

E. MOLteni¹, F. CIONI²

La vitamina D₃ ed altri fattori nutrizionali nel trattamento della sindrome premenstruale

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 10, N. 4, 203-209, 2008

TITLE
Vitamin D₃ and other nutrients in the Premenstrual Syndrome treatment

KEY WORDS
Premenstrual syndrome, vitamin D₃, calcium

PAROLE CHIAVE
Sindrome premenstruale, vitamina D₃, calcio

Summary

The premenstrual syndrome is a disorder very common in fertile women, especially in the third decade of life. It seems that the trigger is the hormonal changes in the body, but there are also unknown causes. It occurs from 10 to 14 days before menstruation, include mental disorders as bad mood, tension and irritability, and physical disorders such as fluid retention, abdominal sense of tension and, in cases più severe pain itself. Among the causes of premenstrual syndrome today is given great importance to nutritional factors such as the proper intake of vitamin D and calcium diet; in a recent study, in fact, it was shown that adequate dietary calcium combined with proper supplementation of vitamin D is efficacious in the treatment and prevention of this disorder.

Riassunto

La sindrome premenstruale rappresenta un disturbo estremamente frequente nelle donne fertili, soprattutto nel terzo decennio di vita. Sembra che il fattore scatenante siano i cambiamenti ormonali nell'organismo, ma ci sono anche cause sconosciute. Si manifesta dai 10 ai 14 giorni prima delle mestruazioni, include disturbi psichici come malumore, tensione e irritabilità, e disturbi fisici come ritenzione idrica, senso di tensione addominale e, nei casi più gravi, dolore vero e proprio. Fra le cause di sindrome premenstruale oggi viene data grande importanza ai fattori nutrizionali come per esempio il corretto apporto di vitamina D e di calcio alimentare; in uno studio recente, infatti, è stato dimostrato che un adeguato apporto alimentare di calcio associato ad una corretta supplementazione di vitamina D è efficace nel trattamento e prevenzione di questo disturbo.

La sindrome premenstruale

I disordini del ciclo mestruale possono essere pesanti e, talora, invalidanti e comprendono la dismenorrea e la sindrome premenstruale (PMS). Circa il 10% delle donne nel corso

dell'adolescenza e nei primi anni della terza decade di vita è affetto da severa dismenorrea e, nella maggior parte dei casi, non è possibile identificare una causa.

Il dolore, in alcuni casi, può essere un sintomo di endometriosi, di

¹UO Ginecologia,
Ospedale di Desio, Milano

²Servizio di Malattie del Ricambio e Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Federico Cioni
E-mail: federicocioni@mattioli1885.com

adenomiomatosi, di fibromiomasiosi o di altre patologie.

La PMS, invece, include disturbi psichici come malumore, tensione e irritabilità, e disturbi fisici come ritenzione idrica, senso di tensione addominale e, nei casi più gravi, dolore vero e proprio (Tab. 1). La maggior parte delle donne in età fertile avverte infatti l'arrivo delle mestruazioni con una serie di fastidi, di entità comunque variabile, quali forte tensione emotiva, scarsa concentrazione, attacchi emicranici. Nei casi più gravi di PMS la sintomatologia psichica si fa spiccata, con pesanti alterazioni dell'umore che giustificano la diagnosi clinica di Disturbo Disforico della fase luteale tardiva (PMDD).

Tra i possibili fattori patogenetici alla base di questo quadro si ritrovano frequentemente squilibri a carico degli ormoni deputati al controllo dell'omeostasi calcica. In particolare l'elevata concentrazione di

estrogeni nel sangue durante l'ovulazione o la fase luteale inibisce il riassorbimento osseo e riduce la calcemia, comportando un aumento della permeabilità capillare che giustificerebbe sintomi come la depressione, la tensione, i crampi e l'emicrania (Fig. 1).

A conferma di questa interessante ipotesi citiamo un lavoro pubblicato su *Journal of the American College of Nutrition* (1) in cui si evidenzia come donne affette da PMS esibiscano, rispetto ai controlli, non solo una più bassa calcemia ma anche più bassi livelli sierici di vitamina D (25-OHD₃, Fig. 2).

