

La sindrome premenstruale: clinica, fisiopatologia e indicazioni terapeutiche

Susanna Santagni, Elisa Chierchia, Erica Rattighieri,
Chiara Lanzoni, Annalisa Campedelli, Alessandro D. Genazzani
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA, CENTRO DI ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

IL QUADRO CLINICO DELLA PMS

Se già la letteratura antica con gli scritti di Plinio, Aristotele e Ippocrate faceva menzione di una serie di sintomi che affliggevano le donne in fase premenstruale, non altrettanto consapevolezza è stata rivolta fin dall'inizio all'esistenza di una Sindrome Premenstruale e soprattutto alla fisiopatologia e all'ampia varietà di rimedi proposti per questa entità nosologica.

Da quando si ebbe menzione della PMS ad opera di Frank nel 1931¹, circa 150 sintomi sono stati inclusi nella lista dei possibili disturbi premenstruali. Oggi con il termine di Sindrome Premenstruale (PMS) si intende un complesso di alterazioni fisiche e psichiche che compaiono ciclicamente durante la settimana che precede la mestruazione, cioè in tarda fase luteale e che regrediscono uno o due giorni dopo l'inizio della mestruazione stessa. Si tratta quindi di un insieme complesso ed eterogeneo di alterazioni sia biologiche che psicologiche, ma è la loro precisa localizzazione temporale rispetto al ciclo mestruale che ne consente l'identificazione come sindrome. Infatti la ricorrenza dei sintomi nella stessa fase del ciclo mestruale per almeno tre cicli consecutivi, associato alla presenza in fase follicolare di un periodo di almeno 7 giorni libero da sintomi, sono elementi essenziali per porre la diagnosi di sindrome premenstruale. Altro requisito diagnostico fondamentale è la severità dei sintomi e la loro capacità di interferire nella vita relazionale della paziente²⁻³.

Circa i due terzi delle donne lamenta sintomi più o meno invalidanti in prossimità del flusso mestruale, ma solo nel 5% delle donne in età riproduttiva si può configurare il quadro tipico della sindrome premenstruale; la PMS può manifestarsi nella donna in un qualunque momento della vita riproduttiva, più comunemente negli anni più tardivi e in quelle pazienti che riferiscono una storia di lunghi periodi di cicli mestruali naturali, ossia senza l'uso di contraccettivi orali. Si è osservata una maggior incidenza nelle donne che appartengono alle classi sociali più elevate.

Il quadro clinico della sindrome comprende diversi sintomi che però non sempre si manifestano tutti contemporaneamente. Tra i sintomi soggettivi somatici, riscontriamo edema diffuso con gonfiore addominale e aumento di

peso, dolori gravativi pelvici, turbe gastrointestinali quali nausea, stipsi o diarrea, tensione mammaria e mastodinia, vampate di calore, cefalea e comparsa di acne e seborrea. All'interno della sintomatologia psichica sono compresi labilità emotiva, modificazioni dell'umore con irritabilità, aggressività, ansia, depressione e tendenza al pianto; difficoltà di concentrazione e scarsa motivazione, sonnolenza, calo della libido e alterazione del comportamento sessuale, aumentato appetito e/o bramosia di cibi dolci o salati.

La sindrome premenstruale, per queste sue numerose sfaccettature cliniche, può avere ripercussioni negative a livello sociale, lavorativo e affettivo. In base alla disabilità che la PMS comporta si distinguono forme lievi, moderate e gravi. Nei quadri più gravi si possono infatti riscontrare casi di scarso rendimento lavorativo fino all'assenteismo, isolamento sociale e in casi rari le donne affette da questo disturbo possono rendersi responsabili di comportamenti psicotici. Queste manifestazioni vengono considerate al pari di una patologia psichiatrica e sono riconosciute e classificate nel DSM-IV come "Disordine disforico premenstruale", in inglese detto Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

