

The role of reproductive hormones' cyclical fluctuations in the development of premenstrual symptoms

I. Mazur

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: mazur_ina@mail.ru. Manuscript received October 26, 2014; accepted December 05, 2014

Abstract

Background: From the perspective of the role of cyclical fluctuations of reproductive hormones in the mechanism of premenstrual symptoms, the present study investigated the concentration of reproductive hormones in the serum.

Material and methods: 272 women (136 with moderate/severe premenstrual symptoms and 136 with mild symptoms, with age 18-43 years) have been examined. We have used Menstrual Distress Questionnaire (MDQ) to determine premenstrual symptoms and their intensity. Determination of hormone levels was performed in the follicular phase (day 3-5) – FSH, LH, estradiol and progesterone and in the luteal phase (a 21 to 23 day) – FSH, LH, progesterone, estradiol and testosterone.

Results: The obtained outcomes indicated the score of MDQ markedly increased in patients with moderate/severe premenstrual symptoms. Evaluated serum concentration of reproductive hormones showed that it did not exceed normal limits, but were determined certain peculiarities and differences in the study groups. In the luteal phase, estradiol level differed from the research group – 174.73 ± 7.73 pg/ml compared with the control group 140.72 ± 3.96 pg/ml ($p < 0.001$), as a result there is marked estradiol withdrawal in the luteal phase.

Conclusions: During premenstrual phase occurs hormonal (estrogen/progesterone) imbalance with high level of estrogen. In patients with PMS level of estrogen in the luteal phase is higher ($p < 0.001$) compared with controls. High value of estradiol in the luteal phase causes marked estradiol withdrawal, thus triggering neuroendocrine mechanisms manifested by clinical symptoms.

Key words: premenstrual symptom, estradiol, progesterone.

Rolul fluctuațiilor ciclice ale hormonilor reproductivi în apariția simptomelor premenstruale

Introducere

Ciclul menstrual normal este compus din două perioade: faza foliculară și faza luteală. Ciclul menstrual începe pe fundal minimal al concentrației hormonilor gonadotropi și steroizilor sexuali [11], faza foliculară este caracterizată printr-o creștere a nivelului de hormoni, atingând *peak*-ul preovulator și ovulator [26]. Perioada postovulatorie este caracterizată prin concentrație înaltă de steroizi sexuali și scăderea bruscă a nivelului de steroizi ovarieni în perioada premenstruală (22-26 zi) [1].

Fluctuațiile hormonale fiziologice și anume scăderea nivelului hormonal în faza luteală produc un șir de fenomene "normale" în organele-țintă, sau simptome (premenstruale), care sunt menționate de majoritatea femeilor, acestea indicând prezența ovulației [10, 13]. Dar, în caz când aceste simptome sunt destul de pronunțate încât manifestă un efect negativ asupra stării generale, psihologice și sociale a femeii și reduc calitatea vieții, este vorba despre un sindrom premenstrual (SPM) [2].

SPM este un sindrom patologic complex, care se manifestă prin dereglări neuro-psihice, vegeto-vasculare și endocrinometabolice în lipsa patologiei organice (SNC, sistem reproductiv), iar simptomele fizice, psihice și de comportament apar în faza luteală a ciclului menstrual și dispar complet și spontan odată cu apariția menstruației [4, 11].

Inițial R. Frank, a presupus că, factorul principal în dezvoltarea simptomelor premenstruale este hiperestrogenia absolută sau relativă. Mai târziu alți cercetători au demonstrat

că fluctuațiile hormonale ciclice declanșează dezvoltarea SPM [8, 14].

Estrogenii – steroizi sexuali, produși preponderent de către ovare, concentrația lor în plasmă fiind alta în diferite perioade de vârstă ale femeii și faze ale ciclului menstrual. Activitatea estrogenilor depinde de afinitatea de legătură cu receptorii estrogenici (ER α și ER β). Receptorii estrogenici sunt prezenți în diferite organe: ER α – endometru, glande mamare, hipofiză, ovare, testicule și glande suprarenale; ER β – creier (concentrația cea mai mare), endoteliu, oase, mucoasă intestinală, rinichi, parenchim pulmonar, măduvă osoasă [6, 14].

Estrogenii nu sunt doar hormoni reproductivi feminini, ci, în cadrul multiplelor influențe sistemice, exercită efecte extragenitale și la nivel de SNC.