Gli autori quindi propongono che la più bassa calcemia e la ridotta disponibilità di vitamina D, che notoriamente ottimizza l'assorbimento intestinale di calcio, possano condurre ad una incapacità di tamponare la riduzione dei livelli sierici di calcio durante l'ovulazione o la fase luteale del ciclo mestruale, fun-

gendo da fattore scatenante per la comparsa di PMS.

Questi dati rinforzano precedenti osservazioni di diversi Autori che sottolineano l'importanza di squilibri nutrizionali fra le possibili cause di PMS. Si è osservato infatti che le donne affette da PMS presentano frequentemente un ridotto apporto alimentare di calcio, un'ipovitaminosi D ed una bassa calcemia. Su queste basi la nutrizione clinica, ed in particolare l'integrazione dietetica a base di calcio e vitamina D₃, potrebbero rappresentare uno strumento efficace nel controllo dei sintomi della PMS.

Fattori nutrizionali nel controllo della dismenorrea e della PMS

Ricerche condotte in questi ultimi anni suggeriscono che una grande varietà di alimenti possa giocare un ruolo significativo nella patogenesi della dismenorrea e della PMS.

Diverse evidenze cliniche suggeriscono che le scelte alimentari influiscano direttamente sulla dismenorrea: si è visto infatti che una dieta vegetariana a bassissimo contenuto di grassi, almeno in alcune pazienti, può provocare la marcata riduzione del dolore mestruale (2). Questo accadrebbe presumibilmente perché riducendo l'apporto di grassi alimentari, soprattutto animali, si abbassano i livelli ematici di estrogeni. Inoltre i cibi di origine vegetale, co-

Tabella 1 - Segni e sintomi di PMS

Affettivi	Neurovegetativi	Comportamentali
Depressione	Faticabilità	Demotivazione
Tristezza	Letargia	Isolamento sociale
Ansietà	Insonnia	
Irritabilità	Fame nervosa	
Umore instabile		
Alterazioni dell'equilibrio idrosalino		Dolore
Edema		Crampi addominali
Gonfiore		Mal di testa
		Dolore generalizzato

Figura 1 - Rapporto fra estradiolo ematico e sintomatologia della PMS durante il ciclo mestruale. Da (1) modificata.

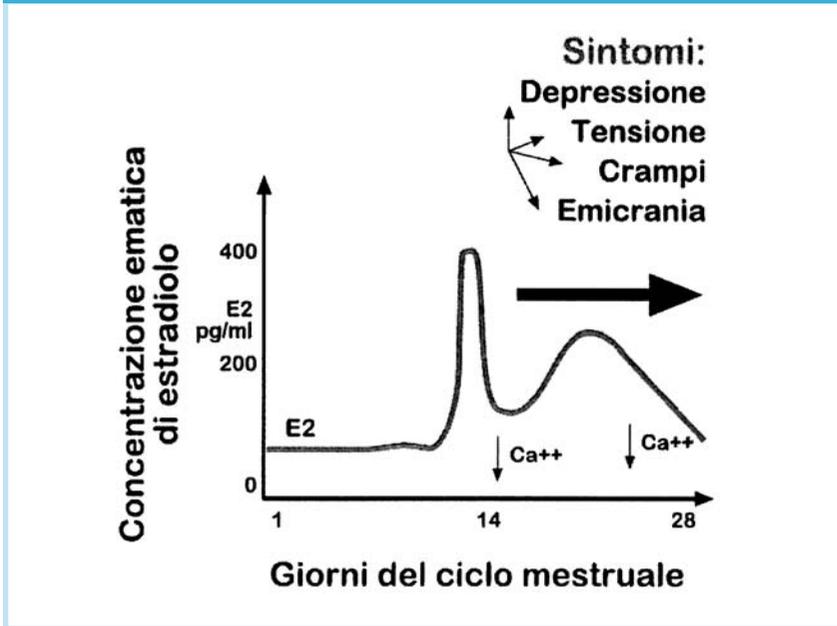
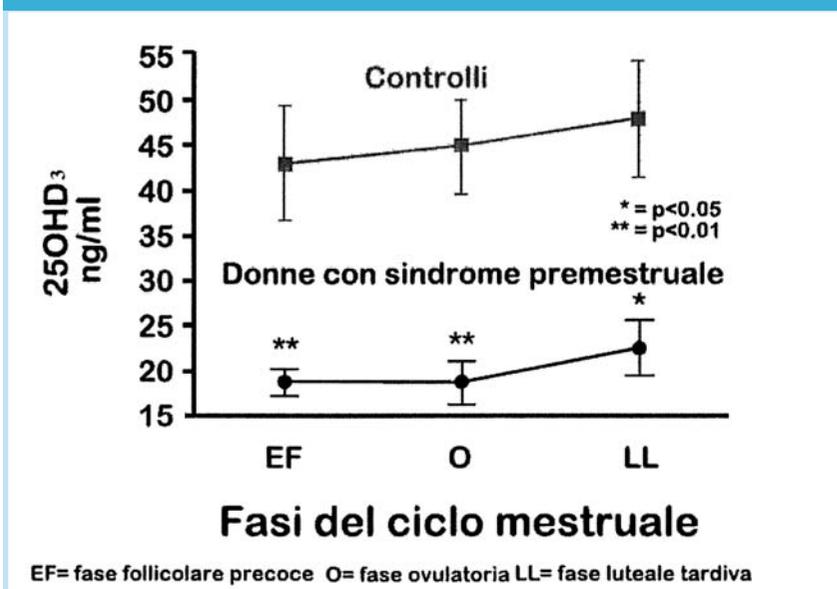