LA FISOPATOLOGIA DELLA PMS

Nonostante siano state avanzate numerose ipotesi sulla patogenesi della sindrome non si conoscono con certezza i fattori coinvolti nelle origine dei vari disturbi. Innanzitutto appare logico ipotizzare che le manifestazioni cicliche della PMS siano una diretta conseguenza delle fluttuazioni ormonali connesse al ciclo ovarico ma considerato che tali fluttuazioni si verificano in tutte le donne fertili, mentre la Sindrome Premenstruale coinvolge solo una piccola percentuale del genere femminile, è ipotizzabile che nelle donne affette, l'influenza esercitata dalle variazioni ormonali sia esagerata² e/o che vi siano altri fattori endocrini alterati che correlano con i principali ormoni ovarici, ossia estrogeni e progesterone. Numerosi studi hanno tentato di identificare la relazione causa-effetto tra i livelli ormonali e la severità dei sintomi psicologici e fisici. Il presupposto di ritenere la PMS legata alle cicliche variazioni degli steroidi ovarici è supportata dal fatto che si osserva una regressione pressoché totale della sintomatologia dopo ovariectomia chirurgica o medica e dopo

trattamento con inibitori dell'ovulazione, così come scomparire nei brevi periodi anovulatori, durante più lunghi periodi di amenorrea, oppure durante la gravidanza.

Nel tempo sono state proposte numerose ipotesi patogenetiche (Tabella 1) per individuare quali specifici ormoni potessero essere coinvolti nell'insorgenza della sindrome premenstruale: la nota teoria del Deficit di Progesterone, in cui si ritiene che la causa della PMS risieda nella carenza di tale ormone durante la fase luteale, è stata contrastata da numerose evidenze, prima delle quali il fatto che la supplementazione di progesterone durante la fase sintomatica non determina sempre un miglioramento del quadro clinico. Sono invece state evidenziate differenze nelle donne che soffrono di PMS rispetto a donne sane del pattern secretivo del progesterone, facendo così supporre che la causa fosse un'alterata regolazione neuro-endocrina nel controllo e/o rilascio episodico del progesterone, cioè un alterato controllo ormonale del corpo luteo. Nelle donne con PMS infatti si è osservata un'aumentata frequenza dei picchi secretori del progesterone, con un'ampiezza media diminuita; tale fenomeno risulta del tutto correlato all' LH che presenta caratteristiche nel pattern secretivo del tutto simili²⁻⁴.

IPOTESI PATOGENETICHE

- 1 Alterata produzione ovarica di ormoni sessuali
- 2 Alterato metabolismo del Progesterone
- 3 Ridotta sintesi centrale e/o periferica di Allopregnanolone
- 4 Alterata secrezione surrenalica di Allopregnanolone
- 5 Ridotta disponibilità endogena di vitamina B6, Magnesio, Omega 3
- 6 Disfunzioni tiroidee
- 7 Alterata funzionalità della via serotoninergica

Tabella 1

Una teoria più recente mette in evidenza come le donne affette da PMS differiscono dalle donne sane nel metabolismo del progesterone⁵. Tale ipotesi riconosce tra le cause della PMS un'alterazione nella risposta del cervello alle variazioni fisiologiche del progesterone e dei suoi metaboliti, piuttosto che il ruolo patogenetico diretto della ridotta sintesi del progesterone. In particolare nella PMS, tra i diversi metaboliti del Progesterone, l'Allopregnanolone, steroide sintetizzato a partire dal progesterone ad opera della 3 α -5 α -reduttasi, è risultato essere prodotto in minore quantità. L'allopregnanolone è un neurosteroido, ossia uno steroide attivo sul SNC, prodotto principalmente dall'ovario, dalla corteccia surrenalica e centralmente dall'ipofisi, ma anche dal mesencefalo e dalle cellule gliali della corteccia cerebrale. È considerato il più potente ansiolitico endogeno, in quanto agonista del recettore A dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), grazie al quale esplica attività modulante sul controllo del comportamento, dell'umore, sulle risposte dell'organismo allo stress e sulle funzioni cognitive⁶. Benché inizialmente non fossero state evidenziate modificazioni delle concentrazioni di allopregnanolone nelle pazienti affette da PMS rispetto ai controlli⁷, i dati più recenti dimostrano invece nella PMS minori concentrazioni di allopregnanolone durante la fase luteale, rispetto a donne sane⁸. Lo stesso studio evidenzia analoghe riduzioni dei livelli di progesterone e l'assenza di una correlazione positiva tra il progesterone e il suo metabolita, tipicamen-