Efecte extragenitale ale estrogenilor [3, 6, 7, 8]:

- Sunt implicați în reglarea barierei hemato-encefalice, acționează selectiv circulația cerebrală.
- Influențează comportamentul (starea psihică și emoțiile), memoria și capacitatea de învățare prin acțiunea lor asupra neurotransmițătorilor.
- Manifestă activitate de „excitare”.
- Influențează transmisia durerii, având acțiune de analgezic central.
- Induc efecte sedative și anticonvulsivante.

Progesterona manifestă proprietăți anxiolitice, sedative, analgezice și anestetice datorită acțiunii metabolizilor lui (alopregnanolon și pregnanolon sulfat); aceștia se acumulează în creier și acționează ca agoniști puternici ai receptorilor GABA,

influențând dispoziția, funcția cognitivă și comportamentul. Se consideră că alopregnanolonul asigură un răspuns adaptiv la stres [12].

Există mai multe opinii, care explică mecanismul de acțiune a steroizilor sexuali în geneza simptomelor premenstruale. Datele din literatura de specialitate referitor la statutul hormonal și investigațiile hormonale la paciente cu SPM, prezintă opinii diferite. În ultimii 30 de ani, au fost efectuate numeroase studii în ceea ce privește nivelul hormonal (estrogenii, progesterona, FSH și LH). Rezultatele acestor studii n-au demonstrat diferențe la pacientele cu SPM și femeile sănătoase [4]. Ipoteza contemporană a etiopatogeniei SPM presupune că patologia apare pe un fundal de funcție normală a ovarelor, ovulația fiind fenomenul de declanșare a lanțului de evenimente hormonale și neurovegetative [6]. Declanșarea simptomelor premenstruale este cauzată de prăbușirea nivelului hormonal, în mod special, a estrogenilor în faza luteală, astfel, fluctuațiile hormonale ciclice ale hormonilor ovarieni influențează direct sau indirect sistemul serotonergic și alți neurotransmițători.

Sub aspectul acestor considerații, studiul dat a avut drept scop evaluarea nivelului hormonilor reproductivi (FHS, LH, estradiol, progesteron și testosteron) în serul sanguin la pacientele cu ciclu menstrual simptomatic și la femeile care nu manifestă simptome premenstruale pronunțate.

Material și metode

Studiul prezent s-a desfășurat în perioada 2010-2012, în cadrul Serviciului ginecologic de ambulator. Au participat 272 de femei: 136 de femei cu SPM moderat/sever, care corespunde criteriilor de diagnostic, constituind lotul de cercetare și 136 de femei cu simptome unice premenstruale, care nu corespund criteriilor de diagnostic de SPM – lotul de control. În studiu au fost incluse femei cu vârsta cuprinsă între 18-43 de ani, cu ciclu menstrual regulat (23-35 de zile), fără leziuni organice genitale sau cerebrale, care nu folosesc COC, nu sunt gravide sau după naștere (< 6 luni).

Caracteristicile medico-sociale ale participantelor au fost stabilite în baza fișelor medicale de ambulator și chestionarului individual complex și multidirecțional, care a inclus: vârsta, statutul social, funcția menstruală (menarha, ritmul și durata ciclului menstrual) și reproductivă. Profilul clinic premenstrual a fost evaluat în baza Chestionarului Distresei Menstruale (MDQ), care include 47 de simptome caracteristice pentru SPM, unite în 8 grupuri și apreciate în puncte de la 0 la 3 (de la lipsa de simptom – 0 puncte, până la intensitate severă – 3 puncte), completarea s-a efectuat în perioada premenstruală cu manifestare maximă a simptomelor (a 24-26-ea zi a ciclului) [9].

Determinarea nivelului hormonal s-a efectuat în faza foliculară (a 3-5-a zi) – FSH, LH, estradiol și progesteron și în faza luteală (a 21-23-a zi) FSH, LH, progesteron, estradiol și testosteron.

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată prin utilizarea programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc), care a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Cu scopul determinării diferenței dintre valorile

medii, s-a utilizat testul t și testele neparametrice. Statistic semnificative erau considerate diferențele când $p > 0,05$.