Figura 2 - Differenza nei valori di 25-OHD₃ in donne affette da PMS e controlli nelle diverse fasi del ciclo mestruale. Da (1) modificata.



me cereali, legumi, verdura e frutta (a differenza di quelli di origine animale), contengono fibre alimentari come la crusca che tendono a trascinare gli estrogeni fuori dall'organismo: gli estrogeni, che il fegato estrae dal torrente ematico, vengono inviati attraverso l'albero biliare nel tubo digerente, dove si legano alle fibre. Più cibi vegetali sono presenti nella dieta, maggiore sarà la quantità di fibra apportata: senza una quantità adeguata di fibra, gli estrogeni secreti nel tubo digerente vengono riassorbiti nuovamente nel circolo ematico. Certi alimenti di comune impiego nelle diete vegetariane possiedono effetti speciali: per esempio la soia contiene fitoestrogeni, estrogeni vegetali di per sé poco potenti ma capaci di spiazzare gli estrogeni naturali dai loro fisiologici siti di legame recettoriali. Oltre ad isolate segnalazioni sull'importante riduzione della dismenorrea grazie all'azione di diete vegetariane a basso contenuto di grassi, le donne vegetariane riferiscono anche minori disturbi dell'ovulazione (3).

Altri fattori nutrizionali che influenzano i sintomi mestruali sono gli apporti di calcio e vitamina D₃, di acidi grassi essenziali (EFA), della vitamina B6, degli zuccheri, di magnesio, di manganese e di caffeina (Tab. 2). Gli EFA influenzano la produzione delle prostaglandine (PG), sostanze che sono coinvolte nei processi di infiammazione, dolore, contrazione muscolare, vaso-

costrizione e coagulazione. Si pensa che le PG rivestano un ruolo essenziale nel dolore mestruale, nell'emigrania e nel dolore addominale: il principale meccanismo d'azione di molti farmaci usati abitualmente per il trattamento del dolore mestruale, infatti, è proprio l'inibizione di alcune PG. I soggetti la cui dieta è sbilanciata a favore degli acidi grassi omega-3 tendono a presentare una sintomatologia mestruale più modesta (4).

In alcuni studi clinici è stato visto che la piridossina (vitamina B6) può ridurre il sintomo dolore (5). La vitamina B6 sembra agire modulando la percezione del dolore ma non la condizione che lo scatena. In altri studi, la vitamina B6 si è dimostrata efficace nel controllo della depressione. Le vitamine del gruppo B sembrano rivestire un ruolo nel controllo dei livelli di estrogeni, promuovendo il loro sequestro da parte del fegato: quando

l'apporto dietetico di vitamina B è carente i livelli ematici di estrogeni possono aumentare.

