

**“NON VOGLIO
CHE LE MESTRUAZIONI
MI ROVININO LA VITA”**

Milano, 16 Settembre 2011

Alessandra Graziottin, MD

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H.San Raffaele Resnati, Milano

www.alessandragraziottin.it

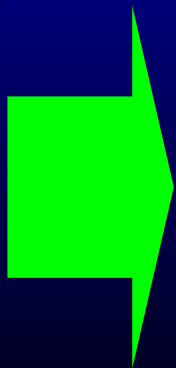
Per approfondire

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.it

Obiettivi della presentazione

- Vissuto mestruale oggi
- FMA: cause e principali comorbidità
- L'impatto sulla qualità di vita
- I costi
- Quali soluzioni



**È possibile far vivere meglio
le nostre adolescenti?**

Domanda 1

Qual è il vissuto
mestruale oggi?

Il vissuto mestruale oggi

Certezza di femminilità

Segno di salute e fertilità

“Seccatura”

Causa di sintomi invalidanti e dolore

“Maledizione”

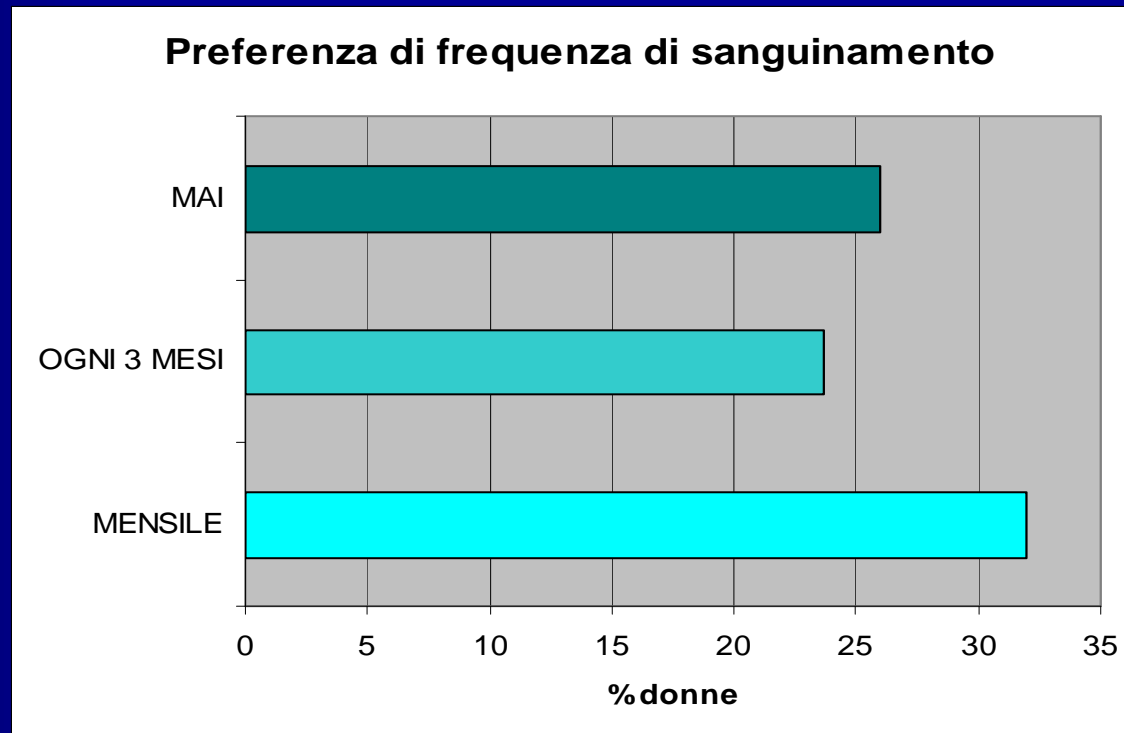
Attitudes of Italian women concerning suppression of menstruation with oral contraceptives

F. Fruzzetti^{*}, A. Maria Paoletti[†], M. Lombardo[‡], A. Carmignani^{*} and A. Riccardo Genazzani^{*}

^{*}Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Pisa, Pisa; [†]Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Cagliari, Cagliari; and [‡]Gynaecological Practice, Trento, Italy

350 donne sane sono state arruolate in tre aree test in Italia. Sia alle donne che agli uomini (n=110) che le accompagnavano dal gyn sono stati somministrati dei questionari. In quello degli uomini si chiedeva la loro opinione sull'utilizzo di COC in regime esteso da parte delle loro compagne

- Solo il 32% delle Italiane preferisce un sanguinamento mensile.
- Il 23,7% ogni 3 mesi
- Il 26% mai