te e fisiologicamente presente durante il ciclo ovarico nei soggetti sani. La ragione del deficit di allopregnanolone nella sindrome premenstruale sarebbe dovuta ad un'alterata sintesi di questo steroide dal corpo luteo, ma anche da altri organi periferici⁸. In particolare nella corteccia surrenalica si è evidenziata una minor risposta dell'allopregnanolone allo stimolo con ACTH durante la fase luteale del ciclo, forse legata ad un deficit intrinseco degli enzimi coinvolti nella conversione del progesterone ad allopregnanolone⁹. Questo studio evidenzia come nelle donne con PMS, ci sia anche un aumento della sintesi surrenalica di DHEA, deidroepiandrosterone, e un aumento dei livelli sierici di Testosterone libero. Dal momento che il DHEA agisce come antagonista del recettore A del GABA, mediando quindi effetti ansiogeni, e che gli androgeni sono molecole in grado di promuovere nell'animale aggressività e irritabilità, si è osservato come nelle donne con PMS vi sia un alterato rapporto progesterone/androgeni, a favore di quest'ultimi, probabilmente responsabile in parte della comparsa ciclica della ansietà, aggressività e di comportamenti alterati, tipici di queste pazienti⁹. A livello ovarico, nelle pazienti con PMS ci potrebbe essere il mancato o ridotto sviluppo delle cosiddette "large luteal cells" della granulosa, principali responsabili della produzione di progesterone e allopregnanolone ovarico¹⁰. Questo sarebbe dimostrato dalla ridotta risposta dei due ormoni al bolo di GnRH durante la fase luteale del ciclo nella paziente affetta da PMS⁸. Altri studi hanno suggerito che la comparsa della sindrome premenstruale sia dovuta anche ad alterati effetti "genomici" dell'allopregnanolone nel cervello. In effetti, le fluttuazioni dei livelli endogeni del progesterone e dei suoi metaboliti possono determinare alterazioni della sensibilità del recettore A del GABA ai propri ligandi, inducendo così una riduzione della sensibilità recettoriale del recettore GABA-A all'allopregnanolone nel SNC¹¹.

L'attenzione rivolta a comprendere il ruolo dell'allopregnanolone nel SNC e di come le alterazioni della sintesi e del suo funzionamento sono responsabili in buona misura della patogenesi dei disturbi del comportamento e dei sintomi psicologici della PMS, deriva dal fatto che queste stesse modificazioni comportamentali e i disturbi disforici si rilevano in altri quadri disendocrini del ciclo mestruale, quali la Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS). Diversi studi riportano un'elevata prevalenza nelle donne affette da PCOS, rispetto a casi controllo, di depressione e sintomi depressivi, di ansia e di disturbi del comportamento alimentare, oltre ad una forte preoccupazione per la qualità della loro vita, per l'invecchiamento del proprio corpo e insoddisfazione sessuale¹²⁻¹³. Un nostro studio evidenzia che nelle donne iperinsulinemiche e in sovrappeso con PCOS la secrezione di allopregnanolone risulta alterata, in particolare si evidenzia una minore produzione surrenalica dell'ormone, come dimostrato nei test di soppressione e di stimolo della funzione surrenalica¹⁴. Per altro nelle donne con PCOS, i livelli plasmatici di allopregnanolone e l'alterata dinamica dell'ormone in risposta sia alla soppressione con Desametasone che allo stimolo con ACTH, correlano con i disturbi psico-sociali recentemente riscontrati in queste pazienti¹⁵.

Anche se l'origine dell'alterazione secretiva di questo ormone nelle due sindromi risulta differente, l'insulino-resistenza per la PCOS e il difetto intrinseco "genomico" e "non-genomico" nella sindrome premenstruale, le modificazioni dei livelli di allopregnanolone comportano in entrambe l'insorgenza di disturbi comportamentali, caratteriali e alterazioni nei meccanismi di adattamento allo stress.

Oltre alle teorie ormonali, alla base della fisiopatologia della sindrome premenstruale sono state proposte numerose altre ipotesi, tra cui quella di un alterato ricambio idrosalino, provocato dall'eccesso o dal difetto di svariate sostanze di cui è più o meno nota l'azione sulla regolazione del bilancio idro-elettrolitico nell'organismo: ormoni ovarici, aldosterone, vasopressina.