Per quanto concerne i carboidrati va detto che gli zuccheri semplici innalzano i livelli di alcuni neurotrasmettitori cerebrali che controllano il tono dell'umore. Cibi ricchi in carboidrati complessi e fibre (pane integrale, riso integrale, avena, fagioli) non sembrano peggiorare l'umore mentre cibi a maggior contenuto proteico (legumi, tofu) sembrano contribuire a bloccare gli effetti dello zucchero sulle variazioni dell'umore.

Infine in alcuni studi, per altro di limitata estensione, è stato osservato che la supplementazione di magnesio sembra ridurre l'entità di diversi sintomi di PMS, fra cui in particolare la ritenzione idrica (6, 7), mentre la caffeina aggrava la PMS: è stata osservata una correlazione diretta fra apporti di caffeina ed entità dei sintomi di PMS (8).

Un discorso a parte meritano calcio e vitamina D₃: come sottolineato inizialmente alcuni dati suggeriscono che migliorare il bilancio del calcio possa aiutare a controllare la dismenorrea e la PMS. Molti sono convinti che migliorare il bilancio del calcio significhi assumerne di più tramite supplementi o derivati del latte. In effetti, gli integratori a base di carbonato di calcio si sono rivelati in grado di diminuire i sintomi della PMS: l'entità reale di questo effetto resta però da definire (9-11).

Tuttavia è stato anche visto che sarebbe importante ridurre le perdite di calcio: questo obiettivo può essere raggiunto normalizzando l'apporto proteico (l'eccesso di proteine animali aumenta le perdite renali di calcio), evitando eccessi dietetici di sodio, di caffeina e di tabacco, praticando un'attività fisica regolare e garantendo un corretto apporto di vitamina D₃ con una regolare esposizione ai raggi solari o con l'impiego di supplementi vitaminici. Un corretto apporto calcico appare infatti condizione necessaria, ma probabilmente non sufficiente, per prevenire la PMS: in particolare le evidenze confermano l'importanza di mantenere adeguati livelli sierici di vitamina D, una volta che sia garantito un adeguato apporto alimentare di calcio (1200 mg/die) (12, 13).

Dal momento che l'esposizione al sole è spesso inadeguata, la letteratura scientifica concorda che siano necessarie almeno 800 UI/die di vitamina D₃ per garantire adeguati livelli sierici di vitamina D (14).

Fisiopatologia del calcio e della vitamina D

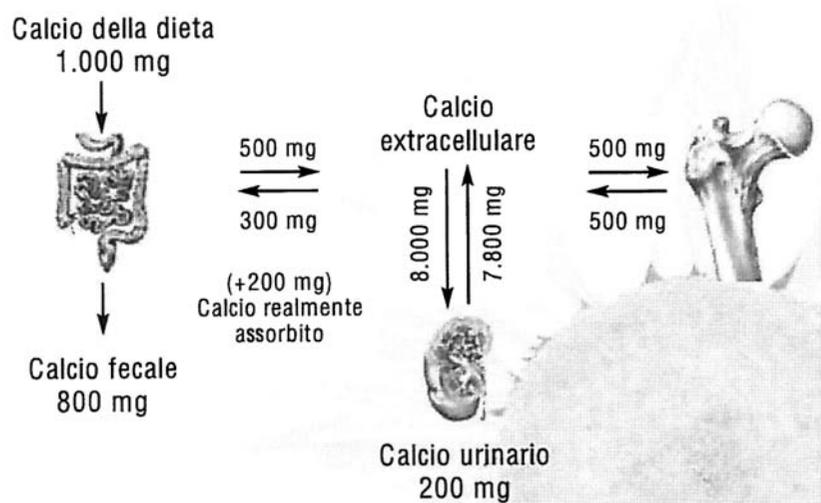
La vitamina D è un ormone che, insieme al paratormone (PTH), rappresenta uno dei principali regolatori dei livelli plasmatici di ioni calcio. Se si escludono i periodi di gravidanza e allattamento, gli orga-

Tabella 2 - Alcuni fattori nutrizionali che possono influenzare la manifestazione clinica di dismenorrea e PMS