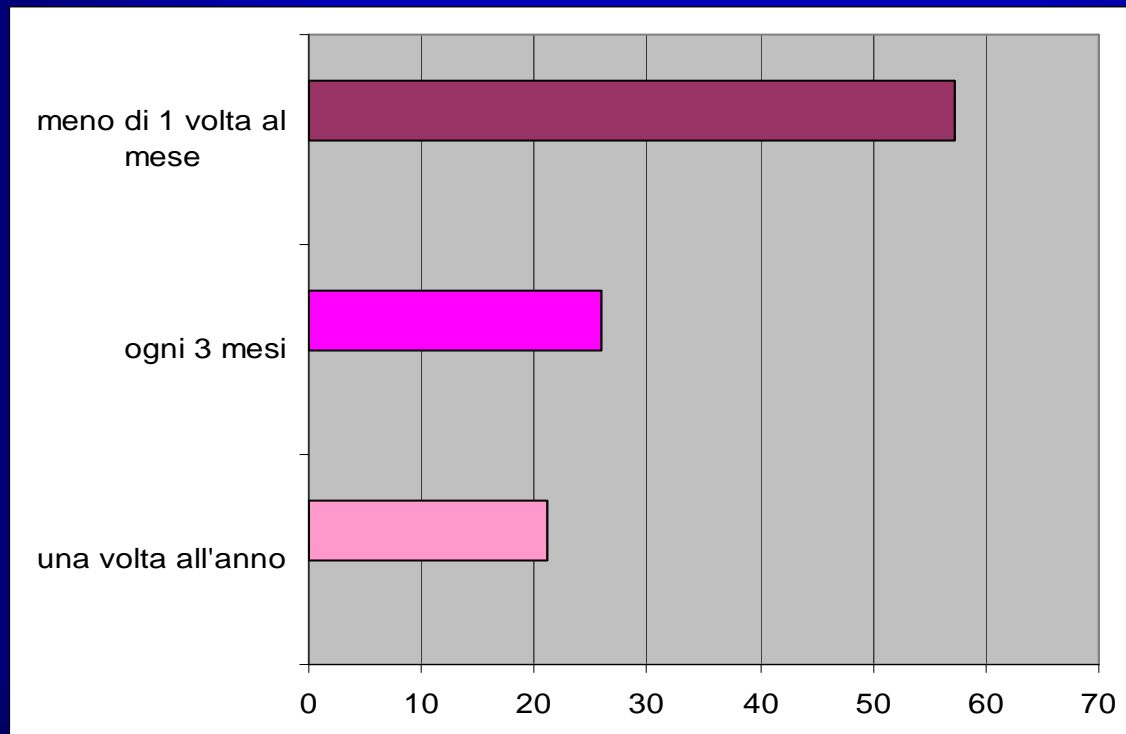


Fruzzetti et Al, 2008

Tra le utilizzatrici di CO

- il 57,2% preferisce un sanguinamento meno di una volta al mese
- il 26% ogni 3 mesi
- il 21,2% una volta all'anno.

Il 58% degli uomini considerano il regime esteso accettabile



Fruzzetti et Al, 2008

REVIEW ARTICLES

Women's perceptions and attitudes towards menstrual bleeding

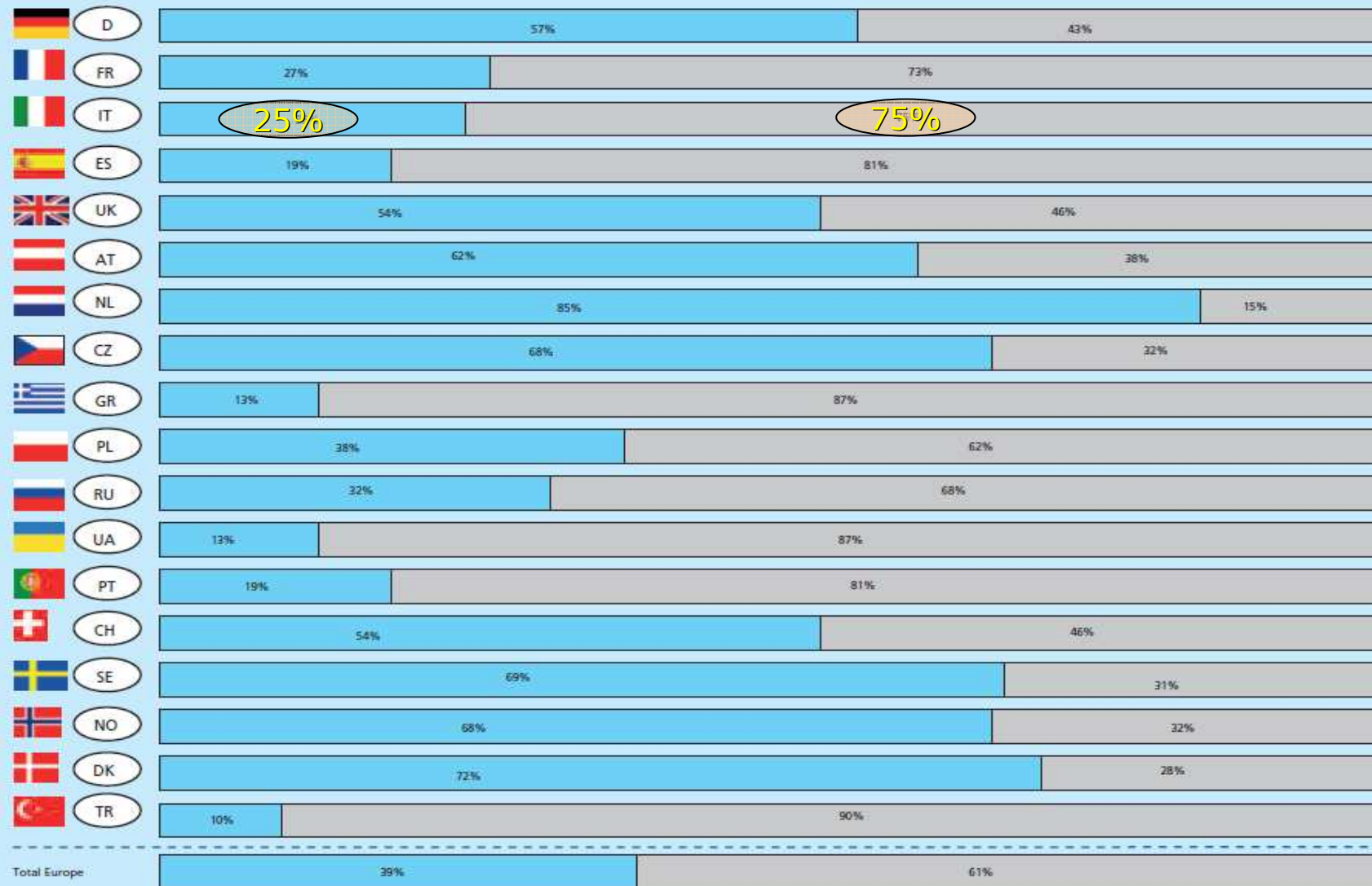
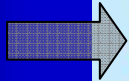
Anne Szarewski

