

Riconoscere la Sindrome Premestruale/Disturbo Disforico Premestruale nella Pratica Clinica

Rossella E. Nappi^{1,2}, Pietro Molinaro^{1,2}, Federica Battista^{1,2}, David Bosoni^{1,2}, Laura Cucinella^{1,2}, Manuela Piccinino¹, Roberta Rossini¹, Lara Tiranini^{1,2}

¹UOSD Ostetricia e Ginecologia 2-PMA, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia;

²Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Pavia.

Corrispondenza: Rossella E. Nappi (nappi@rossellanappi.com)

Introduzione

Il segno distintivo dell'universo femminile è la perdita periodica di sangue mestruale che, dal menarca alla menopausa, rappresenta un chiaro segnale biologico delle variazioni ormonali ovariche.¹ Una moltitudine di sintomi e condizioni cliniche nella donna possono avere una espressione catameniale^{2,3} che è funzionale a garantire gli obiettivi riproduttivi favorendo le capacità adattative dell'organismo femminile. La mestruazione è però molto più di un semplice fenomeno biologico che caratterizza l'essere donna. Il suo significato è evoluto nel tempo e attraverso le culture, includendo aspetti psico-sociali. La mestruazione contribuisce, inoltre, al divario di genere (*gender gap*) a tutt'oggi.¹ Infatti, le donne hanno certamente acquisito un maggior grado di consapevolezza e controllo delle specificità connesse alla periodicità mestruale, ma le manifestazioni catameriali possono esercitare un peso significativo sulle attività della vita quotidiana contribuendo allo stigma del genere femminile.⁴

La salute mestruale e la gestione delle sindromi dolorose correlate al ciclo mestruale sono state ampiamente studiate in letteratura da un punto di vista psiconeuroendocrino⁵⁻⁷, ma vengono non sempre considerate meritevoli di un trattamento dal momento che sono di natura transitoria ed, in fondo, connaturate alla femminilità. In particolare, la sindrome premestruale (PMS) ed il disturbo disforico premestruale

(PMDD) sono condizioni mediche comuni che vengono scarsamente riconosciute nella pratica clinica perché la diagnosi si basa sulla presenza di sintomi di natura soggettiva, che possono manifestarsi in modo variabile durante i diversi stadi della vita riproduttiva della donna e non sono supportati da misure oggettive o da esami di laboratorio.⁸ Tali condizioni richiedono l'utilizzo di adeguati metodi diagnostici di raccolta dei sintomi soggettivi riportati dalle pazienti o di interviste cliniche strutturate e di un approccio terapeutico integrato.⁸

Definizioni dei disturbi premestruali

La sindrome premestruale è un disordine complesso multifforme molto comune nelle donne in età riproduttiva. Esso comprende almeno un sintomo fisico, emotivo o comportamentale che compare dopo l'ovulazione, nella fase luteale del ciclo mestruale, e si risolve poco dopo l'inizio della mestruazione.⁹ Alla fase premestruale sono stati attribuiti una varietà di sintomi tra cui i più comuni sono la mastodinia, il gonfiore, la cefalea, gli sbalzi umorali, la depressione, l'ansia, la rabbia e l'irritabilità. Una sindrome premestruale moderato-severa viene diagnosticata quando questi sintomi interferiscono con la vita quotidiana personale e lavorativa durante almeno due cicli mestruali¹⁰ (**Figura 1**). La forma più severa di PMS è definita PMDD (disturbo disforico premestruale),

una condizione caratterizzata prevalentemente da sintomi emotivi e affettivi, non correlati ad una patologia psichiatrica sottostante.¹¹ La diagnosi di PMDD richiede la presenza di almeno un sintomo correlato all'umore (deflessione timida, ansia o tensione, marcata labilità affettiva, irritabilità) in presenza di almeno cinque sintomi che si manifestano nella fase luteale di due cicli ovulatori analizzati in modo prospettico (**Figura 1**). I sintomi devono essere associati ad un forte distress nelle attività sociali, scolastiche e lavorative e non dovrebbero essere l'esacerbazione di una condizione clinica preesistente o il risultato dell'effetto di terapie mediche.¹² La Società Internazionale dei disturbi premenstruali (ISPMDD) distingue la PMS/PMDD da altre varianti di disturbi premenstruali. Tra queste vi sono l'esacerbazione premenstruale di altre condizioni cliniche (es: asma, allergie, epilessia, emicrania, diabete, sindrome del colon irritabile, malattie autoimmuni) e sintomi correlati all'attività ovarica a parte l'ovulazione o anche in assenza di essa (somministrazione di progesterone esogeno o progestinici, soppressione della mestruazione).¹³ PMDD è una categoria diagnostica appartenente ai disturbi depressivi nel Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM-5)¹⁴, recentemente codificato anche come diagnosi ginecologica nella Classificazione D-11).¹⁵ Il rico-

noscimento di PMDD come un disturbo ginecologico neuro-ormonale e non soltanto come un disturbo psichiatrico è di fondamentale importanza, ed è parte di una serie di condizioni note con il termine di "depressione riproduttiva"¹⁶, di cui fanno parte i disturbi depressivi peri/postnatali e peri/postmenopausali. Essi, infatti, sono strettamente correlati dal momento che condividono una vulnerabilità neuroendocrina agli eventi riproduttivi, e non dovrebbero essere confusi con altri disturbi psichiatrici severi.¹⁷ In un contesto di cura multispecialistico, al fine di escludere la coesistenza con disturbi bipolari ed altri disturbi psichiatrici^{13,18}, PMS/PMDD dovrebbero sempre essere screenati nella storia riproduttiva di una paziente e accuratamente analizzati con parametri psicometrici¹⁹ al fine di individuare le donne che potrebbero beneficiare di trattamenti neuroattivi e ormonali.^{13,17} Attualmente, esistono numerosi strumenti di screening¹⁹ che offrono una diagnosi retrospettiva, come ad esempio il Questionario di screening dei sintomi premenstruali (PSST)²⁰, ed una valutazione prospettica come il calendario delle esperienze premenstruali (COPE).²¹ Entrambi gli approcci possono essere soggetti ad un margine di errore dovuto alla natura soggettiva dei sintomi che influenza la "reale" epidemiologia della PMS/PMDD.²²

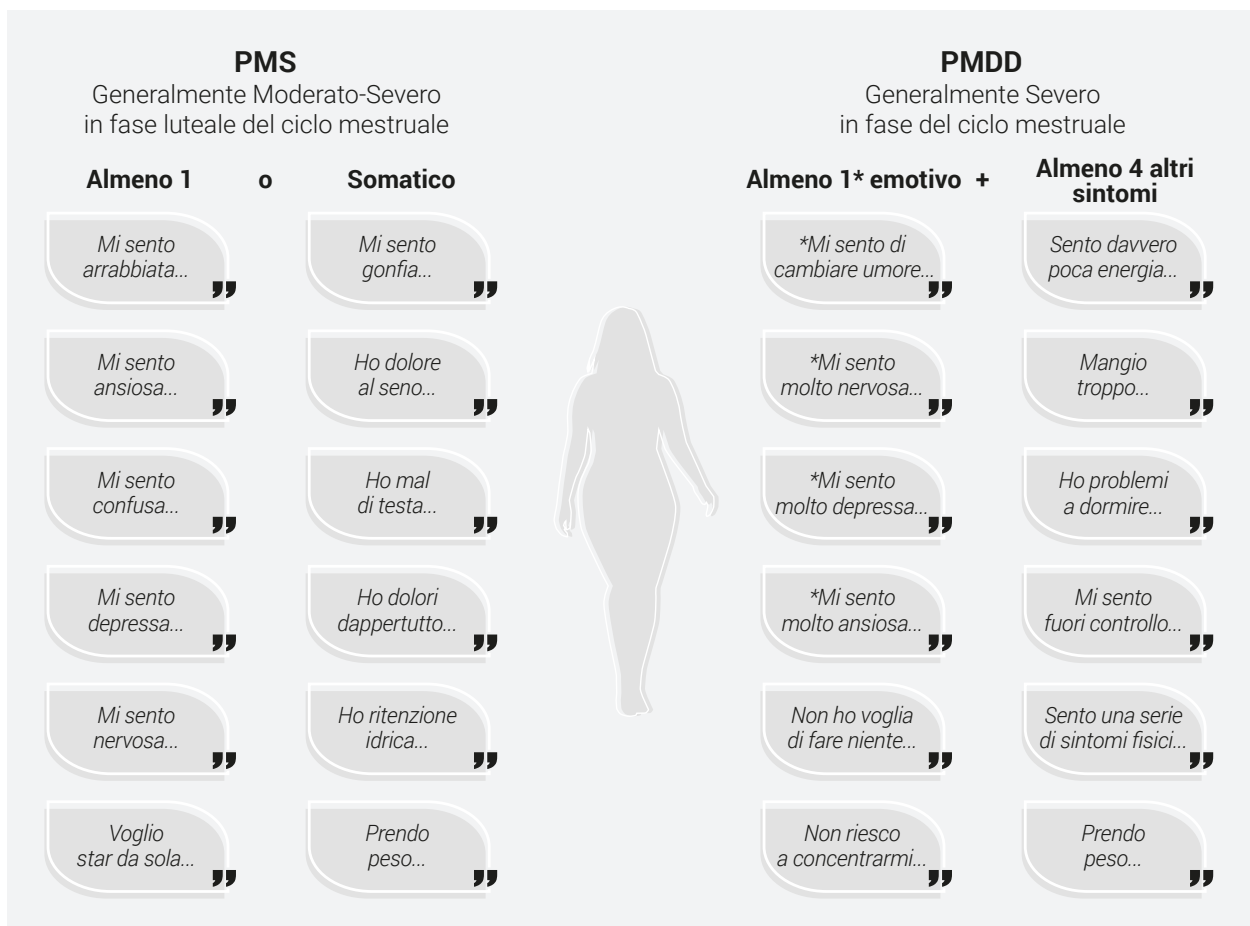


Figura 1. Eterogeneità dei sintomi di PMS/PMDD.