- Vitamina B6
- Carboidrati
- Magnesio
- Manganese
- Caffeina
- Calcio
- Vitamina D₃

Figura 3 - Il bilancio calcico in condizioni normali prevede che le perdite obbligatorie renali (più quelle polmonari e cutanee) siano compensate da un equivalente flusso positivo di calcio intestinale

“Normale” bilancio calcico



ni coinvolti negli scambi di calcio da e verso il liquido extracellulare sono essenzialmente tre: intestino, osso e rene (15). In condizioni normali, il bilancio calcico è in equilibrio: le rilevanti perdite renali, insieme a quelle più modeste polmonari e cutanee legate alla respirazione e alla sudorazione, sono compensate da un equivalente flusso positivo di calcio intestinale. In condizioni di steady-state la calciuria delle 24 ore rappresenta il 98% del calcio assorbito dall'intestino (il restante 2% è il calcio perduto con altre secrezioni, in primis il sudore) (Fig. 3).

Nonostante il calcio sia facilmente reperibile nell'alimentazione, l'apporto di calcio è in genere scadente. Ciò è particolarmente vero nei soggetti anziani il 40% dei quali assume meno della metà del fabbisogno quotidiano; a questo proposito è opportuno sottolineare che il fabbisogno di calcio aumenta con l'età a causa di diversi fattori come la carenza estrogenica, di vitamina D e la ridotta risposta intestinale alla vitamina D.

L'organismo ha, comunque, diversi meccanismi di compenso che gli permettono di affrontare situazioni di basso introito di calcio. Soprattutto nei soggetti sani e giovani, l'organismo possiede un'ampia possibilità di adattarsi ad apporti di calcio anche molto ridotti (sino a soli 400 mg/die): aumenta per esempio la produzione di calcitriolo

(la forma attiva della vitamina D₃) con conseguente maggior efficienza dell'assorbimento del calcio a livello intestinale. Ovviamente questo meccanismo presuppone uno status vitaminico D adeguato; se i livelli sierici di vitamina D sono insufficienti (e ciò può verificarsi spesso anche negli adulti oltre che negli anziani) non è possibile ricorrere a questo meccanismo per compensare un basso introito di calcio o una bassa calcemia.

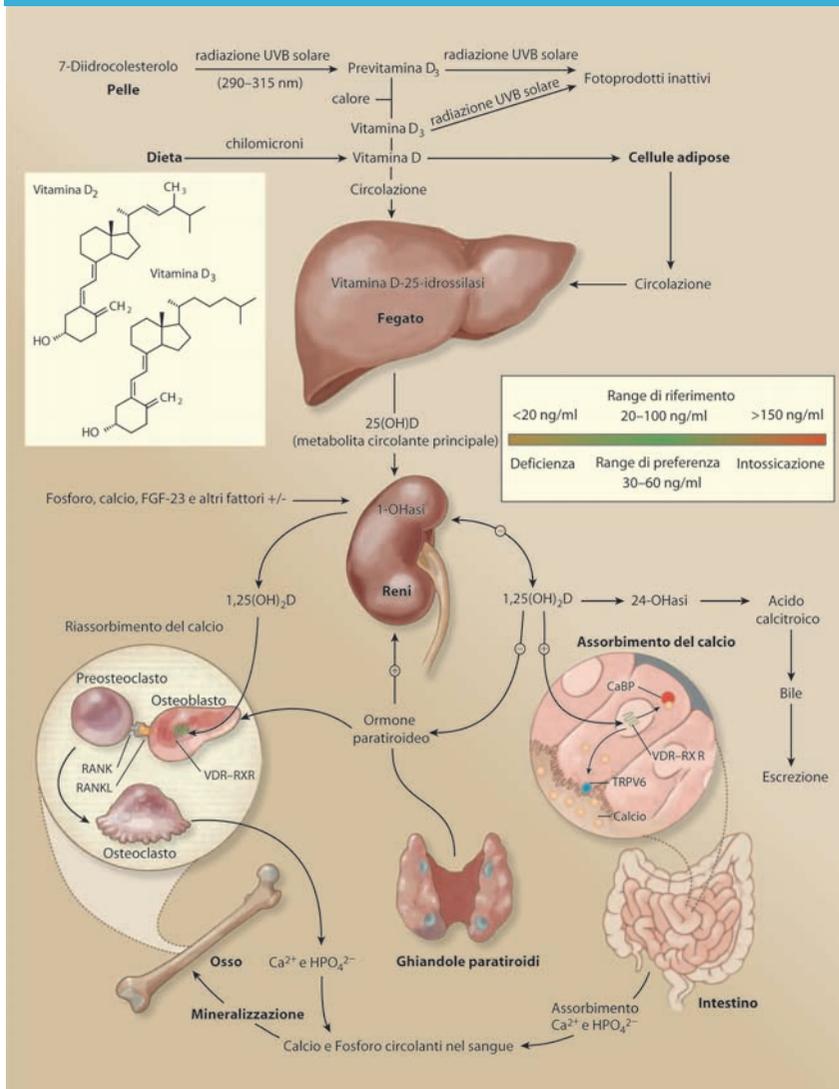
L'80% del fabbisogno di vitamina D₃ è garantito dall'irradiazione solare del 7-deidrocolesterolo (la vitamina D₃ infatti è scarsamente reperibile nell'alimentazione); tuttavia i raggi ultravioletti di specifica lunghezza d'onda necessari per la suddetta irradiazione sono presenti alle nostre latitudini solo in certe ore del giorno ed in alcuni periodi dell'anno. Questo giustifica la diffusa