Wolfson Institute of Preventive Medicine, London, UK (a.szarewski@qmul.ac.uk)

Ricerca di mercato in 18 Paesi Europei nel 2009 rivolta a donne tra i 15 e i 49 anni sulle abitudini in contraccezione, sanguinamento mestruale e la propensione a posticiparlo.

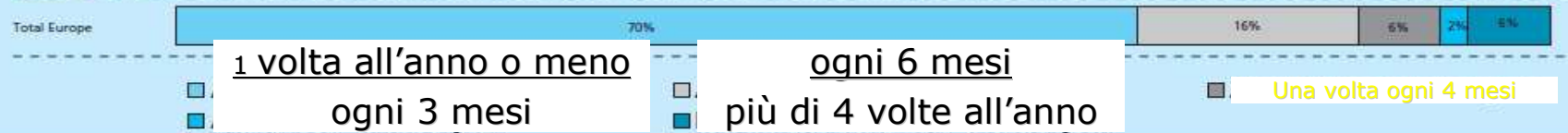
Szarewski, Gynecology Forum, 2011

In media il 39% ha posticipato il sanguinamento ma il range va dall'85% in Olanda al 10% in Turchia.



Yes
 No

Alle donne che hanno affermato di "spostare" la data del sanguinamento è stato chiesto con quale frequenza



1 volta all'anno o meno
ogni 3 mesi

ogni 6 mesi
più di 4 volte all'anno

Una volta ogni 4 mesi

Domanda 2

La mestruazione
è necessaria?

No, è necessario avere un apporto ormonale equilibrato di estrogeni, progesterone e testosterone

La stabilità dei livelli di estradiolo è associata a miglior profilo di benessere rispetto alla situazione di maggiore fluttuazione (vedi adolescenza e premenopausa)

Graziottin, 2011

Domanda 3

Qual è il denominatore comune tra
mestruazione e
sintomi associati?

Fisiopatologia della mestruazione

Il distacco "a stampo" dell'endometrio si accocia a iperattività e degranulazione dei mastociti nello strato basale e ad **aumento di citochine sistemiche**

Maggiore è l'aumento di citochine e altri indici infiammatori, maggiore è la sintomatologia algica e depressiva associata alla mestruazione

**Time Magazine Cover
February 24, 2004**

**Inflammation:
from Latin roots
meaning
“to set on fire”**



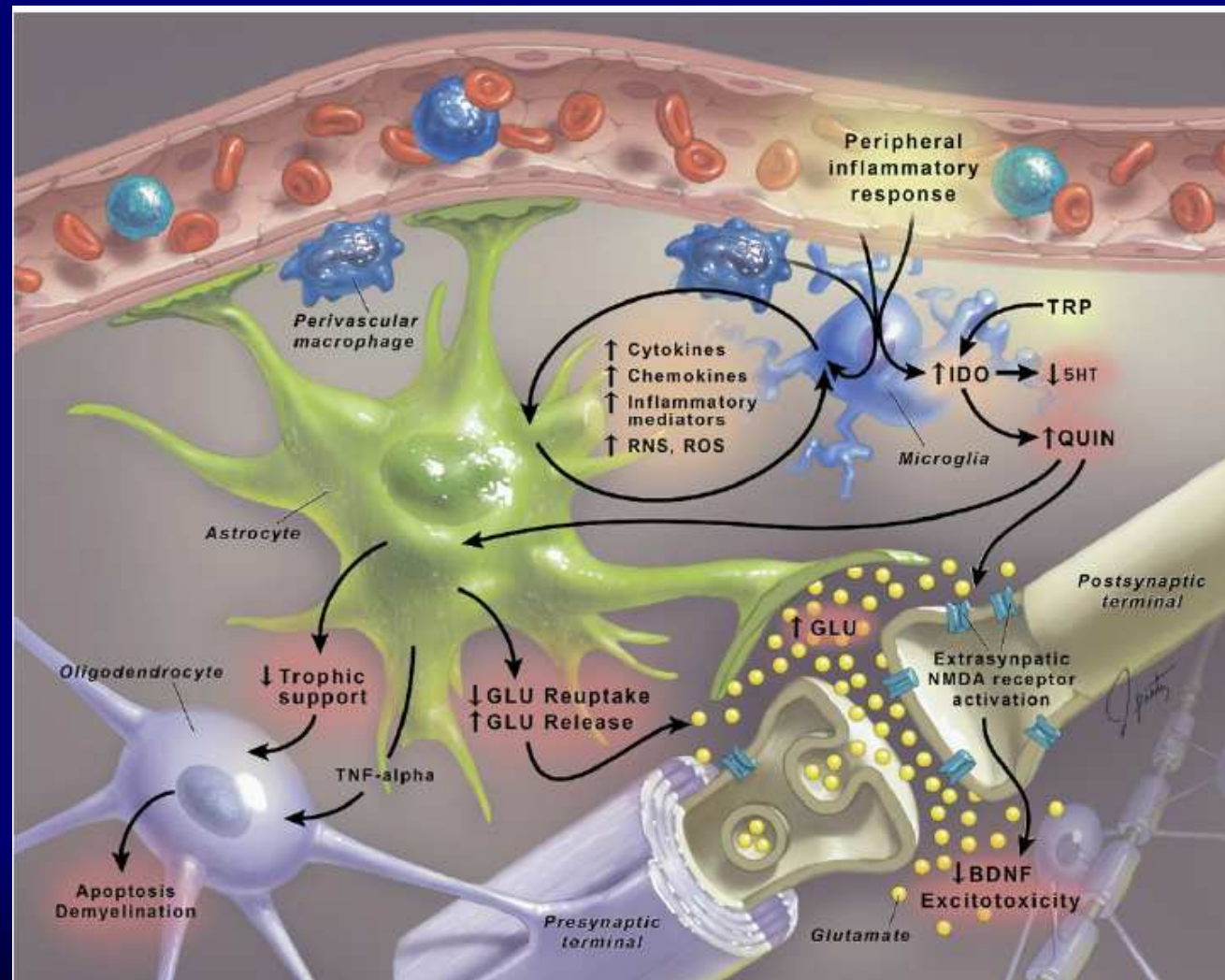
Stress-immune interactions and depression