Epidemiologia e fattori di rischio della PMS/PMDD

I sintomi premenstruali sono molto comuni e colpiscono circa la metà della popolazione mondiale femminile in età riproduttiva.²² Tuttavia, i tassi di prevalenza variano ampiamente nei diversi studi e diverse nazioni a seconda del campione scelto, dei metodi investigativi e dei criteri diagnostici utilizzati. Le differenze possono derivare anche da fattori genetici e socio-culturali, compresi la dieta e lo stile di vita, le attitudini personali, i fattori di stress, i comportamenti sessuali, il carico di lavoro e le responsabilità familiari.²² Indagini disponibili nella popolazione indicano che la PMS colpisce il 20-30% delle donne, mentre la PMDD varia tra l'1.2 e il 6.4%.²³ Inoltre, le donne di colore sono significativamente meno colpite dalla PMS e PMDD rispetto alle donne bianche (OR: 0.44, 95% CI: 0.25-0.79 e OR: 0.64, 95% CI: 0.47-0.88, rispettivamente), così come osservato per altri disordini mentali.²⁴ Entrambe le condizioni riducono significativamente la qualità di vita ed aumentano i costi sociali correlati, in termini di diminuzione della produttività lavorativa, assenteismo sul lavoro ed aumento di accesso ai servizi sanitari.²⁵ La prevalenza e l'impatto di PMS/PMDD rappresentano delle forti priorità per implementare strategie preventive nelle giovani donne.²⁶ I professionisti in ambito sanitario dovrebbero essere consapevoli che i sintomi premenstruali possono fluttuare nel tempo senza un impatto chiaro a seconda dell'età o dell'epoca riproduttiva, fatta eccezione per la transizione menopausale.^{27,28} Un altro fattore rilevante è che i contraccettivi orali combinati (COC), la tipologia più studiata di contraccezione ormonale combinata (CHC), può migliorare la sintomatologia premenstruale nelle donne con PMS/PMDD, ma non i sintomi depressivi premenstruali.²⁹ I fattori di rischio comportamentali, specialmente il fumo e la tendenza all'obesità, sono frequentemente presenti nelle donne con PMS/PMDD, confermando la correlazione di questi ultimi con la vulnerabilità emotiva. Il fumo è stato infatti associato ad un aumentato rischio di disordini premenstruali (OR: 1.56; 95% CI: 1.25-1.93) e l'effetto maggiore è stato evidenziato per PMDD (OR: 3.15, 95% CI: 2.20-4.52) rispetto a PMS (OR: 1.27; 95% CI: 1.16-1.39).³⁰ La forte correlazione lineare tra l'indice di massa corporea (BMI) e il rischio di incidenza della PMS è molto evidente, con un aumento di ogni kg/m² di BMI associato ad un significativo aumento del 3% nel rischio di PMS (95% CI: 1.01-1.05).³¹ In particolare, le donne con BMI >27,5 kg/m² hanno un rischio significativamente più alto di avere PMS rispetto alle donne con un BMI <20 kg/m², stratificando per età, abitudine al fumo, attività fisica ed altri fattori.³¹

L'utilizzo di alcool è stato associato ad un aumento moderato nel rischio di PMS (OR: 1.45, 95% CI: 1.17-1.79), soprattutto confrontando l'elevato utilizzo di alcool (OR: 1.79, 95% CI: 1.39-2.32) con il non utilizzo o il basso utilizzo.³² Gli studi sull'effetto dell'attività fisica, se pure gravati da molti fattori confondenti metodologici, mostrano alcuni benefici sui sintomi premenstruali.³³ Altri fatti di rischio conclamati sono gli eventi traumatici, con evidenza di aumentato rischio di sviluppare PMDD nel follow-up (OR: 4.2, 95% CI: 1.2-12.0). In egual modo, un'anamnesi positiva per disturbo d'ansia (OR: 2.5, 95% CI: 1.1- 5.5) ed un alto tasso di conflitti quotidiani (OR: 1.6, 95% CI: 1.1- 2.3) predicono la PMDD.³⁴ La depressione può rappresentare una comorbidità significativa^{17,18}, soprattutto nell'epoca postnatale³⁵, e le donne con PMDD dovrebbero essere considerate ad alto rischio per suicidio, oltre che per un'aumentata vulnerabilità a pensieri, piani e tentativi di suicidio.³⁶ Altre comorbidità sono rappresentate dai disturbi alimentari (soprattutto bulimia e *binge eating*)³⁷ e dall'emicrania.³⁸ La compresenza di manifestazioni patologiche ad esacerbazione premenstruale supporta un'etiologia comune neuroendocrina.^{2,3} Le condizioni mediche come l'anemia e i disordini endocrinologici (in particolare le disfunzioni tiroidee, surrenaliche e l'iperprolattinemia)¹³, così come il dolore pelvico cronico, la fibromialgia ed altri disordini infiammatori^{39,40}, possono mimare i sintomi della PMS/PMDD. I professionisti in ambito sanitario dovrebbero porre una corretta diagnosi differenziale per stabilire e personalizzare la strategia di trattamento.^{3,8,13}

Aspetti neuroendocrini di PMS/PMDD

L'aspetto più caratteristico della PMS/PMDD è la relazione temporale tra la comparsa dei sintomi e la fase mestruale. Essa indica il ruolo degli ormoni steroidei gonadici e dei loro metaboliti nell'influenzare i sistemi biologici che contribuiscono alla regolazione necessaria per il raggiungimento degli obiettivi riproduttivi. Le donne con PMS/PMDD non mostrano anomalie nel pattern di rilascio degli ormoni riproduttivi; sembrano invece mostrare una soglia neuroendocrina più sensibile alle variazioni cicliche di estradiolo e progesterone^{41,42} che possono dare origine ai sintomi catameniali e all'esacerbazione dei disturbi comportamentali durante le transizioni riproduttive.^{43,44} I dati sugli altri ormoni circolanti (prolattina, testosterone, cortisolo, DHEA-S, e tiroxina) sono discordanti e non aiutano a separare le donne con PMS/PMDD dai controlli sani. Essi, però, potrebbero essere rilevanti per alcuni sintomi somatici specifici, come la mastodinia ciclica o la ritenzione

idrica.¹³ Molti fattori genetici ed epigenetici influenzano la soglia neuroendocrina dei sintomi premenstruali in accordo con il modello biopsicosociale. La severità dei sintomi comportamentali ed il distress che da essi ne deriva dovrebbero nel loro insieme guidare il giudizio clinico.^{8,13} La soglia neuroendocrina valutata dai medici può, però, essere diversa da quella percepita dalle pazienti e questo spiega la variabilità epidemiologica dei sintomi di PMS/PMDD.²³ Se la soglia per la diagnosi è troppo alta, sintomi premenstruali clinicamente rilevanti possono essere sotto-stimati e PMS/PMDD rimanere non trattato. Se invece è troppo bassa, le variazioni para-fisiologiche nel benessere correlato al ciclo mestruale possono rimanere sottotrattate (**Figura 2**). Il Sistema nervoso centrale (SNC) è uno dei principali bersagli degli ormoni riproduttivi, ma è fonte esso stesso di neurosteroidi, metaboliti attivi degli steroidi sessuali, coinvolti mediante meccanismi genomici e non-genomici in un'ampia gamma di funzioni del SNC⁴⁵⁻⁴⁷, la cui descrizione va al di là dello scopo del presente articolo. Qui riportiamo i concetti chiave rilevanti nell'attuale comprensione della patofisiologia e del potenziale trattamento di PMS/PMDD.

Estrogeni e Progesterone

Le transizioni ormonali sono associate ai disordini dell'umore durante la vita riproduttiva, mentre le giovani donne in epoca pre-menarcale e le donne in post-menopausa non risentono della PMS/PMDD, stante l'assenza delle fluttuazioni degli steroidi gonadici. Lo stesso è vero anche quando i livelli degli steroidi gonadici sono alti e piuttosto stabili, come accade in gravidanza.⁴⁸ Inoltre, i sintomi premenstruali non

compaiono durante i cicli anovulatori e scompaiono nelle donne in menopausa chirurgica o farmacologica.⁹ Numerosi meccanismi, che includono i polimorfismi dei recettori degli estrogeni, possono spiegare la vulnerabilità ai disordini dell'umore della vita riproduttiva.⁴⁹ Fluttuazioni degli steroidi gonadici, in particolare del progesterone prodotto dal corpo luteo, sono i fattori chiave per PMS/PMDD⁴¹, dal momento che la sintomatologia è sincrona con la fase post-ovulatoria e la ricorrenza della stessa si verifica in corso di menopausa "chimica" indotta dalla terapia con analogo del GnRH nel momento in cui si somministra il progesterone che torna a mimare la ciclicità ormonale azzerata.⁵⁰ Molte donne soffrono dei sintomi premenstruali immediatamente dopo l'ovulazione e nella fase luteale precoce, mentre altre riportano un'esacerbazione soltanto in alcuni giorni antecedenti la mestruazione, indipendentemente dalle fluttuazioni del progesterone.⁹ Per questo motivo, è stato indagato il rapporto progesterone/estrogeni, dato che gli estrogeni possono esercitare un effetto antidepressivo e donne con PMS/PMDD e donne sane hanno simili concentrazioni di progesterone circolante.^{42,52} Un recente studio prospettico ha valutato i livelli di progesterone ed estrogeni nella fase luteale precoce e tardiva in donne con PMDD valutando l'associazione tra questi valori e la severità dei sintomi.⁵³ Nelle donne con PMDD, il livello di estrogeni era inferiore rispetto al gruppo di controllo durante la fase luteale precoce e mostrava una significativa interazione con il progesterone, suggerendo che i bassi livelli di estrogeni possono moderare la severità dei sintomi di PMDD in seguito all'esposizione al progesterone.⁵³ D'altro canto, la somministrazione di estradiolo può provocare disturbi