carenza di vitamina D e la necessità della supplementazione con vitamina D₃ per garantire adeguati livelli sierici di vitamina D.

La vitamina D₃, sintetizzata nella cute o assunta con la supplementazione, è fortemente liposolubile e viene rapidamente assorbita dal tessuto adiposo e muscolare. La vitamina D₃ quindi può rimanere in circolo solo per poco tempo e le sue concentrazioni ematiche sono molto ridotte: una volta depositata nel tessuto adiposo, invece, può restare immagazzinata per molti mesi.

Al bisogno poi è reclutata e metabolicamente attivata; infatti per poter esplicare la sua azione deve essere attivata mediante 2 passaggi metabolici che coinvolgono il fegato (nel quale si forma la 25-OHD₃, principale metabolita circolante, indice dello stato vitaminico D) ed il rene (nel quale si forma il metabo-

Figura 4 - Sintesi e metabolismo della vitamina D nella regolazione del metabolismo calcio-fosforo e osseo



con conseguente aumento dell'assorbimento intestinale dello stesso ione. A livello osseo, la vitamina D produce diversi effetti: il suo ruolo fondamentale è quello di assicurare livelli extracellulari di calcio e fosfato necessari per poter avere un'ottimale mineralizzazione ossea (Fig. 4).

Utilizzo della vitamina D nella sindrome premestruale

In un recente studio è stata dimostrata l'efficacia di un adeguato apporto alimentare di calcio associato ad una corretta supplementazione di vitamina D, necessaria per avere un buon assorbimento intestinale di calcio, nel trattamento e nella prevenzione della PMS (13). Sono state arruolate 3025 donne di età compresa fra i 27 e i 44 anni; di queste, 1057 avevano una diagnosi di PMS con più di dieci anni di follow-up e 1968 nessuna diagnosi di PMS e nessuna sintomatologia mestruale. I livelli ematici di calcio e di vitamina D sono stati misurati all'ingresso e ogni 4 anni e lo studio è durato dieci anni. Dopo aver considerato parametri come l'età, le gravidanze, l'abuso di fumo e altri fattori di rischio, è stato visto che le donne con un più alto introito di vitamina D (mediana, 706 IU/d) avevano un rischio relativo di 0,59 (95% confidence interval, 0,40-0,86) rispetto alle donne con un più

lita attivo, il calcitriolo o 1,25-(OH)₂D₃). L'attivazione epatica è un processo metabolico che fornisce energia alla cellula e che non è compromesso in caso di insufficienza epatica. In caso, invece, di insufficienza renale, questo meccanismo può essere compromesso ed è quindi giustificato l'uso di metaboliti attivi della vitamina D₃. Il