Mast cells

- (a) Activation of NF- κ B = inflammatory response
- (b) release of the proinflammatory cytokines
- (c) access of cytokines into the brain
- (d) cytokine signals participate in pathways known to be involved in the development of depression, including:
 - (i) altered metabolism of relevant neurotransmitters such as serotonin (5HT) and dopamine (DA);
 - (ii) activation of CRH in the paraventricular nucleus (PVN) and the subsequent production and/or release of ACTH and glucocorticoids (cortisol)
 - (iii) disruption of synaptic plasticity through alterations in relevant growth factors [e.g. brain-derived neurotrophic factor (BDNF)]
- (e) stressors promotes increased outflow of proinflammatory sympathetic nervous system responses (orange).
- (f) stressors also induce withdrawal of inhibitory motor vagal input [release of acetylcholine (ACh),
- (g) activation of the mitogen activated protein kinase pathways, inhibit the function of glucocorticoid receptors (GR), thereby releasing NF- κ B from negative regulation by glucocorticoids released as a result of the HPA axis in response to stress (blue)

Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression

Andrew H. Miller, Vladimir Maletic, and Charles L. Raison



NEW READINGS OF DEPRESSION (2.594 papers!)

- As a **systemic** disease
- As an **inflammatory condition,**

Rakel RE. Depression. *Prim Care* 1999;26(2):211-224,
Trivedi MH. The link between depression and physical symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl 1):12-16,
Burt VK. Plotting the course to remission: the search for better outcomes in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 12:20-25.
Graziottin & Serafini, *Menop.Int*, 2009;
Dinan TG, *Curr Opin Psychiatry* 22(1):32-6, 2009.
Johansson et Al, *Am Heart J*. Jun;161(6):1053-9, 2011.

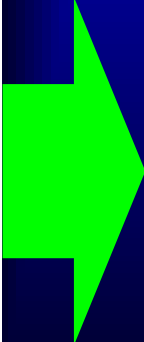
CONCLUSIONE 1

La mestruazione è l'epifenomeno genitale di eventi endocrini ed infiammatori sistemici

La salute immunoneuroendocrina richiede presenza ed equilibrio di estrogeni, progesterone, testosterone in dosi fisiologiche, NON necessariamente l'epifenomeno mestruale

CONCLUSIONE 2

Solo il 32% delle Italiane preferisce un sanguinamento mensile;
Il 23,7% ogni 3 mesi;
Il 26% mai.



Necessità di rivedere significato biologico e psicoemotivo della mestruazione, specie nelle adolescenti

Domanda 4

Qual è la
fisiopatologia dei
flussi abbondanti?

I Flussi Mestruali Abbondanti (FMA)

Cause Disfunzionali:

- anovulazione
- difetto della fase luteale: breve
inadeguata

Cause Organiche:

sistemiche

- piastrinopenie
- difetti di coagulazione

locali

- fibromiomi
- polipi
- adenomiosi
- iperplasie e neoplasie ginecologiche

Due poli di vulnerabilità:

Ragazze under 20 (11%): ferita della femminilità, senso di esclusione dal gruppo, perdita di energia vitale

Donne over 31 (57%): gravi disagi nell' "età dell'oro", pesanti ripercussioni dal punto di vista personale, familiare e sociale

FMA: conseguenze 1.

COMORBILITÀ:

- **Anemia sideropenica** (oltre 1.700.000 italiane anemiche . Prima della menopausa:12%, dopo la menopausa 5%, uomini è del 2%.)
- **Stanchezza, astenia**
- **Perdita di capelli**
- **Dismenorrea**



I FMA erodono l'energia vitale, riducono la capacità di studio e di lavoro, e l'assertività, feriscono l'immagine di sé, causano dolore

FMA: conseguenze 2.