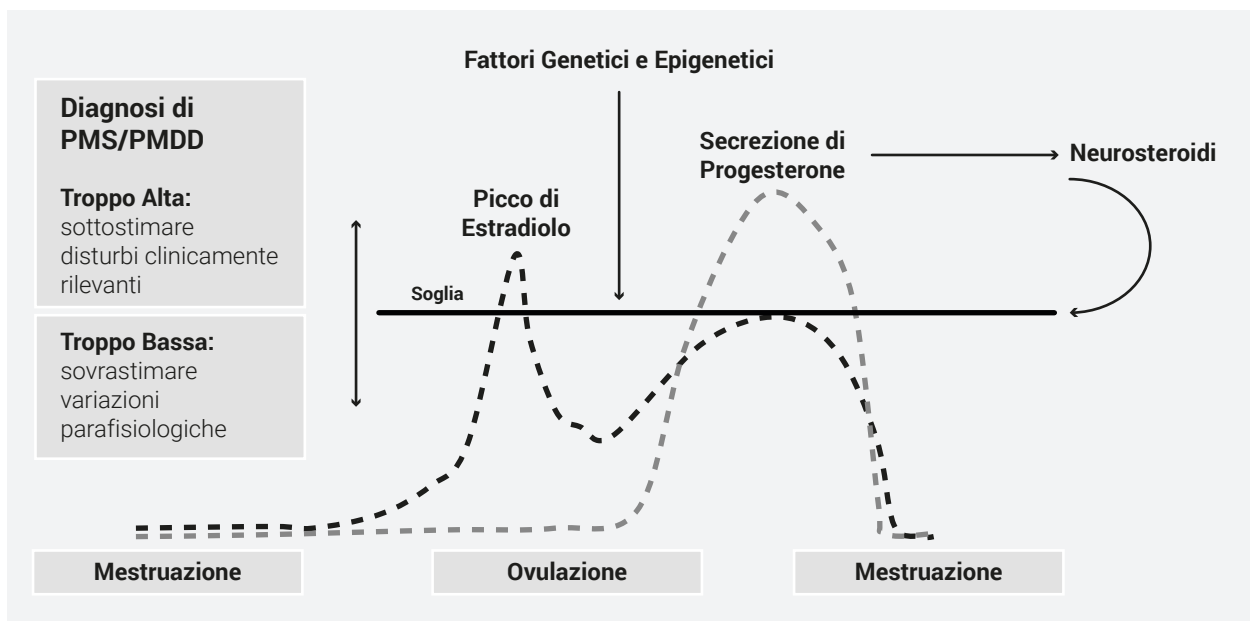


Figura 2. Soglia neuroendocrina e diagnosi di PMS/PMDD.

simil-PMS, analogamente alla somministrazione di progesterone da solo o combinato con gli estrogeni.^{50,54} Inoltre, i sintomi simil-PMS spesso persistono nonostante l'anovulazione indotta dai COC, suggerendo che sia la dose degli estrogeni che il tipo di progestinico possano essere rilevanti per la genesi dei sintomi del tono dell'umore nelle donne suscettibili.⁵⁵ Infine, donne in post-menopausa che ricevono una terapia ormonale sostitutiva (TOS) possono riportare sintomi simil-PMS, nonostante i livelli stabili di estradiolo e progesterone nel sangue e l'assenza di ovulazione.⁵⁶ È interessante notare come la somministrazione di mifepristone, un antagonista del recettore del progesterone, non è in grado di ridurre i sintomi fisici, emotivi e/o le manifestazioni comportamentali tipiche della PMS, né di modificarne la periodicità.^{57,58} Più recentemente, l'ulipristal acetato (UPA), un SPRM di seconda generazione utilizzato come contraccettivo d'emergenza e nella terapia dei fibromi uterini⁵⁹, è stato testato come possibile opzione terapeutica per migliorare i sintomi delle donne con PMDD. La prima dimostrazione di fattibilità si è osservata in un trial controllato randomizzato con UPA a basso dosaggio (5 mg/die) che ha mostrato un miglioramento dei sintomi emotivi e comportamentali di PMDD.⁶⁰ È stato interessante notare, attraverso studi di *neuroimaging*, come nelle donne con PMDD sussista una specifica sensibilità agli steroidi gonadici, confermata anche a livello cellulare^{61,62}, che appare regolata dall'UPA in risposta a stimoli comportamentali.⁶³ Non è ancora chiaro, però, se UPA dimostra un effetto positivo su PMDD bloccando i segnali mediati dai recettori del progesterone o prevenendo l'ovulazione e dunque mantenendo livelli ormonali più stabili. Al momento, la terapia più comune prescritta per la gestione dei sintomi sia fisici che affettivi della PMS è rappresentata dai COC, con il rationale di inibire l'ovulazione.¹³ La castrazione farmacologica reversibile con agonisti del GnRH si è mostrata un metodo efficace per il trattamento della PMS/PMDD, sia per i sintomi fisici che psicologici.⁶⁴ Tuttavia, l'aggiunta di una terapia combinata di estrogeni e progestinico per minimizzare gli effetti negativi dell'esposizione nel tempo a bassi livelli di estrogeni circolanti nelle donne in età fertile, può ripristinare sintomi di PMDD in particolare in donne che sono intolleranti ai progestinici.⁶⁵

Allopregnanolone e il Sistema GABAergico

Il progesterone gioca un ruolo cruciale nell'ambito del SNC grazie al suo metabolita allopregnanolone. Gli enzimi 5 α -reduttasi e 3 α -idrossisteroidodeidrogenasi formano questo steroide neuroattivo, che è un potente modulatore positivo del recettore dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). L'allopregnanolone ha, pertanto, l'abilità di aumenta-

re l'inibizione sinaptica ed extra-sinaptica corticale. L'allopregnanolone si lega ad un sito allosterico del recettore GABA-A ed aumenta la sua sensibilità. Essendo un neurotrasmettitore inibitorio, il GABA è un importante regolatore di stress, ansia, vigilanza e soglia convulsiva.^{47,66,67} L'allopregnanolone aumenta dopo l'ovulazione ed è secreto a livello circolante sia dal tessuto ovarico che surrenalico. La sua insufficienza costituisce una potenziale spiegazione per i comportamenti e gli stati emotivi premenstruali, ma non tutti gli studi hanno mostrato una minore concentrazione dei metaboliti del progesterone nelle donne con PMS rispetto ai controlli, sia in condizioni basali che sotto stimolo.⁶⁸⁻⁷¹ In aggiunta, la durata dell'esposizione all'allopregnanolone potrebbe giocare un ruolo critico. Nelle pseudogravidanze ottenute nel modello murino, la repentina caduta dei livelli di allopregnanolone esita in una reazione simil-ansiosa.⁷² Studi sugli effetti sull'umore della terapia orale con progesterone hanno mostrato una relazione bimodale a forma di U invertita tra la severità dei sintomi del tono dell'umore ed i livelli di allopregnanolone. Per esempio, donne in post-menopausa trattate con diversi dosaggi di progesterone orale hanno mostrato il punteggio più elevato di umore negativo quando i livelli di allopregnanolone era uguali ai livelli fisiologici della fase luteale; d'altro canto, il deterioramento emotivo era meno evidente per livelli più bassi o più alti di allopregnanolone.⁷³

Un recente studio randomizzato controllato ha dimostrato che la dutasteride, un inibitore della 5 α -reduttasi, bloccando la conversione del progesterone in allopregnanolone, riduce significativamente i sintomi (e., irritabilità, ansia, tristezza, *craving* e gonfiore) in donne con PMDD, senza esercitare alcun effetto nei controlli sani.⁷⁴ Possibile che l'allopregnanolone a concentrazioni elevate possa causare una sedazione attivando i recettori GABA, ma comportare anche reazioni paradosse con umore alterato in donne suscettibili.⁷⁵ I COC esercitano effetti neurobiologici, inclusa un'alterazione dell'azione dell'allopregnanolone che è per lo più una caratteristica di una specifica classe di progestinici che mostra alcune proprietà androgeniche.⁷⁶ In donne sane senza sottostanti disordini dell'umore o stati d'ansia, non si assiste però al cambiamento del tono dell'umore, sia pure in presenza di una riduzione dei livelli circolanti di allopregnanolone.⁷⁷ È importante ricordare che una pillola a basso dosaggio di etinil-estradiolo contenente il progestinico anti-androgenico drospirenone, che ha anche attività anti-mineralcorticoida oltre a quella antiandrogenica, può aiutare nel trattamento dei sintomi premenstruali.⁷⁸ Questo si verifica nonostante la riduzione degli steroidi ansiolitici, come il pregnanolone.⁷⁹ L'effetto che i COC hanno sull'umore è molto variabile e dipende non soltanto dalle caratteristiche biochimiche degli steroidi esogeni, ma anche dal tipo e dalla severità dei sin-

tomi. È indubbio che nelle donne con storia di disturbi dell'umore o PMDD si verifichi una scarsa risposta in generale.^{80,81} Sono stati proposti regimi ormonali che riducono l'intervallo libero degli estrogeni o che sopprimono le mestruazioni come migliori alternative per stabilizzare lo stato ormonale^{82,83}, ma studi più accurati sono necessari per selezionare appropriatamente le donne candidabili nella pratica clinica. Considerando la plasticità dei recettori GABA-A durante il ciclo ovarico (ossia i cambiamenti nella composizione delle subunità e nelle proprietà farmacologiche) nei modelli animali⁸⁴, risposte anormali dell'allopregnanolone possono essere prevenute bloccando la sua azione sul recettore GABA-A. È certo che l'effetto dell'allopregnanolone può essere antagonizzato dal suo isomero endogeno, l'iso-allopregnanolone (Sepranolone, UC1010), un antagonista del recettore GABA-A.⁸⁵ In uno studio randomizzato in doppio cieco che ha utilizzato il sepranolone nel PMDD, la somministrazione sottocutanea di 10 mg ogni 48 ore nei 14 giorni antecedenti la fase mestruale ha ridotto significativamente i sintomi, l'invalidità e il distress personale. Il farmaco è stato ben tollerato e nessun problema di sicurezza è emerso, anche sul versante del ritmo del ciclo mestruale.⁸⁶

Sistema Oppioide

Dati preliminari indicano una transitoria caduta premenstruale delle beta-endorfine plasmatiche nelle pazienti con PMS.⁸⁷ ed una ridotta soglia, sia nel riflesso RIII (Tr) che nella soglia psicofisica del dolore (Tp), durante la fase luteale, specialmente in donne che riportano punteggi più alti di PMS.⁸⁸ Una riduzione del tono oppioide centrale nella fase luteale media dimostra una difficoltà di adattamento nelle donne con PMS che mostrano anche alterazioni transitorie dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.^{89,90} In aggiunta, la riduzione degli oppioidi inibitori è responsabile dell'aumento della frequenza e della riduzione dell'ampiezza nella pulsazione ritmica dell'LH e della conseguente modalità di rilascio del progesterone nelle pazienti con PMS, supportando la nozione che la PMS è un disturbo neuroendocrino.⁹¹

