM, Shepherd MC, Nibbs RJ, Nelson SM. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 2011 May-Jun; 17 (3): 383-96
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1; 65 (9): 732-41
- Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018 Aug 1: 1-10
- Muñoz P, Humeres A. Iron deficiency on neuronal function. *Biometals.* Aug; 25 (4): 825-35, 2012
- Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women, *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 778-87
- Nelson AL, Ritchie JJ. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul; 213 (1): 97
- Prigione SO. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmun Rev.* 2012; 11 (6-7): A486-92
- Smorgick N, As-Sanie S. Pelvic Pain in Adolescents. *Semin Reprod Med.* 2018 Mar; 36 (2): 116-122
- Stanghellini V. Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino. In Graziottin A. (a cura di), *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Patologie ginecologiche benigne e dolore: come scegliere il meglio fra terapie mediche e chirurgiche"*, organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 25 maggio 2018, pag. 21-26
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000 Feb; 95 (2): 261-6
- Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med* 2018 Jul 24. S1471-4914 (18) 30143-6
- Szarewski A. Women's perceptions and attitudes towards menstrual bleeding *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011; 6 (1): 37-44
- Thomas SL, Ellerton C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet.* 2000 Mar 11; 355 (9207): 922-4
- Time Magazine, copertina di febbraio 2004
- Uçar T, Timur Taşhan S, Aksoy Derya Y, Nacar G. An analysis of dysmenorrhoea and depressive symptoms in university students: A case-control study. *Int J Nurs Pract.* 2018 Jul 16: e12678
- Uysal G, Akkaya H, Cagli F, Tutus S, Tanyar AT. A comparison of two different oral contraceptives in patients with severe primary dysmenorrhoea. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Aug; 38 (6): 828-832

- Vincent K, Stagg CJ, Warnaby CE, Moore J, Kennedy S, Tracey I. "Luteal Analgesia": Progesterone Dissociates Pain Intensity and Unpleasantness by Influencing Emotion Regulation Networks. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 23; 9: 413
- Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug; 112 (2): 271-82
- Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary – ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*. 2006 Aug; 74 (2): 100-3
- Zierau O, Zenclussen AC, Jensen F. Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior. *Front Immunol* 2012 Jun 19; 3: 169
- Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013; 14: 135-51





**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

LA DONNA DAI 40 ANNI IN POI

*Progetti di salute
e strategie
terapeutiche*

MILANO

24 Maggio 2019

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

a cura di Alessandra Graziottin

PROGRAMMA

08.45 • 09.00 *Introduzione del corso*

Giovanni Biggio (Cagliari), Alessandra Graziottin (Milano),
Rodolfo Siritto (Genova)

09.00 • 09.30 *Lettura inaugurale*

Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini

Giovanni Biggio (Cagliari)

Introduce: Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09.30 • 11.00 *Tavola Rotonda*

Progetti di salute dopo i 40 anni: vulnerabilità endocrine

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa), Rodolfo Siritto (Genova)

09.30 • 09.50 **Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni**

Alessandra Graziottin (Milano)

09.50 • 10.10 **La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità**

Eleonora Porcu (Bologna)

10.10 • 10.30 **Sindrome metabolica: stili di vita e ormoni sessuali**

Stefano Luisi (Siena)

10.30 • 10.50 **I disturbi del sonno come sentinella di disregolazioni neurovegetative premenopausali**

Luigi Ferini Strambi (Milano)

10.50 • 11.00 **Discussione plenaria**

11.00 • 11.30 *Coffee break*

11.30 • 12.00 *Lettura magistrale*

Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

Introduce: Giovanni Biggio (Cagliari)

12.00 • 13.30 *Tavola Rotonda*

Le patologie benigne dopo i 40 anni: come scegliere tra le opzioni terapeutiche

Moderatori: Filippo Murina (Milano), Stefano Uccella (Biella)

12.00 • 12.20 **La fibromatosi uterina: Il ruolo della terapia medica**

Alessandra Graziottin (Milano)

12.20 • 12.40 **Il ruolo della radiofrequenza**

Rodolfo Siritto (Genova)

12.40 • 13.00 **Il ruolo della miomectomia: quando, a chi, perché**

Mario Meroni (Milano)

13.00 • 13.20 **Endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche**

Marcello Ceccaroni (Verona)