COMORBILITÀ:

- Stanchezza, astenia
- Depressione
- Difficoltà di attenzione
concentrazione
e memoria



I FMA erodono l'energia vitale, riducono la capacità di studio e di lavoro, e l'assertività, feriscono l'immagine di sé, causano dolore

FMA, anemia e depressione

Table 1 Comparison between mean and standard deviation of Hgb, Hct, folate, B12, ESR, ferritin and Beck score in depressed and control groups

Group	Number	Hgb(g/dl) M±s.d.	Hct (%) M±s.d.	Folate (ng/ml) M±s.d.	B12 (pg/ml) M±s.d.	Ferritin (µg/l) M±s.d.	ESR M±s.d.	Beck score
Depressed	67	12.6±0.5	37.5±1.5	9±1.8	502±62.44	26.95±11.3	7.8±2.3	6±2.4
Control	125	13.7±1.1	41±3.1	8±1.41	478±42.16	38.36±17.1	8.1±2.4	16.1±5.1

Abbreviations: ESR, estimated sedimentation rate; Hct, Hematocrit; Hgb, hemoglobin.



European Journal of Clinical Nutrition

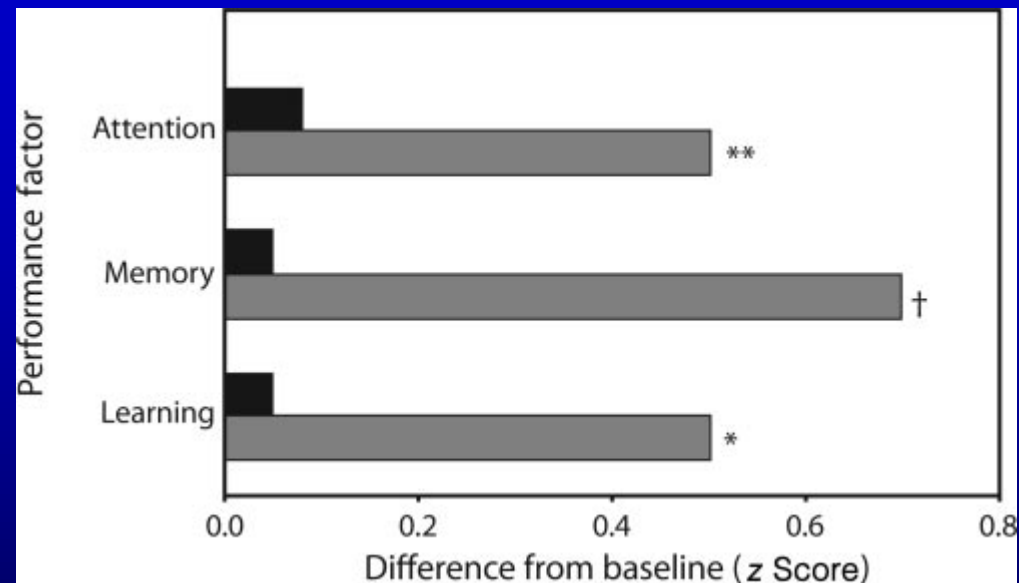
La carenza di ferro è significativamente più elevata nelle donne depresse rispetto a quelle sane: 40,3% contro 23.8%.

M Vahdat Shariatpanaahi et al., *The relationship between depression and serum ferritin level*, European Journal of Clinical Nutrition (2007) 61, 532–535

FMA, anemia e funzione cognitiva

L'anemia sideropenica riduce:

- capacità di concentrazione
- attenzione
- memoria



■ Responders; ■ Non responders

Laura E Murray-Kolb and John L Beard, *Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women*, Am J Clin Nutr 2007;85:778–87

Ferro e dopamina

Dopamina: neurotrasmettitore chiave che agisce in tre regioni cerebrali principali:

- Aree e vie appetitive: una sua carenza può contribuire alla depressione
- Area motoria: se è scarsa aumenta tendenza alla sedentarietà
- Aree del pensiero logico-lineare: poca dopamina = minori performances cognitive per tutto il mese

Graziottin, 2011

Domanda 5

Quali sono le comorbilità più importanti della mestruazione?

FMA e dolore mestruale

La perdita di sangue abbondante (**metrorragia**) è in assoluto tra le caratteristiche del flusso quella che **aumenta di più la dismenorrea (OR 4.73; CI 2.95 - 7.58)**