Sistema Serotoninergico

Donne con PMS/PMDD hanno mostrato una disregolazione serotoninergica con trasmissione atipica, minore densità dei recettori di trasporto, ridotti livelli plasmatici di serotonina nella fase luteale e aumentata responsività alla serotonina nella fase follicolare piuttosto che in quella luteale.⁹² Gli steroidi gonadici modulano significativamente il sistema serotoninergico a più livelli del SNC, influenzando l'umore ed il comportamento.⁹³ Gli estrogeni aumentano la degradazione degli enzimi MAO coinvolti nel

catabolismo della serotonina, con conseguente maggiore disponibilità della serotonina stessa nel SNC, mentre il progesterone potenzia l'attività dei MAO che a loro volta riducono la serotonina.⁹⁴ Inoltre, un dato di estremo interesse consiste nell'aumentata reattività dell'amigdala durante la fase luteale nelle pazienti con PMDD.⁵² Le vie serotoninergiche hanno una forte influenza su questa area del cervello che processa emozioni come aggressività ed ansia grazie anche alla modulazione degli steroidi gonadici.⁹ Molto interessante anche il dato dell'interazione tra sistema serotoninergico e sistema GABAergico fortemente modulata dall'attivazione dell'enzima 3alfa-idrossisteroide-deidrogenasi coinvolto nella produzione dell'allopregnanolone.⁹⁵ Stante il ruolo decisivo della serotonina nella modulazione dell'umore e del comportamento, gli inibitori del *re-uptake* della serotonina (SSRIs), come per esempio fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram e citalopram, sono efficaci nel ridurre i sintomi di PMS/PMDD, sia se vengono assunti soltanto nella fase luteale, sia se assunti cronicamente. Tuttavia, gli effetti collaterali degli SSRI possono compromettere l'aderenza al trattamento.⁹⁶ Anche gli inibitori del *re-uptake* della serotonina e della noradrenalina SNRIs (per esempio, venlafaxina) hanno mostrato efficacia nel trattamento di PMS/PMDD, mentre gli antidepressivi che agiscono principalmente a livello del sistema noradrenergico o dopaminergico non migliorano significativamente i sintomi di PMS/PMDD.⁹⁷ Al momento, gli SSRI costituiscono la prima linea di trattamento per le forme severe di PMS/PMDD ed il loro uso, da solo o in combinazione con terapia cognitivo-comportamentale, ha raggiunto un buon grado di consenso.^{8,13}

Altri scenari in tema di neuroinfiammazione

Nuovi scenari nella neuroendocrinologia intravedono una correlazione tra i processi infiammatori ed i disturbi psichiatrici e somatici, coinvolgendo anche alcuni aspetti della PMS/PMDD.⁹⁸ L'estradiolo ed il progesterone hanno proprietà antinfiammatorie ed antiossidanti, e la caduta della loro concentrazione nella fase luteale tardiva porta ad un aumento dello stress ossidativo a livello endometriale ed alla sintesi di molecole pro-infiammatorie quali prostaglandine, citochine, chemochine e metalloproteasi della matrice endometriale.⁹⁹ Specifiche chemochine predicono sintomi di PMS, sottolineando una possibile correlazione tra utero e funzione cerebrale tramite l'asse utero-chemochine-encefalo.¹⁰⁰ In aggiunta, alcuni studi hanno mostrato aumentati livelli di fattori pro-infiammatori in donne con PMS¹⁰¹ ed una correlazione positiva tra la proteina C reattiva (PCR) e la severità dei sintomi della PMS, specialmente legati all'umore, al

comportamento ed al dolore.¹⁰² Servono però un maggior numero di studi per validare il ruolo dell'infiammazione, dello stress ossidativo e dei sistemi antiossidanti nella fisiopatologia della PMS.¹⁰³ Interessante notare come i livelli circolanti del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), un regolatore della neurogenesi in risposta agli steroidi gonadici, siano ridotti in donne con PMS.¹⁰⁴ Altre interessanti prospettive puntano alla neuroinfiammazione correlata al sistema GABAergico come fattore eziologico della PMS/PMDD¹⁰⁵, oltre alla potenziale influenza dell'asse encefalo-intestino nella modulazione della severità dei sintomi premenstruali, conseguente ai cambiamenti del microbiota intestinale in dipendenza dal progesterone.¹⁰⁶

Iter Diagnostico

Il primo passo nella gestione di PMS/PMDD è stabilire una diagnosi rigorosa, dal momento che non esistono analisi di laboratorio o segni clinici obbiettivi e il sospetto diagnostico si basa su di una sintomatologia auto-riferita che deve essere monitorizzata nel tempo, almeno per due mesi prospetticamente. Recentemente, il gruppo di studio di endocrinologia ginecologica della Società Italiana di Ostetrica e Ginecologia (SIGO) ha riassunto le modalità più opportune per inquadrare i sintomi di PMS/PMDD¹⁰⁷ nella pratica quotidiana del ginecologo suggerendo gli elementi anamnestici

base (**Tabella 1**) per cercare di identificare le pazienti a maggior rischio psichiatrico e di proporre un percorso terapeutico individualizzato sulla base della tipologia e della severità dei sintomi. La diagnosi deve basarsi sui criteri della Figura 1 e può essere formulata mediante l'utilizzo del PSST²⁰, un questionario retrospettivo di screening che comprende 19 elementi che consentono alla paziente di dare un valore alla severità dei sintomi (**Tabella 2**).

Lo strumento più affidabile per la valutazione dei sintomi in modo prospettico è l'utilizzo di un diario in cui la paziente riporta la propria sintomatologia in termini di modalità di insorgenza, durata e severità dei sintomi in relazione alle diverse fasi del ciclo mestruale, per un periodo che comprenda almeno due cicli mestruali. I questionari diagnostici di uso corrente nella pratica clinica prevedono l'attribuzione di un punteggio ai diversi sintomi e comprendono una serie di diari possibili. Il COPE²¹ include 22 sintomi raggruppati in 4 categorie: sintomi reattivi dell'umore, sintomi del sistema autonomo/cognitivo, sintomi del sistema appetitivo, sintomi correlati alla ritenzione idrica.

Anche una scala visuo-analogica (VAS) dei principali sintomi riportati dal DSM-5 (sbalzi d'umore, irritabilità, ansia e depressione) che consiste in una linea verticale di 100 mm etichettata 0 = "nessun sintomo" all'estremità sinistra e 100 = "grave" all'estremità destra può essere utile a quantificare l'entità dei disturbi.

Attualmente, nessun diario mestruale è stato universalmente accettato come scala prospettica ideale.

Tabella 1. Elementi Anamnestici Base per la diagnosi di PMS/PMDD.

Storia mestruale e riproduttiva (frequenza, durata, dolore, regolarità, amenorrea, ultima mestruazione, gravidanze, allattamento)
Storia di PMS/PMDD (età di insorgenza, caratteristiche, <i>timing</i> , intensità, assenza o presenza dopo le mestruazioni, intervallo libero da sintomi durante la fase follicolare)
Interferenza con l'attività lavorativa, scolastica, sociale, familiare (almeno 3-5 giorni), livello di distress
Problema latente (psicologico, fisico, medico) che peggiora prima dell'inizio delle mestruazioni
Condizioni mediche coesistenti possono mimare sintomi premenstruali o peggiorare in fase luteale (mastodinia, dolore pelvico cronico, patologie reumatologiche/autoimmuni/allergiche, tireopatie, sindrome dell'intestino irritabile, cistite interstiziale, dismenorrea secondaria, endometriosi, vulvodinia)
Ideazione suicidaria
Uso di alcool o di stupefacenti
Violenze domestiche, traumi
Tolleranza di terapie ormonali pregresse o in corso
Atteggiamento positivo nei confronti di metodi contraccettivi di barriera
Atteggiamento nei confronti di trattamenti per SPM/DDFP
Precedenti trattamenti per SPM/DDFP (efficacia, effetti collaterali)
Aderenza ai trattamenti farmacologici

Tabella 2. Questionario di Screening dei sintomi premestruali (PSST).

Ha riscontrato uno o più dei seguenti sintomi con insorgenza prima del ciclo mestruale e remissione entro qualche giorno dall'inizio del ciclo? Si prega di contrassegnare con una X la casella appropriata.

Sintomo	Non presente	Lieve	Moderato	Severo
1. Rabbia / irritabilità				
2. Ansia / tensione				
3. Sensibilità / ipersensibilità al rifiuto				
4. Umore depresso				
5. Ridotto interesse per le attività lavorative				
6. Ridotto interesse per le attività domestiche				
7. Ridotto interesse per le attività sociali				
8. Difficoltà di concentrazione				
9. Fatica / mancanza di energia				
10. Grande appetito / voglia di cibo				
11. Insonnia				
12. Ipersonnia (necessità di più ore di sonno)				
13. Sentirsi sopraffatte o fuori controllo				
14. Sintomi fisici: dolorabilità mammaria, mal di testa, dolori articolari / muscolari, gonfiore, aumento di peso				
Tali sintomi hanno interferito con/nei:				
A. Efficienza o produttività lavorativa				
B. Rapporti con i colleghi				
C. Rapporti con la famiglia				
D. Attività quotidiana				
E. Responsabilità domestiche				

Dopo il completamento del diario mestruale¹³, le donne possono mostrare:

- 1) sintomi che sono iniziati nella fase premestruale e sono andati in remissione all'inizio delle mestruazioni o poco dopo (PMS o PMDD);
- 2) sintomi che peggiorano durante la fase premestruale (peggioramento premestruale di un'altra condizione);
- 3) sintomi continui o sporadici non correlati a una fase del ciclo mestruale (né PMS, né PMDD).