13.20 • 13.30 **Discussione plenaria**

13.30 • 14.15 *Lunch*

14.15 • 14.45 *Lettura magistrale*

Salute cardiovascolare: fattori di rischio emergenti e tradizionali nella donna
Giovannella Baggio (Padova)
Introduce: Alessandra Graziottin (Milano)

14.45 • 16.35 *Tavola rotonda*

Menopausa precoce: vulnerabilità, sfide, opportunità terapeutiche
Moderatori: Mario Meroni (Milano), Eleonora Porcu (Bologna)

14.45 • 15.05 **La vagina come organo endocrino**

Linda Vignozzi (Firenze)

15.05 • 15.25 **Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione**

Anna Paoletti (Cagliari)

15.25 • 15.45 **Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia**

Lidia Rota (Milano)

15.45 • 16.05 **Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare**

Filippo Murina (Milano)

16.05 • 16.25 **Problematiche cosmetiche e terapie**

Fiorella Donati (Milano)

16.25 • 16.35 **Discussione plenaria**

16.35 • 17.35 *Tavola rotonda*

Competenza motoria dopo i 40 anni, tra vulnerabilità e opportunità
Moderatori: Fiorella Donati (Milano), Anna Maria Paoletti (Cagliari)

16.35 • 16.55 **Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna**

Andrea Fabbri (Roma)

16.55 • 17.15 **Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche**

Alessandra Graziottin (Milano)

17.15 • 17.35 **Discussione plenaria**

17.35 • 18.35 *Tavola rotonda*

"Back on track": il Rinascimento delle terapie ormonali, tra stili di vita e integratori

Moderatori: Giovannella Baggio (Padova), Lidia Rota (Milano)

17.35 • 17.55 **Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché**

Franca Fruzzetti (Pisa)

17.55 • 18.15 **Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché**

Alessandra Graziottin (Milano)

18.15 • 18.35 **Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfalipoico, probiotici**

Dania Gambini (Milano)

18.35 • 19.00 *Discussione generale e conclusioni*

Alessandra Graziottin, Giovanni Biggio, Rodolfo Sirito

19.00 • 19.15 *Questionario ECM*

Introduzione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 07</i>
Introduzione alla lettura inaugurale	<i>Pag. 08</i>
Il cervello della donna dopo i 40 anni: aspetti neurobiologici e neuroendocrini	<i>Pag. 12</i>
Mestruazione, infiammazione e comorbidità, dopo i 40 anni	<i>Pag. 15</i>
La fertilità dai 40 anni in poi: vulnerabilità e opportunità	<i>Pag. 34</i>
Sindrome metabolica, stile di vita e ormoni sessuali	<i>Pag. 40</i>
Introduzione alla lettura magistrale	<i>Pag. 46</i>
Il cervello viscerale della donna dopo i 40 anni: microbiota, tra ormoni e probiotici	<i>Pag. 47</i>
La fibromatosi uterina: il ruolo della terapia medica	<i>Pag. 54</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica in singolo o multi-accesso	<i>Pag. 59</i>
Il ruolo della miomectomia: quando? A chi? E perché?	<i>Pag. 61</i>
L'endometriosi nella donna dopo i 40 anni: le peculiarità chirurgiche	<i>Pag. 64</i>
Fattori di rischio emergenti e tradizionali per le malattie cardiovascolari: differenze di genere	<i>Pag. 68</i>
La vagina come organo endocrino	<i>Pag. 70</i>
Irregolarità mestruali: il ruolo della contraccezione dopo i 40 anni	<i>Pag. 77</i>
Disturbi emocoagulativi e rischio trombotico: diagnosi e terapia	<i>Pag. 82</i>

Problematiche genitali e terapie topiche: che cosa fare e che cosa non fare	<i>Pag. 86</i>
La donna dai quaranta anni in poi: problematiche cosmetiche e terapie	<i>Pag. 90</i>
Vitamina D: benefici scheletrici ed extrascheletrici nella donna	<i>Pag. 96</i>
Artrosi aggressiva: diagnosi e prospettive terapeutiche	<i>Pag. 100</i>
Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	<i>Pag. 110</i>
Ruolo degli ormoni maschili in terapia sostitutiva: quando, a chi e perché	<i>Pag. 112</i>
Le alternative agli ormoni: SERMS, fitoterapia, acido ialuronico, acido alfa-lipoico, probiotici	<i>Pag. 122</i>