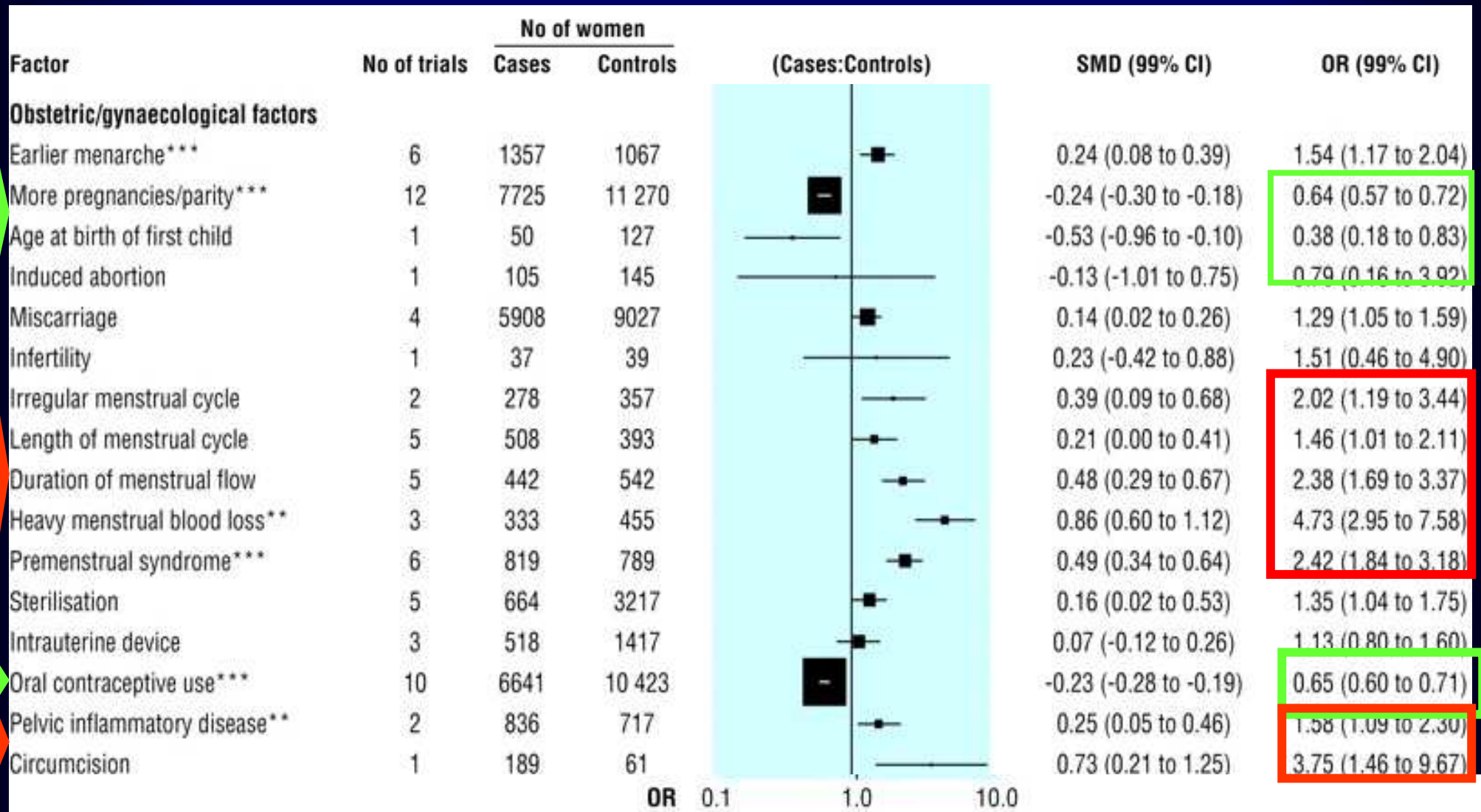
Anche la durata (**menometrorragia**) aumenta la dismenorrea (con OR **2.38; CI 1.69-3.37**) [\[1\]](#)



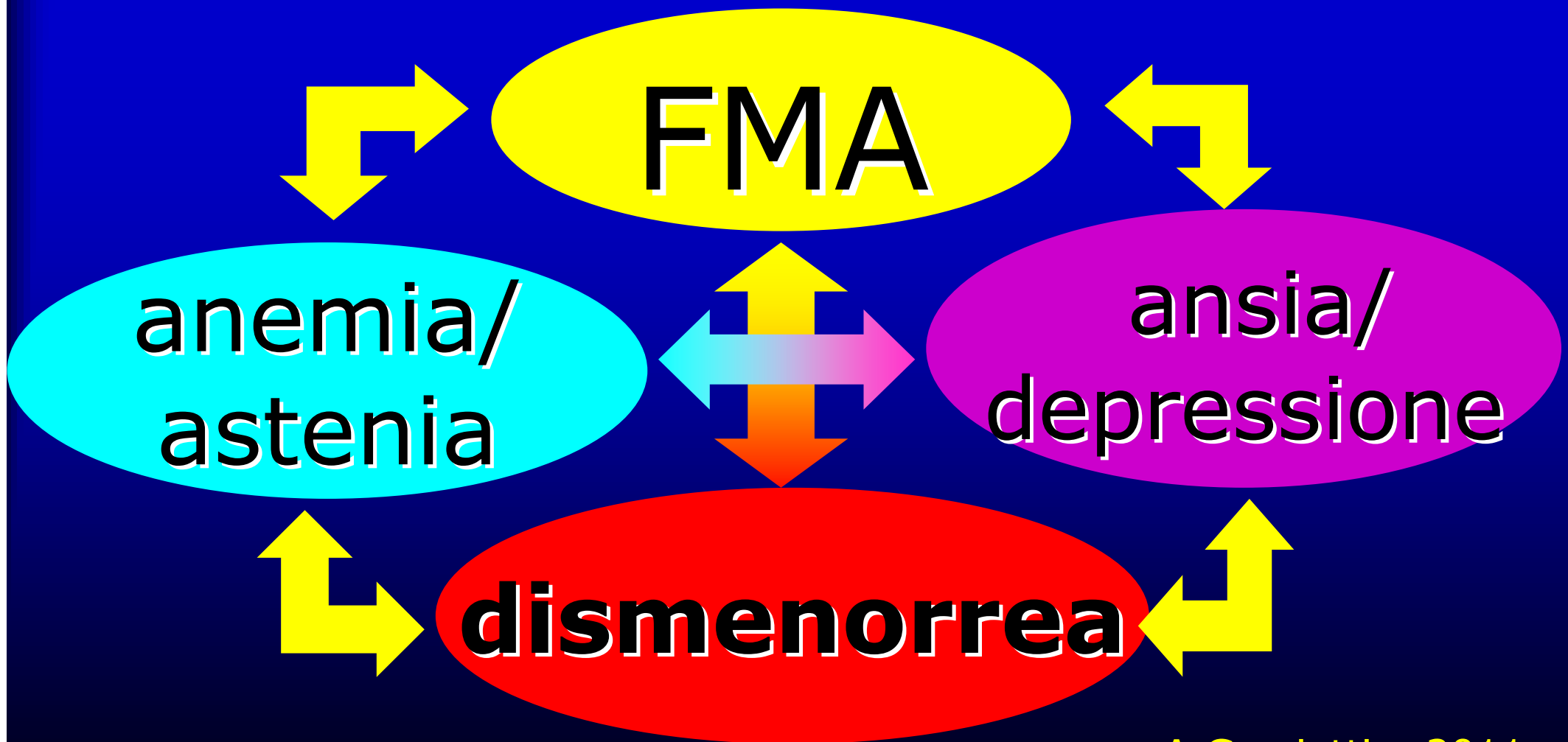
**La dismenorrea
è il sintomo principe dei FMA**