Spesso, i sintomi caratterizzanti la PMDD (nervosismo, depressione, ansia e umore labile) sono gli stessi di quelli riscontrati da donne con altri disturbi psichiatrici ed è, dunque, indispensabile escludere un altro disturbo psichiatrico preesistente.^{13,16,17} Il fattore chiave nel formulare la diagnosi è l'associazione temporale dei sintomi con il ciclo mestruale. Alcune diagnosi differenziali includono:

1. Disturbo depressivo maggiore: i sintomi della depressione comprendono umore basso, anedonia, alterazioni dell'appetito, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione e pensieri suicidari. Circa la metà dei casi di PMS/PMDD può avere una diagnosi coesistente di depressione. Una diagnosi di PMS/PMDD può precedere una

diagnosi di depressione o può essere che i due disturbi coesistano. I criteri per la diagnosi di questi disturbi sono diversi, ma non esclusivi.

2. Disturbo d'ansia generalizzato: i sintomi dell'ansia comprendono palpitazioni e sentimenti di paura. I fattori scatenanti gli attacchi di ansia possono essere identificati se la paziente dimostra un atteggiamento di evitamento degli stessi. L'ansia cronica o situazionale non varia con il ciclo mestruale. Disturbo d'ansia generalizzato e PMDD possono coesistere. I criteri sono diversi, ma non esclusivi.

Management terapeutico

Sulla base di quanto riassunto dal gruppo di studio di endocrinologia ginecologica della Società Italiana di Ostetrica e Ginecologia (SIGO) le opzioni terapeutiche della PMS/PMDD comprendono: terapie dello stile di vita e terapie non farmacologiche, agenti psicotropi, terapie ormonali e sintomatiche come i diuretici (**Tabella 3**) fino alla terapia chirurgica (annessiectomia) nei casi più difficili di PMDD in donne che hanno

Tabella 3. Trattamenti per la gestione terapeutica di PMS/PMDD.

	Principio attivo	Posologia	Schema di terapia
Micronutrienti	Calcio Vitamina B6 Magnesio	1000-1200 mg/die 50-100 mg 200-500 mg/die	Giornaliero Giornaliero Giornaliero/in fase luteale
Fitoterapie	Agnocasto Iperico Zafferano Ginkgo biloba	20 mg/die 900 mg/die 30 mg/die 120-160/die	Giornaliero Giornaliero Giornaliero In fase luteale
Psicofarmaci	Sertralina Fluoxetina Escitalopram Paroxetina Citalopram	50-150 mg/die 10-20 mg/die 10-20 mg/die 12.5-25 mg/die 10-30 mg/die	Variabile (giornaliero, intermittente, semi-intermittente o sintomo-dipendente)
Inibitori dell'ovulazione	Contraccettivi ormonali combinati (CHC) GnRH-analoghi	l scelta: EE + drospirenone 3.75 mg/mese	In continua o con 4 gg di pausa Continuo (3-6 mesi)
Diuretici	Spironolattone	100 mg/die	In fase luteale

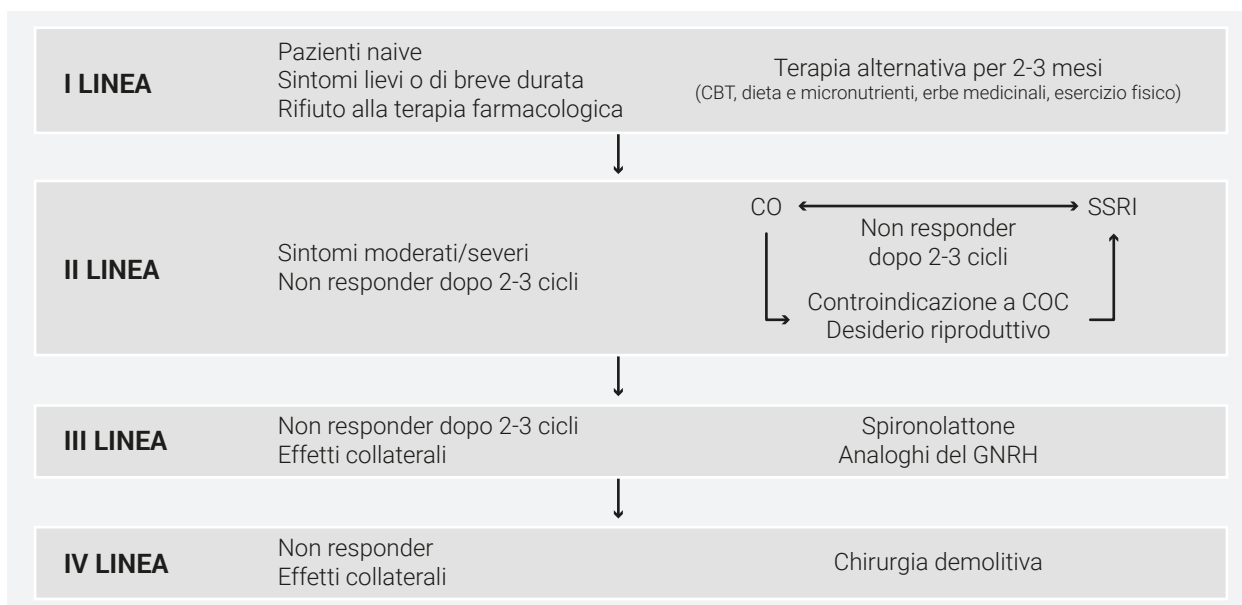


Figura 3. Algoritmo per la gestione terapeutica di PMS/PMDD.

completato il progetto riproduttivo (**Figura 3**). Sarebbe auspicabile che le pazienti con PMS/PMDD potessero seguire anche terapie di supporto, per esempio terapie psico-comportamentali.^{13,107,108}

Terapie dello stile di vita e non farmacologiche

- Dieta: durante la fase luteale, la riduzione dell'assunzione di alcool, caffeina e zuccheri semplici a favore dei carboidrati complessi sembrerebbe incrementare il rilascio di serotonina e quindi avere effetti benefici in particolar modo sui sintomi affettivi e comportamentali;
- Esercizio fisico: in qualità di stabilizzatore dell'umore, può

determinare un miglioramento dei sintomi sia somatici che affettivi, anche se non vi sono sufficienti evidenze a riguardo;

- Micronutrienti: vitamina B6 (utile al dosaggio di 100 mg/die; dosi superiori a 200 mg/die possono provocare episodi di neuropatia periferica), calcio (influenza la neuro-modulazione e quindi risulta utile nel trattamento di PMS alla dose di 1000-1200 mg/die), magnesio ad elevata biodisponibilità (citrato, pidolato, bisglicinato). Alcuni studi ne evidenziano l'efficacia se somministrato durante la fase premenstruale, ossia dal 15° giorno del ciclo mestruale fino all'inizio del flusso successivo, ma può essere assunto anche giornalmente;
- Erbe medicinali: le maggiori evidenze sono disponibili per agnocasto sulla mastodinia e l'adattamento allo stress

(alla dose di 20-40 mg/die; agisce legandosi ai recettori D2 della dopamina, a quelli degli oppioidi e ai recettori β degli estrogeni), ginkgo biloba (utile nel trattamento di diversi disturbi mentali, ha la capacità di migliorare la memoria, grazie alle sue proprietà antiossidanti; è stata dimostrata la sua efficacia se utilizzato durante la fase luteale); iperico (attraverso azione modulatrice sulla sintesi dei neurotrasmettitori; sintomi comuni quali gonfiore, desiderio di cibo, cefalea e faticabilità sono significativamente ridotti con utilizzo di compresse giornaliere da 900 mg); zafferano alla dose di 30 mg/die che agisce modulando l'azione dei neurotrasmettitori e lo stress ossidativo; altre sostanze di medicina complementare e alternativa sono ampiamente utilizzate, ma al momento mancano delle solide evidenze.

- **Terapie cognitivo-comportamentali (CBT):** sono dei trattamenti psicosociali applicati ai disturbi dell'umore durante i quali la paziente identifica i propri pensieri negativi ed i comportamenti disadattivi. Con una guida professionale, i pazienti sviluppano quindi strategie adattative (*coping*) per affrontare i modelli di comportamento non sani. Si è rivelata particolarmente utile per affrontare i disagi somatici e affettivi associati alla PMS/PMDD aiutando le donne a gestire i sintomi emotivi.

Si raccomanda un periodo di trattamento di almeno 3 mesi.

Agenti psicotropi

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRIs) rappresentano i farmaci psicotropici di prima scelta, con effetti che coinvolgono l'allopregnanolone ed il sistema GABAergico.

Vi sono quattro principali strategie di trattamento con SSRIs:

- **Continua:** si è dimostrata più efficace nel ridurre i sintomi depressivi e somatici ed andrebbe consigliata alle pazienti che presentano sintomatologia (anche se subclinica) durante la fase follicolare e alle donne con cicli mestruali irregolari, quindi incapaci di identificare l'inizio della fase luteale. È utile, inoltre, per le pazienti che hanno difficoltà nel ricordare di assumere ciclicamente il medicinale o che mostrano effetti collaterali a seguito dell'inizio e della successiva sospensione di assunzione degli SSRI.
- **Intermittente:** somministrazione soltanto durante la fase luteale (inizio: 14 giorni prima dell'atteso flusso mestruale; fine: al primo giorno di flusso mestruale), utile per le donne con cicli mestruali regolari che vogliono limitare gli effetti collaterali a lungo termine, in particolar modo le potenziali disfunzioni sessuali.
- **Semi-intermittente:** prevede un'assunzione quotidiana di

SSRI a basso dosaggio, con incremento della dose nel corso della fase luteale.

- **Sintomo-correlata:** prevede l'inizio del trattamento in concomitanza alla comparsa dei sintomi, fino all'inizio del flusso mestruale; questa strategia consente alle donne di adattare il regime terapeutico in base alle proprie esigenze.