metabolismo della vitamina D è regolato dai livelli di calcemia sia direttamente che indirettamente tramite il PTH: un aumento della calcemia inibisce la conversione della 25-OHD₃ in 1,25 (OH)₂D₃. La vitamina D₃, una volta attivata in calcitriolo, aumenta la produzione di una proteina di trasporto del calcio a livello della mucosa intestinale

basso introito di vitamina D (mediana, 112 IU/d) ($P=0.01$). Si è visto anche che la quantità di calcio introdotto con la dieta è connessa fortemente con la PMS: dal confronto tra le donne con un basso apporto (mediana, 529 mg/d) e quelle con un apporto maggiore (mediana, 1283 mg/d) è emerso che il rischio relativo era di 0,7 (95% confidence interval, 0,50-0,97) ($P=0.02$). I dati di questo studio suggeriscono che un alto apporto di vitamina D₃ e calcio possa ridurre il rischio di PMS, oltre che quello di osteoporosi e di alcune neoplasie: la loro supplementazione, inoltre, è ben tollerata e non dà effetti collaterali, come si può ben prevedere se si ha presente la loro fisiologia. Sebbene gli studi clinici che affrontano questo argomento non siano molti (sarebbero necessari, a questo riguardo, altri trials clinici a larga scala), dai primi dati emerge certamente un razionale che giustifica la supplementazione di calcio e di vitamina D₃ soprattutto alle giovani donne affette da PMS.

Conclusioni

La PMS rappresenta un disturbo estremamente frequente nelle donne fertili, soprattutto nel terzo decennio di vita, e può nei casi più gravi trasformarsi in PMDD, patologia debilitante vera e propria, capace di limitare periodicamente

l'attività lavorativa e la vita sociale delle donne affette.

Fra le cause di PMS grande importanza viene oggi attribuita a diversi fattori nutrizionali fra cui spiccano l'apporto di vitamina D₃ e di calcio alimentare.

Un semplice accorgimento preventivo come la correzione degli apporti di questi nutrienti, eventualmente anche attraverso supplementazione, non solo riduce la severità della sintomatologia nelle pazienti già affette da PMS, ma protegge anche dalla sua insorgenza nelle donne che ancora non ne soffrono.

Il risultato complessivo indirizza verso un miglioramento generale della salute della donna e della sua qualità di vita: basta infatti un adeguato controllo, soprattutto degli apporti di calcio e di vitamina D₃, per contribuire significativamente a risolvere una delle più comuni, fastidiose e, talora, invalidanti patologie che affliggono le donne in età fertile.

Bibliografia

1. Thys-Jacobs S. Micronutrients and the premenstrual Syndrome: the case for calcium. *Journal of the American College of Nutrition* 2000; 9 (2): 220-7.
2. Barr SI, Janelle KC, Prior JC, et al. Vegetarians vs non vegetarians diets, dietary restraint and subclinical ovulatory disturbances: prospective 6 months study. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 887-94.
3. Abraham GE. Nutrition and the PMS. *J Reprod Med* 1987; 32 (6): 405-22.
4. Deutch B. Menstrual pain in Danish women correlated with low n3 polyunsaturated fatty acid intake. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 508-16.
5. Bernstein AL. Vitamin B6 on clinical neurology. *Ann Y Acad Sci* 1990; 585: 250-60.
6. Facchinetti F, Borella P, Sances G, et al. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 177-81.
7. Walker AF, De Souza M, Vickers MF. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Women's Health* 1998; 7: 1157-65.
8. Chou T. Wake up and smell the coffee: caffeine, coffee, and the medical consequences. *Western J Med* 1992; 157: 544-53.
9. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome study group. Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444-52.
10. Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A, Weisman H, Cohen MA, Alvir J. Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Gen Intern Med* 1993; 168: 1417-23.
11. Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. Cyclical changes in calcium metabolism across menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD). *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2952-9.
12. Ferrin M, et al. The premenstrual syndrome. Oxford University Press, 1993; 198-204.
13. Bertone-Johnson ER. Calcium and Vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
15. Bushinsky DA. Calcium. *Lancet* 1998; 352: 306-11.