[\[1\]](#) Pallavi, Latthe *Systematic review* BMJ 2006 Apr 1; 332 (7475). Sono stati considerati rispettivamente 3 studi randomizzati per la quantità e 5 studi randomizzati per la durata.

Dismenorrhea: fattori di rischio ostetrico/ginecologici



FMA: astenia, anemia, dismenorrea e depressione



FMA e perdita dei capelli

La perdita di capelli è un'importante indicatore di anemia/bassi livelli di ferritina

Table 3A. Impact of iron store levels on hair loss status in non-menopausal women (n = 3759)

Ferritin ($\mu\text{g L}^{-1}$)		Hair loss			Total
		Absence of hair loss	Moderate hair loss	Excessive hair loss	
< 15	Count	365	426	90	881
	% within ferritin	41.4%	48.4%	10.2%	100.0%
[15-40]	Count	512	601	156	1269
	% within ferritin	40.3%	47.4%	12.3%	100.0%
[40-70]	Count	385	469	83	937
	% within ferritin	41.1%	50.1%	8.9%	100.0%
≥ 70	Count	297	329	46	672
	% within ferritin	44.2%	49.0%	6.8%	100.0%
Total	Count	1559	1825	375	3759
	% within ferritin	41.5%	48.6%	10.0%	100.0%

Low iron stores: <40

FMA e costi sociali

Calo produttività: donna con FMA perde 3,6 settimane l'anno. Il costo è di 1.692 dollari procapite/anno

COSTI DIRETTI: stimati fino a 1,5 MILIARDI di dollari l'anno

COSTI INDIRETTI: stimati fino a 36 MILIARDI di dollari l'anno

Ian S. Fraser et al., *Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding*, Expert Rev. Obstet Gynecol. 4(2), 179-189 (2009)

Liu Z et al *A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding*. Value Health. 2007;10(3):183-94.

FMA e costi personali

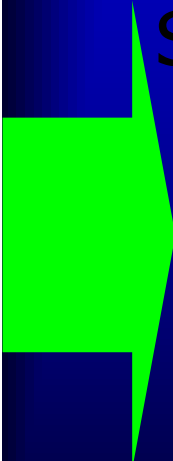
Quantizzabili: riduzione da $1/3$ a $1/2$ del costo degli assorbenti

Non quantizzabili: qualità di vita
qualità di pensiero e
performance cognitiva
performance fisica
depressione
dolore (dismenorrea)
immagine corporea