Tutti i principi attivi dei SSRIs possono essere somministrati con diversi dosaggi: indipendentemente dalla modalità di assunzione, è stata dimostrata l'efficacia dei bassi dosaggi, soprattutto in fase iniziale; se la risposta risulta insufficiente dopo il primo ciclo di trattamento, dovrebbe essere incrementato il dosaggio al ciclo successivo oppure andrebbe cambiata la tipologia di farmaco. Gli effetti benefici possono essere attesi già dopo le prime 48 ore di trattamento, con un tasso di risposta variabile tra il 50 e il 90%. Effetti collaterali come nausea, insonnia, cefalea, affaticabilità, diarrea e vertigini sono comuni all'inizio della terapia con SSRIs (incidenza del 15%), ma usualmente si riducono dopo i primi giorni di trattamento. Al contrario, disfunzioni sessuali come calo della libido o orgasmo ritardato possono persistere (incidenza 9-30%), ma generalmente tendono a scomparire rapidamente dopo la sospensione degli SSRIs. Talvolta, dopo la prima settimana di trattamento, può verificarsi un aumento dell'ansia. A causa del rischio di recidiva, la sospensione della somministrazione continua deve essere graduale e può essere preceduta dallo "switch" ad un regime differente (intermittente). La combinazione di SSRIs con altri farmaci (es. associazione di più antidepressivi) non è stata studiata sistematicamente per il trattamento del PMDD. Le donne desiderose di gravidanza dovrebbero ricevere un *counseling* specifico sui seguenti aspetti: sospensione delle terapie all'inizio della gravidanza dal momento che i sintomi tendono a regredire. In previsione di una gravidanza è preferibile utilizzare SSRIs compatibili (Sertralina, Citalopram), anche se gli effetti degli antidepressivi sulla gravidanza hanno mostrato risultati controversi e la maggior parte è relativamente sicura, se pure emergono delle preoccupazioni significative relative all'evidenza di un elevato rischio di parto pretermine, di difficoltà di adattamento neonatale e di malformazioni cardiache congenite (soprattutto da paroxetina).

Terapie ormonali

Il razionale di utilizzo delle terapie ormonali si basa sul fatto che in queste pazienti vi è un'alterata sensibilità alle fluttuazioni ormonali tipiche dell'età fertile. Estrogeni e progesterone sono steroidi neuroattivi che possono influenzare diret-

tamente o indirettamente le funzioni del SNC. Tali terapie comprendono:

- **Contraccettivi ormonali combinati (CHC):** agiscono attraverso la soppressione dell'ovulazione e delle fluttuazioni ormonali e dimostrano effetti benefici per i sintomi sia affettivi che somatici; di prima scelta sono le associazioni contenenti drospirenone 3mg/EE 20mcg, di seconda scelta quelle contenenti altri progestinici; la riduzione dell'intervallo libero da farmaco (da 7 a 4 giorni o in somministrazione continua/estesa) è fondamentale per l'efficacia terapeutica;
- **Estrogeni:** l'uso di estrogeni in associazione a progesterone non è supportato da evidenze di sufficiente qualità;
- **Progestinici:** non si sono dimostrati efficaci e pertanto non sono raccomandati;
- **Danazolo:** alla dose di 200 mg è stato proposto nella fase luteale per contrastare i sintomi mammari, ma nella pratica clinica è scarsamente utilizzato in quanto gravato da effetti collaterali di tipo virilizzanti, e dunque non viene più considerato;
- **Agonisti del GnRH (GnRH-A):** costituiscono l'ultima linea di trattamento delle forme più severe, richiedono l'associazione di *add-back therapy* (terapia ormonale sostitutiva, tibolone) e monitoraggio della massa ossea con densitometria ossea (DEXA) dopo 6 mesi.

Diuretici

Lo spironolattone, un antagonista del recettore dell'aldosterone, al dosaggio di 100 mg/die durante la fase luteale ha dimostrato riduzione dei sintomi sia somatici che affettivi; necessita però di monitoraggio periodico per il rischio correlato di iperkaliemia.

Trattamenti chirurgici

Ovariectomia bilaterale in donne con PMDD molto severa e non più desiderose di prole, finanche alla istero-annessiectomia bilaterale qualora siano presenti anche alterazioni rilevanti della ciclicità mestruale (menometrorragie, dolore pelvico cronico).

Algoritmo per la gestione terapeutica della PMS/PMDD

L'algoritmo per la gestione della PMD/PMDD prevede la corretta integrazione delle informazioni di carattere diagnostico

e di tutte le opzioni di trattamento (farmacologiche e non). Mentre i ginecologi sono responsabili della diagnosi clinica iniziale (anamnesi, valutazione prospettica dei sintomi) e delle cure primarie, per le forme severe e resistenti al trattamento è indicato un approccio multidisciplinare che includa nutrizionisti, psicologi e psichiatri, quest'ultimi indispensabili in presenza di DDFL o di varianti di SPM con comorbidità psichiatriche.^{13,17,107} Bisogna porre particolare attenzione al counselling nelle pazienti nel post-partum e nella transizione perimenopausale dal momento che sussiste un rischio più elevato di sviluppare depressione.¹⁶

Le strategie di trattamento variano in relazione alla intensità dei sintomi (lievi, moderati o severi), desiderio riproduttivo, efficacia, comparsa di effetti collaterali (**Figura 3**).

In caso di pazienti *naïve*, sintomatologia lieve o di breve durata, o di riluttanza all'assunzione di farmaci, la prima linea di intervento comprende un trial di 2-3 mesi con terapie come esercizio fisico, dieta (assunzione di carboidrati complessi durante la fase luteale tardiva), vitamina B6 (100 mg al giorno), calcio (1000-1200 mg al giorno), erbe medicinali (Vite agnocasto, Iperico, Zafferano, Ginkgo biloba); è, inoltre, consigliata l'associazione di un ciclo di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) che viene di solito effettuato in 12 sedute.

In caso di pazienti con sintomi moderati/severi o con persistenza di sintomi dopo 2-3 mesi di terapie di prima linea, la seconda linea di trattamento comprende in relazione al desiderio riproduttivo, alla necessità di contraccezione, ad eventuali rischi di assunzione di molecole ormonali (per esempio TVP):

- terapia contraccettiva ormonale combinata (CHC) preferendo le associazioni con drospirenone ed un intervallo ridotto a 4 giorni o l'assunzione continua/flessibile
- SSRIs con assunzione iniziale del dosaggio più basso del range delle dosi terapeutiche; se la risposta risulta insufficiente dopo il primo ciclo di trattamento, può essere incrementato il dosaggio oppure cambiato il tipo di SSRI o lo schema di somministrazione.

Alle pazienti che iniziano la terapia con SSRIs dovrebbe essere offerto un primo appuntamento per il follow-up dopo 1 settimana di trattamento, al fine di valutare l'aumento dell'ansia; nelle donne che cercano una gravidanza, è indicato un attento counselling ed è meglio prediligere citalopram e sertralina. In pazienti non-responder o con effetti collaterali, i trattamenti successivi comprendono:

- spironolattone, con counseling specifico per l'uso di metodi contraccettivi di barriera e monitoraggio periodico del potassio sierico;
- GnRH-A 3.75 per almeno 3-6 mesi; il trattamento deve essere interrotto qualora si riscontri una riduzione signifi-

cativa della densità minerale ossea a distanza.

La chirurgia con ovariectomia bilaterale con o senza isterec-
tomia è l'ultima risorsa terapeutica e non dovrebbe essere
presa in considerazione, se non si è prima effettuato un ciclo
di trattamento con GnRH-A.

Conclusioni

La SPM è un disturbo molto comune tra le donne in età
riproduttiva che il ginecologo è spesso chiamato a dia-

gnosticare con una serie di domande mirate e l'uso di
strumenti di monitoraggio della periodicità dei sintomi in
relazione alla fase del ciclo mestruale. I sintomi sono sia
somatici che emotivi e interferiscono con le attività della
vita quotidiana. Talvolta, i disturbi della serie emotiva sono
di intensità severa e configurano il PMDD che richiede qua-
si sempre anche un approccio psichiatrico. Le strategie
terapeutiche mirano sia alla soppressione dell'asse ipota-
lamo-ipofisi-ovaio che alla modulazione dei sistemi cen-
trali di neurotrasmissione, oltre che comprendono terapie
dietetiche, nutraceutiche e comportamentali.

Bibliografia

1. Critchley, H.O.; Babayev, E.; Bulun, S.E.; Clark, S.; Garcia-Grau, I.; Gregersen, P.K.; Kilcoyne, A.; Kim, J.-Y.J.; Lavender, M.; Marsh, E.E.; et al. Menstruation: Science and society. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020, 223, 624–664.
2. Roeder, H.J.; Leira, E.C. Effects of the Menstrual Cycle on Neurological Disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2021, 21, 34.
3. Pinkerton, J.V.; Guico-Pabia, C.J.; Taylor, H.S. Menstrual cycle-related exacerbation of disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010, 202, 221–231.
4. Barrington, D.J.; Robinson, H.J.; Wilson, E.; Hennegan, J. Experiences of menstruation in high income countries: A systematic review, qualitative evidence synthesis and comparison to low- and middle-income countries. *PLoS ONE* 2021, 16, e0255001.
5. Matteson, K.A.; Zaluski, K.M. Menstrual Health as a Part of Preventive Health Care. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2019, 46, 441–453.
6. Tassorelli, C.; Greco, R.; Allena, M.; Terreno, E.; Nappi, R.E. Transdermal Hormonal Therapy in Perimenstrual Migraine: Why, When and How? *Curr. Pain Headache Rep.* 2012, 16, 467–473.
7. Shulman, L.P. Gynecological Management of Premenstrual Symptoms. *Curr. Pain Headache Rep.* 2010, 14, 367–375.
8. Ismaili, E.; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders; Walsh, S.; O'Brien, P.M.S.; Bäckström, T.; Brown, C.; Dennerstein, L.; Eriksson, E.; Freeman, E.W.; Ismail, K.M.K.; et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMDD): Auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch. Women's Ment. Health* 2016, 19, 953–958.
9. Yonkers, K.A.; O'Brien, P.S.; Eriksson, E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008, 371, 1200–1210.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual, 4th ed.; American College of Obstetricians and Gynecologists: Washington, DC, USA, 2014; pp. 607–613.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.; American College of Obstetricians and Gynecologists: Washington, DC, USA, 2013.
12. Hofmeister, S.; Bodden, S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am. Fam. Physician* 2016, 94, 236–240.
13. Stute, P.; Bodmer, C.; Ehlert, U.; Eltbogen, R.; Ging, A.; Streuli, I.; Von Wolff, M. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. *Gynecol. Endocrinol.* 2017, 33, 342–348.
14. Epperson, C.N.; Steiner, M.; Hartlage, S.A.; Eriksson, E.; Schmidt, P.J.; Jones, I.; Yonkers, K.A. Premenstrual Dysphoric Disorder: Evidence for a New Category for DSM-5. *Am. J. Psychiatry* 2012, 169, 465–475.
15. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2019.
16. Studd, J.; Nappi, R.E. Reproductive depression. *Gynecol. Endocrinol.* 2012, 28, 42–45.
17. Studd, J. Severe premenstrual syndrome and bipolar disorder: A tragic confusion. *Menopause Int.* 2012, 18, 82–86.
18. Slyepchenko, A.; Minuzzi, L.; Frey, B.N. Comorbid Premenstrual Dysphoric Disorder and Bipolar Disorder: A Review. *Front. Psychiatry* 2021, 12, 719241.