Rezultate și discuții

Femeile implicate în studiu au fost comparabile după criteriul de vârstă și caracteristica funcției menstruale, a funcției reproductive etc. Vârsta medie a pacientelor din lotul de cercetare a fost de $30,33 \pm 5,68$ ani, cu limitele cuprinse între 18 și 43 de ani, în lotul de control – $28,94 \pm 5,73$ ani ($p > 0,05$).

Analizând rezultatele obținute, este evident faptul că caracteristicile funcției menstruale la pacientele din lotul de cercetare și lotul de control nu se deosebesc statistic semnificativ (tab. 1).

Tabelul 1

Caracteristica funcției menstruale la pacientele incluse în studiu

Indicator	Lotul de cercetare n - 136	Lotul de control n - 136	p
Menarha, ani	$12,62 \pm 1,04$	$13,11 \pm 1,2$	$> 0,05$
Durata ciclului menstrual, zile	$28,66 \pm 1,32$	$28,79 \pm 1,44$	$> 0,05$
Durata menstruației, zile	$4,12 \pm 0,92$	$4,06 \pm 0,95$	$> 0,05$

Studiind rezultatele obținute pe criteriul de paritate, prin comparația datelor dintre loturi nu s-au stabilit diferențe statistice semnificative. Evaluarea funcției reproductive a pacientelor, incluse în studiu, a stabilit că locul întâi le revine pacientelor cu 1-2 nașteri – $59,56 \pm 4,2\%$ cazuri în lotul de cercetare și $63,97 \pm 4,11\%$ în lotul de control ($> 0,05$). Locul doi le revine pacientelor cu ≥ 3 nașteri și constituie $7,35 \pm 2,23\%$ cazuri în lotul de cercetare și $5,88 \pm 2,01\%$ cazuri în lotul de control ($> 0,05$).

Funcția menstruală este indicatorul stării sistemului reproductiv. Reiesind din cele menționate, la pacientele din lotul de cercetare, funcția menstruală corespunde parametrilor ciclului menstrual normal și funcția reproductivă nu este afectată, acest fapt presupune prezența ciclului menstrual ovulator cu schimbări ciclice specifice ale hormonilor reproductivi. Literatura de specialitate susține opinia că SPM se dezvoltă în ciclul menstrual ovulator, iar dereglările de ciclu menstrual și patologiiile, care provoacă disfuncția ovariană, reduc riscul de apariție a SPM [13, 14].

Diagnosticul de SPM este stabilit în baza interviului minuțios privind simptomele premenstruale și completării Chestionarului Distresei Menstruale (Menstrual Distress Questionnaire, R. Moos) [9], compus din 8 componente, care includ 47 de simptome. Simptomele menționate în chestionarul dat elucidează date concrete privind profilul clinic premenstrual și simptomele dominante (emotional afective, neurovegetative și endocrine). Analizând rezultatele obținute, a fost stabilit că indicatorii pacientelor din lotul de cercetare au fost semnificativ mai mari, comparativ cu indicatorii pacientelor din lotul de control (tab. 2).

Tabelul 2

Indicatorii scorurilor chestionarului distresei menstruale (MDQ)

Indicatorii chestionarului	Lotul de cercetare n - 136	Lotul de control n - 136	p
Manifestări dolore	8,66 ± 1,43	2,12 ± 1,08	< 0,001
Dereglări de concentrare	6,25 ± 1,17	1,03 ± 0,65	< 0,001
Schimbări de comportament	5,6 ± 1,32	0,78 ± 0,47	< 0,001
Reacții vegetative	4,39 ± 1,47	0,83 ± 0,48	< 0,05
Retenție de lichid	4,14 ± 1,11	0,96 ± 0,48	< 0,01
Reacții afective	9,11 ± 1,71	1,59 ± 1,03	< 0,001
Excitare	3,87 ± 1,13	2,22 ± 0,98	> 0,05
Capacități de control	6,08 ± 1,64	1,0 ± 0,64	< 0,01
Scor total	47,14 ± 3,67	10,28 ± 1,94	< 0,001

Simptomele menționate apar doar în perioada premenstruală cu durata de exprimare de $7,14 \pm 1,0$ zile la pacientele din lotul de cercetare și $2,3 \pm 1,28$ zile – în lotul de control ($p < 0,01$).