Graziottin, 2011

FMA: omissione diagnostica e terapeutica

= peggioramento della qualità della vita

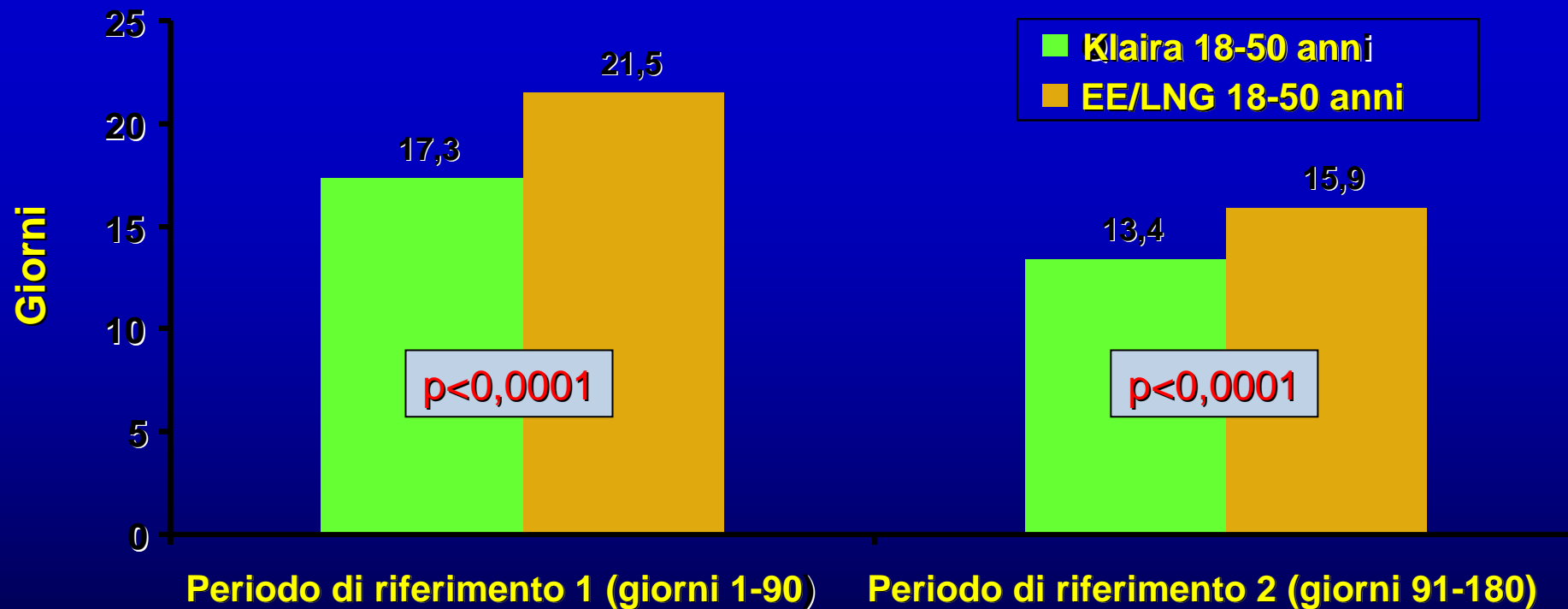


Serve un'assunzione di responsabilità verso i FMA:
diagnosi più precoci e accurate,
terapie personalizzate efficaci,
più sensibilità dei medici,
più attenzione all'impatto personale e
psico-sociale in tutte le fasi di vita della donna

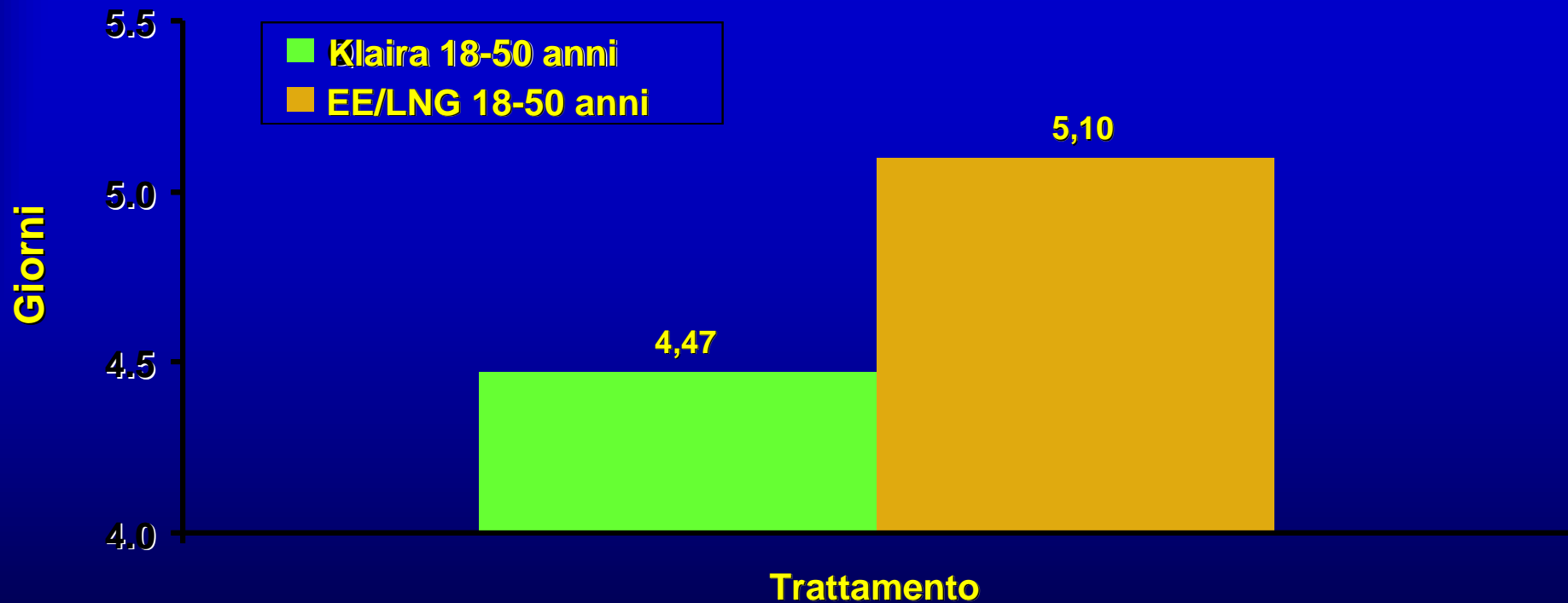
Pillola con estradiolo naturale e dienogest e FMA

**Ha dimostrato una riduzione
rapida e clinicamente
significativa della perdita di
sangue mestruale (MBL): da
sola, senza altri trattamenti, è in
grado di far risalire i livelli di ferro
fino a valori normali**

Giorni di bleeding/spotting



Durata media degli episodi di sanguinamento da sospensione



Metabolismo del hierro*

Adjusted mean change at day 196	E ₂ V/DNG		Placebo		P-value
Ematocrito (%)	N = 136	+1.5	N = 76	-0.05	p<0.01
Ferritina (ng/mL)	N = 137	+8.6	N = 77	-0.4	p<0.01
Emoglobina (g/dL)	N = 137	+0.7	N = 76	+0.05	p<0.0001

Fraser et al., abstract and oral presentation held on 06 October 2009 at FIGO meeting, Capetown

* Intent-to-treat population

Messaggi chiave su EP con estradiolo naturale e dienogest

- Ridotto numero di giorni di flusso
- Ridotta perdita di sangue mestruale



**Nella pratica clinica,
più giorni liberi da mestruazione significano:**

- meno dismenorrea
- miglior qualità di vita
 - minore anemia
- più alta energia fisica
 - capelli più belli



Grazie per l'attenzione