19. Hall, E.; Steiner, M. Psychiatric Symptoms and Disorders Associated with Reproductive Cyclicity in Women: Advances in Screening Tools. *Women's Health* 2015, 11, 399–415.
20. Steiner, M.; MacDougall, M.; Brown, E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch. Women's Ment. Health* 2003, 6, 203–209.
21. Mortola, J.F.; Girton, L.; Beck, L.; Yen, S.S. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: The calendar of premenstrual experiences. *Obstet. Gynecol.* 1990, 76, 302–307.
22. Sattar, K. Epidemiology of Premenstrual Syndrome, A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014, 8, 106–109.
23. Yonkers, K.A.; Simoni, M.K. Premenstrual disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018, 218, 68–74.
24. Pilver, C.E.; Kasl, S.; Desai, R.; Levy, B.R. Health advantage for black women: Patterns in pre-menstrual dysphoric disorder. *Psychol. Med.* 2011, 41, 1741–1750.
25. Rapkin, A.J.; Winer, S.A. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev. Pharm. Outcomes Res.* 2009, 9, 157–170.
26. Gao, M.; Gao, D.; Sun, H.; Cheng, X.; An, L.; Qiao, M. Trends in Research Related to Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder From 1945 to 2018: A Bibliometric Analysis. *Front. Public Health* 2021, 9, 596128.
27. Potter, J.; Bouyer, J.; Trussell, J.; Moreau, C. Premenstrual Syndrome Prevalence and Fluctuation over Time: Results from a French Population-Based Survey. *J. Women's Health* 2009, 18, 31–39.
28. Sander, B.; Gordon, J.L. Premenstrual Mood Symptoms in the Perimenopause. *Curr. Psychiatry Rep.* 2021, 23, 73.
29. de Wit, A.E.; de Vries, Y.A.; de Boer, M.K.; Scheper, C.; Fokkema, A.; Janssen, C.A.; Giltay, E.J.; Schoevers, R.A. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: Pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021, 225, 624–633.
30. Choi, S.H.; Hamidovic, A. Association Between Smoking and Premenstrual Syndrome: A Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* 2020, 11, 575526.
31. Bertone-Johnson, E.R.; Hankinson, S.E.; Willett, W.C.; Johnson, S.R.; Manson, J.E. Adiposity and the Development of Premenstrual Syndrome. *J. Women's Health* 2010, 19, 1955–1962.
32. Fernández, M.D.M.; Saulyte, J.; Inskip, H.; Takkouche, B. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018, 8, e019490.
33. Pearce, E.; Jolly, K.; Jones, L.; Matthewman, G.; Zanganeh, M.; Daley, A. Exercise for premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJGP Open* 2020, 4, 25.
34. Perkonig, A.; Yonkers, K.A.; Pfister, H.; Lieb, R.; Wittchen, H.-U. Risk Factors for Premenstrual Dysphoric Disorder in a Community Sample of Young Women: The role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2004, 65, 1314–1322.
35. Pereira, D.; Pessoa, A.R.; Madeira, N.; Macedo, A.; Pereira, A.T. Association between premenstrual dysphoric disorder and perinatal depression: A systematic review. *Arch. Women's Ment. Health* 2021, 25, 61–70.
36. Osborn, E.; Brooks, J.; O'Brien, P.M.S.; Wittkowski, A. Suicidality in women with Premenstrual Dysphoric Disorder: A systematic literature review. *Arch. Women's Ment. Health* 2021, 24, 173–184.
37. Nobles, C.J.; Thomas, J.J.; Valentine, S.E.; Gerber, M.; Ba, A.S.V.; Marques, L. Association of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder with bulimia nervosa and binge-eating disorder in a nationally representative epidemiological sample. *Int. J. Eat. Disord.* 2016, 49, 641–650.
38. Nappi, R.E.; Nappi, G. Neuroendocrine aspects of migraine in women. *Gynecol. Endocrinol.* 2012, 28, 37–41.
39. Amital, D.; Herskovitz, C.; Fostick, L.; Silberman, A.; Doron, Y.; Zohar, J.; Itsekson, A.; Zolti, M.; Rubinow, A.; Amital, H. The Premenstrual Syndrome and Fibromyalgia—Similarities and Common Features. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2010, 38, 107–115.
40. Graziottin, A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2016, 21, 93–105.
41. Stahl, S.M. Estrogen Makes the Brain a Sex Organ. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 421–422.
42. Backstrom, T.; Sanders, D.; Leask, R.; Davidson, D.; Warner, P.; Bancroft, J. Mood, Sexuality, Hormones, and the Menstrual Cycle. II. Hormone Levels and Their Relationship to the Premenstrual Syndrome. *Psychosom. Med.* 1983, 45, 503–507.
43. Soares, C.N.; Zitek, B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: A continuum of vulnerability? *J. Psychiatry Neurosci.* 2008, 33, 331–343.

44. Wise, D.D.; Felker, A.; Stahl, S.M. Tailoring treatment of depression for women across the reproductive lifecycle: The importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. *CNS Spectr.* 2008, 13, 647–662.
45. Genazzani, A.; Gastaldi, M.; Bidzinska, B.; Mercuri, N.; Nappi, R.; Segre, A.; Petraglia, F. The brain as a target organ of gonadal steroids. *Psychoneuroendocrinology* 1992, 17, 385–390.
46. Bernardi, F.; Pluchino, N.; Stomati, M.; Pieri, M.; Genazzani, A.R. CNS: Sex Steroids and SERMs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003, 997, 378–388.
47. Giatti, S.; Diviccaro, S.; Serafini, M.M.; Caruso, D.; Garcia-Segura, L.M.; Viviani, B.; Melcangi, R.C. Sex differences in steroid levels and steroidogenesis in the nervous system: Physiopathological role. *Front. Neuroendocr.* 2019, 56, 100804.
48. Schweizer-Schubert, S.; Gordon, J.L.; Eisenlohr-Moul, T.A.; Meltzer-Brody, S.; Schmalenberger, K.M.; Slopian, R.; Zietlow, A.-L.; Ehlert, U.; Ditzen, B. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABAA Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions. *Front. Med.* 2021, 7, 479646.
49. McEvoy, K.; Osborne, L.; Nanavati, J.; Payne, J.L. Reproductive Affective Disorders: A Review of the Genetic Evidence for Premenstrual Dysphoric Disorder and Postpartum Depression. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017, 19, 94.
50. Schmidt, P.J.; Nieman, L.K.; Danaceau, M.A.; Adams, L.F.; Rubinow, D.R. Differential Behavioral Effects of Gonadal Steroids in Women with and in Those without Premenstrual Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 209–216.
51. Studd, J.W. A guide to the treatment of depression in women by estrogens. *Climacteric* 2011, 14, 637–642.
52. Bixo, M.; Johansson, M.; Timby, E.; Michalski, L.; Bäckström, T. Effects of GABA active steroids in the female brain with a focus on the premenstrual dysphoric disorder. *J. Neuroendocr.* 2018, 30, e12553.
53. Yen, J.-Y.; Lin, H.-C.; Liu, T.-L.; Long, C.-Y.; Ko, C.-H. Early- and Late-Luteal-Phase Estrogen and Progesterone Levels of Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 4352.
54. Bäckström, T.; Andreen, L.; Birzniece, V.; Björn, I.; Johansson, I.-M.; Nordenstam-Haghjo, M.; Nyberg, S.; Poromaa, I.S.; Wahlström, G.; Wang, M.; et al. The Role of Hormones and Hormonal Treatments in Premenstrual Syndrome. *CNS Drugs* 2003, 17, 325–342.
55. Oinonen, K.A.; Mazmanian, D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J. Affect. Disord.* 2002, 70, 229–240.
56. Schmidt, P.J.; Rubinow, D.R. Sex Hormones and Mood in the Perimenopause. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009, 1179, 70–85.
57. Chan, A.F.; Mortola, J.F.; Wood, S.H.; Yen, S.S. Persistence of premenstrual syndrome during low-dose administration of the pro-gestosterone antagonist RU 486. *Obstet. Gynecol.* 1994, 84, 1001–1005.
58. Schmidt, P.J.; Nieman, L.K.; Grover, G.N.; Muller, K.L.; Merriam, G.R.; Rubinow, D.R. Lack of Effect of Induced Menses on Symptoms in Women with Premenstrual Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 1174–1179.
59. Critchley, H.O.D.; Chodankar, R.R. 90 YEARS OF PROGESTERONE: Selective progesterone receptor modulators in gynaecological therapies. *J. Mol. Endocrinol.* 2020, 65, T15–T33.
60. Comasco, E.; Kallner, H.K.; Bixo, M.; Hirschberg, A.L.; Nyback, S.; de Grauw, H.; Epperson, C.N.; Sundström-Poromaa, I. Ulipristal Acetate for Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry* 2021, 178, 256–265.
61. Baller, E.B.; Wei, S.-M.; Kohn, P.D.; Rubinow, D.R.; Alarcón, G.; Schmidt, P.J.; Berman, K.F. Abnormalities of Dorsolateral Prefrontal Function in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder: A Multimodal Neuroimaging Study. *Am. J. Psychiatry* 2013, 170, 305–314.
62. Wei, S.-M.; Baller, E.B.; Martinez, P.E.; Goff, A.C.; Li, H.J.; Kohn, P.D.; Kippenhan, J.S.; Soldin, S.J.; Rubinow, D.R.; Goldman, D.; et al. Subgenual cingulate resting regional cerebral blood flow in premenstrual dysphoric disorder: Differential regulation by ovarian steroids and preliminary evidence for an association with expression of ESC/E(Z) complex genes. *Transl. Psychiatry* 2021, 11, 206.
63. Kaltouni, E.; Fisher, P.M.; Dubol, M.; Hustad, S.; Lanzenberger, R.; Frokjaer, V.G.; Wikström, J.; Comasco, E.; Sundström-Poromaa, I. Brain reactivity during aggressive response in women with premenstrual dysphoric disorder treated with a selective progesterone receptor modulator. *Neuropsychopharmacology* 2021, 46, 1460–1467.
64. Wyatt, K.M.; Dimmock, P.W.; O'Brien, P.S.; Ismail, K.M.; Jones, P.W. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: A meta analysis. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2004, 111, 585–593.
65. Segebladh, B.; Borgström, A.; Nyberg, S.; Bixo, M.; Sundström-Poromaa, I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric

- disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 201, 139.e1–139.e8.
66. Rupprecht, R.; Holsboer, F. Neuroactive steroids: Mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci.* 1999, 22, 410–416.
 67. Zorumski, C.F.; Paul, S.M.; Covey, D.F.; Mennerick, S. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond. *Neurobiol. Stress* 2019, 11, 100196.
 68. Rapkin, A.J.; Morgan, M.; Goldman, L.; Brann, D.W.; Simone, D.; Mahesh, V.B. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1997, 90, 709–714.
 69. Monteleone, P.; Luisi, S.; Tonetti, A.; Bernardi, F.; Genazzani, A.D.; Luisi, M.; Petraglia, F.; Genazzani, A.R. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 142, 269–273.
 70. Lombardi, I.; Luisi, S.; Quirici, B.; Monteleone, P.; Bernardi, F.; Liut, M.; Casarosa, E.; Palumbo, M.; Petraglia, F.; Genazzani, A.R. Adrenal response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in patients with premenstrual syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2004, 18, 79–87.
 71. Hantsoo, L.; Epperson, C.N. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol. Stress* 2020, 12, 100213.
 72. Smith, S.S.; Gong, Q.H.; Li, X.; Moran, M.H.; Bitran, D.; Frye, C.A.; Hsu, F.-C. Withdrawal from 3 α -OH-5 α -Pregnan-20-One Using a Pseudopregnancy Model Alters the Kinetics of Hippocampal GABAA-Gated Current and Increases the GABA-A Receptor α 4 Subunit in Association with Increased Anxiety. *J. Neurosci.* 1998, 18, 5275–5284.
 73. Andreen, L.; Sundström-Poromaa, I.; Bixo, M.; Nyberg, S.; Bäckström, T. Allopregnanolone concentration and mood—a bimodal association in postmenopausal women treated with oral progesterone. *Psychopharmacology* 2006, 187, 209–221.
 74. Martinez, P.E.; Rubinow, D.R.; Nieman, L.K.; Koziol, D.E.; Morrow, A.L.; Schiller, C.E.; Cintron, D.; Thompson, K.D.; Khine, K.K.; Schmidt, P.J. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2016, 41, 1093–1102.
 75. Andréen, L.; Nyberg, S.; Turkmen, S.; van Wingen, G.; Fernandez, G.; Bäckström, T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34, 1121–1132.
 76. Porcu, P.; Serra, M.; Concas, A. The brain as a target of hormonal contraceptives: Evidence from animal studies. *Front. Neuroendocr.* 2019, 55, 100799.
 77. Rapkin, A.J.; Morgan, M.; Sogliano, C.; Biggio, G.; Concas, A. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertil. Steril.* 2006, 85, 1371–1378.
 78. Lopez, L.M.; A Kaptein, A.; Helmerhorst, F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, 15, CD006586.
 79. Paoletti, A.M.; Lello, S.; Fratta, S.; Orrù, M.; Ranuzzi, F.; Sogliano, C.; Concas, A.; Biggio, G.; Melis, G.B. Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 μ g of ethinyl estradiol. *Fertil. Steril.* 2004, 81, 645–651.
 80. Bengtsson, H.; Lundin, C.; Danielsson, K.G.; Bixo, M.; Baumgart, J.; Marions, L.; Brynhildsen, J.; Malmberg, A.; Lindh, I.; Poromaa, I.S. Ongoing or previous mental disorders predispose to adverse mood reporting during combined oral contraceptive use. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2018, 23, 45–51.
 81. Fruzzetti, F.; Fidecicchi, T. Hormonal Contraception and Depression: Updated Evidence and Implications in Clinical Practice. *Clin. Drug Investig.* 2020, 40, 1097–1106.
 82. Rapkin, A.J.; Korotkaya, Y.; Taylor, K.C. Contraception counseling for women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Current perspectives. *Open Access J. Contracept.* 2019, 10, 27–39.
 83. Coffee, A.L.; Kuehl, T.J.; Willis, S.; Sulak, P.J. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: Comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 195, 1311–1319.
 84. Maguire, J.; Stell, B.; Rafizadeh, M.; Mody, I. Ovarian cycle-linked changes in GABAA receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat. Neurosci.* 2005, 8, 797–804.
 85. Bäckström, T.; Das, R.; Bixo, M. Positive GABA_A receptor modulating steroids and their antagonists: Implications for clinical treatments. *J. Neuroendocr.* 2021, 34, e13013.
 86. Bäckström, T.; Ekberg, K.; Hirschberg, A.L.; Bixo, M.; Epperson, C.N.; Briggs, P.; Panay, N.; O'Brien, S. A randomized,

- double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2021, 133, 105426.
87. Facchinetti, F.; Martignoni, E.; Petraglia, F.; Sanees, M.G.; Nappi, G.; Genazzani, A.R. Premenstrual fall of plasma β -endorphin in patients with premenstrual syndrome. *Fertil. Steril.* 1987, 47, 570–573.
 88. Tassorelli, C.; Sandrini, G.; Cecchini, A.P.; Nappi, R.E.; Sances, G.; Martignoni, E. Changes in Nociceptive Flexion Reflex Threshold Across the Menstrual Cycle in Healthy Women. *Psychosom. Med.* 2002, 64, 621–626.
 89. Rabin, D.S.; Schmidt, P.J.; Campbell, G.; Gold, P.W.; Jensvold, M.; Rubinow, D.R.; Chrousos, G.P. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function in Patients with the Premenstrual Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 71, 1158–1162.
 90. Facchinetti, F.; Fioroni, L.; Martignoni, E.; Sances, G.; Costa, A.; Genazzani, A.R. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosom. Med.* 1994, 56, 418–422.
 91. Facchinetti, F.; Genazzani, A.D.; Martignoni, E.; Fioroni, L.; Nappi, G.; Genazzani, A.R. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 76, 1123–1127.
 92. Halbreich, U.; Tworek, H. Altered Serotonergic Activity in Women with Dysphoric Premenstrual Syndromes. *Int. J. Psychiatry Med.* 1993, 23, 1–27.
 93. Barth, C.; Villringer, A.; Sacher, J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front. Neurosci.* 2015, 9, 37.
 94. Rapkin, A.J.; Akopians, A.L. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int.* 2012, 18, 52–59.
 95. Griffin, L.D.; Mellon, S.H. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 13512–13517.
 96. Marjoribanks, J.; Brown, J.; O'Brien, P.M.S.; Wyatt, K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 2013, CD001396.
 97. di Scalea, T.L.; Pearlstein, T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Med. Clin. N. Am.* 2019, 103, 613–628.
 98. Bertone-Johnson, E.R. Chronic Inflammation and Premenstrual Syndrome: A Missing Link Found? *J. Women's Health* 2016, 25, 857–858.
 99. Jabbour, H.N.; Kelly, R.W.; Fraser, H.M.; Critchley, H.O.D. Endocrine Regulation of Menstruation. *Endocr. Rev.* 2006, 27, 17–46.
 100. Roomruangwong, C.; Sirivichayakul, S.; Carvalho, A.F.; Maes, M. The uterine-chemokine-brain axis: Menstrual cycle-associated symptoms (MCAS) are in part mediated by CCL2, CCL5, CCL11, CXCL8 and CXCL10. *J. Affect. Disord.* 2020, 269, 85–93.
 101. Bertone-Johnson, E.R.; Ronnenberg, A.G.; Houghton, S.; Nobles, C.; Zagarins, S.E.; Takashima-Uebelhoer, B.B.; Faraj, J.L.; Whitcomb, B.W. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Hum. Reprod.* 2014, 29, 1987–1994.
 102. Gold, E.B.; Wells, C.; Rasor, M.O. The Association of Inflammation with Premenstrual Symptoms. *J. Women's Health* 2016, 25, 865–874.
 103. Granda, D.; Szmids, M.; Kaluza, J. Is Premenstrual Syndrome Associated with Inflammation, Oxidative Stress and Antioxidant Status? A Systematic Review of Case–Control and Cross-Sectional Studies. *Antioxidants* 2021, 10, 604.
 104. Cubeddu, A.; Bucci, F.; Giannini, A.; Russo, M.; Daino, D.; Russo, N.; Merlini, S.; Pluchino, N.; Valentino, V.; Casarosa, E.; et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2011, 36, 523–530.
 105. Bannister, E. There is increasing evidence to suggest that brain inflammation could play a key role in the aetiology of psychiatric illness. Could inflammation be a cause of the premenstrual syndromes PMS and PMDD? *Post Reprod. Health* 2019, 25, 157–161.
 106. Roomruangwong, C.; Carvalho, A.F.; Geffard, M.; Maes, M. The menstrual cycle may not be limited to the endometrium but also may impact gut permeability. *Acta Neuropsychiatr.* 2019, 31, 294–304.
 107. Nappi, R.; De Franciscis, P.; Guida, M. Sindrome premenstruale. Gruppo di lavoro GISS – Endocrinologia Ginecologica, in corso di pubblicazione su <https://www.sigo.it>.
 108. Tiranini, L.; Nappi, R.E. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Fac Rev.* 2022, 11, 11.

© 2023 Clinical Practice
Registrazione del Tribunale di Milano n. 60 del 17.02.2019
BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO Anno V | n. 04 | 2023

Editore

Clinical Network Srl
Via Gallarate, 106
20151 Milano
Tel. +39 02 3669 2890
redazione@clinicalnetwork.it

Responsabile di redazione

Mauro Pignataro

Segreteria di redazione

Marta Agostani

Redazione

Gioia Lenzi

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)
ISSN 2785-3047 (Printed)