La teoria di una disfunzione tiroidea si basa sull'osservazione che alcune donne con PMS presentano segni clinici di ipotiroidismo e la sintomatologia beneficia della correzione del distiroidismo. In effetti i distiroidismi alterano in parte sia i livelli di SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) sia la clearance metabolica degli steroidi sessuali, in particolare degli androgeni, inducendo un aumento della quota libera degli androgeni stessi e dei loro effetti sul SNC.

Vi sono inoltre ipotesi che riguardano il ruolo deficitario della vitamina B6 e del magnesio (Mg) e quella dell'ipoglicemia, basata quest'ultima sull'analogue del quadro clinico della PMS con quello dalla condizione ipoglicemica. Si è osservato che nelle donne affette da PMS il magnesio intracellulare è in quantità ridotte rispetto ai livelli nelle donne sane; il suo ruolo patogenetico potrebbe essere spiegato dalla sua interazione con l'attività dei neurotrasmettitori, in particolare con la serotonina, oltre a partecipare alla funzionalità delle cellule neuromuscolari e nella stabilità delle membrane cellulari. Il possibile ruolo eziologico della vitamina B6 nella PMS deriva dal fatto che è un cofattore nella sintesi dei neurotrasmettitori, ma i risultati di studi che hanno valutato i suoi effetti benefici sulla sintomatologia psichica della PMS sono risultati contrastanti¹⁶.

Più comprovate da studi scientifici sono le teorie neuroendocrine che attribuiscono importanza alle modificazioni cicliche dell'attività dei peptidi oppioidi endogeni durante il ciclo mestruale. È stato infatti evidenziato un transitorio deficit a carico del sistema oppioide centrale, durante la fase sintomatica¹⁷, da cui deriverebbe una minor inibizione sul rilascio di GnRH dall'ipotalamo e di conseguenza un'aumentata secrezione di LH e di steroidi ovarici, in specie androgeni. Alla base della PMS risulterebbe perciò un alterato controllo neuro-endocrino centrale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Dal momento che le modificazioni dell'umore caratteristiche della PMS, quali ansia, irritabilità e labilità emotiva, sono assai simili a quelle della depressione, si è anche ipotizzato che alla base della sindrome vi fosse un deficit dell'attività della Serotonina. Questo neurotrasmettitore è infatti coinvolto nella regolazione dell'appetito, della termoregolazione, nell'attività sessuale e soprattutto è fondamentale proprio per il controllo del tono dell'umore.

Il tono della serotonina e le alterazioni del suo re-uptake sono coinvolte nella patogenesi della depressione quindi possono essere il possibile legame patogenetico tra l'insorgenza della sindrome premenstruale e le alterazioni di mediatori sinaptici del sistema nervoso centrale. L'ipotesi di questa correlazione è estremamente importante anche da un punto di vista terapeutico, dato che si è proposto l'utilizzo clinico di farmaci neuroattivi nella PMS.

STRATEGIE TERAPEUTICHE PER LA PMS

La sindrome premenstruale, soprattutto nei gradi più severi, può dunque rappresentare per la paziente un problema notevole per le possibili ripercussioni affettive, lavorative e sociali dei suoi sintomi; da qui, l'importanza di intraprendere una strategia terapeutica efficace, duratura e ben tollerata (Tabella 2).

Possibili soluzioni terapeutiche	
Sintomi LIEVI	Psicoterapia
	Apporto dietologico (vit. B6, Magnesio, Omega3)
	Attività fisica
Sintomi MEDI/SEVERI	Psicoterapia
	Apporto dietologico (vit. B6, Magnesio, Omega3)
	Contraccettivi
	Danazolo
	GnRH Analoghi
	SSRI (Fluoxetina, Paroxetina)
	BDZ (Alprazolone)
Ovariectomia chirurgica	

Tabella 2

Per impostare un corretto approccio terapeutico occorre valutare sempre l'entità del quadro clinico; in tal senso sono di utile impiego clinico alcuni metodi di valutazione quali scale analogiche visive e questionari che permettono di avere una visione clinica più obiettiva².

Se la sintomatologia è lieve, senza impatti sulla vita della donna, il primo approccio dovrebbe essere di tipo conservativo, basato su misure miranti a modificare lo stile di vita, intervenendo con il training psicologico e con lo stimolo dell'attività fisica, oppure sull'utilizzazione di terapie sintomatiche. Nei casi di media gravità, è utile diminuire l'apporto dietetico di sale e caffeina e aumentare l'apporto di magnesio e vitamina B6, mediante appositi integratori. Di valido aiuto è anche una terapia integrativa con Omega 3; la loro efficacia si fonderebbe sostanzialmente sul fatto che sono costituenti essenziali delle membrane cellulari, in specie di quelle eccitabili come quelle dei neuroni e delle cellule della glia, e la loro integrazione porterebbe al recupero della stabilità delle strutture di membrana che subisce gli effetti dei cambi di potenziale elettrico (per il passaggio degli ioni Ca, Mg, Na) e su cui sono inseriti i recettori per i neurotrasmettitori.

Qualora questi provvedimenti si dimostrino inefficaci e i sintomi si aggravano, sarà opportuno ricorrere alla terapia medica diretta alla soppressione dell'attività ovarica, che dovrebbe durare almeno un anno per garantire un miglioramento dei sintomi di lunga durata. La soppressione della

funzione ovarica si può ottenere con danazolo o GnRH-analoghi. Il danazolo inibisce l'ovulazione e di conseguenza le fluttuazioni ormonali ad essa connesse ma è gravato da numerosi effetti collaterali, legati alla sua attività androgenica, che ne limitano fortemente l'uso. I GnRH-analoghi, nel preparato mensile o trimestrale, bloccano l'ovulazione mediante la down-regulation dei recettori ipofisari del GnRH con conseguente diminuzione dei livelli circolanti di gonadotropine ipofisarie. Sono farmaci estremamente efficaci, ma sono gravati da importanti effetti collaterali, legati all'instaurarsi di un quadro simil-menopausale, con ipostrogenismo iatrogeno e la comparsa di sintomi vasomotori, di alterazioni del metabolismo osseo e lipidico. Per ovviare a tale problema, la soluzione è rappresentata dal contemporaneo uso di una terapia sostitutiva a basse dosi di estrogeni, con o senza progesterone. Un recente studio prospettico di coorte ha valutato l'efficacia clinica dei contraccettivi orali (CO) estro-progestinici, nelle pazienti con PMS¹⁸. Alcuni studi sostengono l'inefficacia dello schema terapeutico con 21 giorni di terapia contraccettiva seguita dai 7 giorni di intervallo libero da terapia, per l'esacerbazione dei sintomi premenstruali che si verifica a partire dalla terza settimana di pillola fino a raggiungere l'acme nei 7 giorni di intervallo. Un miglioramento dei sintomi è stato invece ottenuto con schemi terapeutici in continuo, ossia l'utilizzo di un contraccettivo orale ormonale per lunghi periodi, dai quattro ai sei mesi, senza intervalli. Lo stesso studio mette in evidenza i buoni risultati ottenuti dal CO contenente drospirenone come progestinico, probabilmente grazie alla sua azione mineralcorticoide. Il drospirenone somministrato sia in maniera ciclica nello schema 21/7 che in continua ha dimostrato un maggior controllo dei sintomi rispetto a CO contenenti diversi altri progestinici. Risultati analoghi e promettenti nella sindrome premenstruale sono emersi anche nell'utilizzo del drospirenone per 24 giorni, con un intervallo libero da terapia ridotto a soli 4 giorni¹⁹.

In ultimo, e in certi casi non meno importante, può essere il ricorso agli antidepressivi, in particolare gli SSRI (Selective Serotonine Re-uptake Inhibitor), di cui i più diffusi sono la Fluoxetina e la Paroxetina. Per avere un buon controllo della sintomatologia pare sia sufficiente una dose di 20 mg/die, impiegata nei 15 giorni che precedono la fase mestruale; questo dosaggio si è dimostrato efficace nel controllo della sintomatologia sia psicologica che fisica ed è ben tollerato dalla paziente, grazie ai ridotti effetti collaterali rispetto alla dose standard impiegata nella depressione (60 mg/die). Sul meccanismo d'azione con cui agisce la Fluoxetina, alcuni studi ritengono sia il medesimo di quello esplicito per la depressione, cioè un'azione sulle sinapsi cerebrali, altri sostengono invece che l'azione non si verifica a livello sinaptico e ciò motiverebbe il fatto che, per ottenere l'effetto nella PMS, la fluoxetina necessita di un breve periodo, al contrario di ciò che avviene nella depressione dove occorrono dalle 3 alle 6 settimane di trattamento²⁰. Tra i farmaci psicoattivi, anche l'Alprazolone, una benzodiazepina utilizzata alla dose di 0,25 mg/die in fase luteinica, stimolando il recettore A del GABA, ha dimostrato una valenza terapeutica in questa sindrome²¹.

Infine, solo in casi estremi, alcuni ricercatori sono arrivati a proporre l'ablazione chirurgica delle ovaie per via laparoscopica in donne non più desiderose di prole: la castrazione chirurgica non è però che un rimedio relativo in quanto induce un quadro di menopausa chirurgica con tutti i suoi sintomi e problemi, per la cui soluzione è efficace solo un'adeguata terapia sostitutiva ormonale che potrebbe, in parte, reindurre sintomi simil-PMS.

In conclusione la PMS si dimostra una sindrome assai complessa che vede estremamente combinate sia le teorie neurologiche, che neuroendocrine che metaboliche. E' quindi importante che il clinico sappia orientarsi nella scelta terapeutica su quella che possa essere la componente più prevalente in modo da ridurre al minimo il disturbo premenstruale.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Lurie S., Borenstein R. The premenstrual Syndrome. *Obstetric & Gynecological Survey* 1990, 45: 220-8.
2. Genazzani A.D., Tortolani F. Alterazioni del ciclo mestruale e del controllo neuroendocrino della funzione riproduttiva in *Endocrinologia Ginecologica*, 2004, Editeam editore, 8:163-168.
3. ACOG Premenstrual syndrome, ACOG Committee Opinion, n°155, Aprile 1995
4. Genazzani A.D., Guardabasso V., Petraglia F., Genazzani A.R. Specific concordance index defines the physiological lag between LH and progesterone in women during the midluteal phase of the menstrual cycle. *Gynecological Endocrinology* 1991; 5:175.
5. Rapkin A.J., Morgan M., Goldman N. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstetric Gynecology* 1997;90:709-14
6. Majewska M.D. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA-A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992;38:379-95
7. Wang M., Seippel L., Purdy R.H., Backstrom T. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone sulfate, 5a-pregnan-3, 20-dione and 3a-hydroxy-5a-pregnan-20-one. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996, 81 1076-1082.
8. Monteleone P., Luisi S., Tonetti A., Bernardi F., Genazzani A.D., Luisi M., Petraglia F., Genazzani A.R. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2000, 142 : 269-273.
9. 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. *Gynecological Endocrinology* 2004; 18: 79-87

10. Hinney B., Henze C., Kuhn W., Wuttke W. The corpus luteum deficiency: a multifactorial disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:365–70.
11. Smith SS., Gong QJ., Hsu FC. GABA A receptor alpha4subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature (London)*1998, 392:926–30.
12. Kerchner A., Lester W., Stuart SP, Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2009, 91:207-212.
13. Hahn S., Janssen OE, Tan S., Pleger K., Mann K., Schedlowski M. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 853–60.
14. Genazzani AD, Chierchia E., Rattighieri R., Santagni S., Casarosa E., Luisi M., Genazzani A.R. Metformin administration restores allopregnanolone response to ACTH stimulation in overweight hyperinsulinemic PCOS patients. In corso di pubblicazione.
15. Bernardi F, Pluchino N., Begliomini S., Lenzi E., Palumbo M., Genazzani A.R. Disadaptive disorders in women: allopregnanolone, a sensitive steroid. *Gynecological Endocrinology*. 2004;19: 344-53.
16. Bendich A. The potential for Dietary Supplements to reduce Premenstrual Syndrome symptoms. *J. of the American College of Nutrition* 2000, vol 19;1:3-12
17. Facchinetti F, Martignani E., Sola D., Petraglia F, Nappi C., Genazzani A.R. Transient failure of central opioids tonus and premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.* 1988; 33:633.
18. Coffee A.L., Kuehl T.J., Willis S., Sulak P.J. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195: 1311-9.
19. Yonkers KA, Brown C., Pearlstein TB, Foegh M., Sampson-Landers C., Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492-501.
20. Steiner M., Steinberg S., Stewart D. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995; 332:1529.
21. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. A double-blind trial of oral ralprogesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *The journal of American Medical Association* 1995 Jul 5;274(1):51-7