În scopul precizării corelațiilor clinico-hormonale, am examinat nivelul hormonilor reproductivi (FHS, LH, estradiol, progesteron și testosteron) în serul sanguin la pacientele cu ciclu menstrual simptomatic și la femeile, care nu manifestă simptome premenstruale. Analizând datele evaluării nivelului hormonal, s-a stabilit că concentrația serică a hormonilor evaluați nu a depășit limitele normei, însă au fost determinate anumite particularități și diferențe în loturile de studiu (tab. 3).

Dozarea serică a hormonilor FSH, LH și testosteron testată nu a determinat diferențe statistic semnificative în lotul de cercetare comparativ cu lotul de control.

Concentrația serică a estradiolului la pacientele din lotul de cercetare nu a depășit limitele normei. În faza foliculară, nivelul estradiolului în lotul de cercetare a fost de $67,15 \pm 4,6$ pg/ml, comparativ cu lotul de control $70,3 \pm 2,68$ pg/ml ($p > 0,05$). În faza luteală, spre deosebire de cea foliculară, nivelul

estradiolului s-a deosebit statistic semnificativ în lotul de cercetare – $174,73 \pm 7,73$ pg/ml, comparativ cu lotul de control $140,72 \pm 3,96$ pg/ml ($p < 0,001$).

Analizând rezultatele examinării concentrației serice a hormonilor, s-a stabilit că la pacientele cu simptome premenstruale pronunțate este mai mare diferența între valorile estradiolului în fazele foliculară și cea luteală a ciclului menstrual, mai bine zis este mai pronunțată scăderea sau prăbușirea nivelului estrogenilor în faza luteală, iar la pacientele din lotul de control s-a observat o scădere mai lentă a nivelului estrogenilor în faza luteală, cu o diferență mai mică (fig. 1).

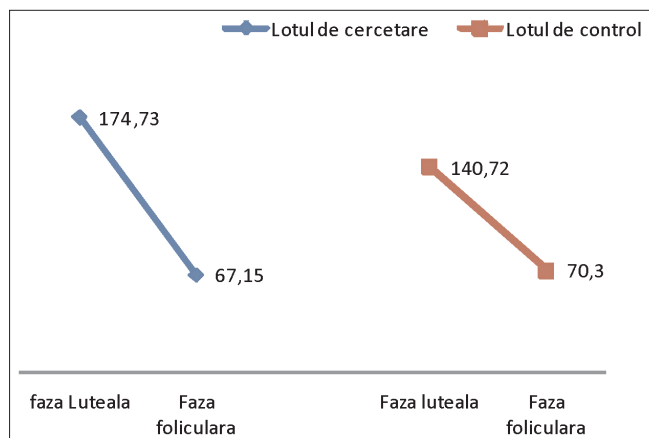


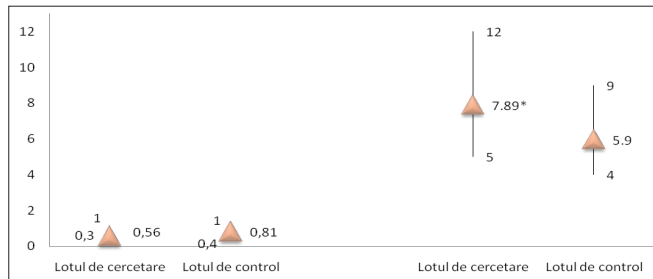
Fig. 1. Schimbările nivelului estradiolului în perioada premenstruală, pg/ml.

Estimarea valorilor concentrației serice a progesteronului, de asemenea, a evidențiat anumite particularități, însă mai puțin pronunțate în comparație cu valorile serice ale estradiolului (tab. 3, fig. 2). În faza foliculară a ciclului menstrual, concentrația serică a progesteronului în lotul de cercetare a fost de $0,6 \pm 0,15$ pg/ml, în lotul de control, $0,81 \pm 0,11$ pg/ml ($p > 0,05$). Cu toate că, valorile concentrației serice ale progesteronului în lotul de cercetare nu depășesc limitele normei nici în faza foliculară, nici în cea luteală. În faza luteală se constată diferențe statistic semnificative în raport cu lotul de control: lotul de cercetare $7,89 \pm 0,87$, iar în lotul de control – $5,9 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

Tabelul 3

Concentrația serică a hormonilor gonadotropi și steroizilor sexuali

Hormon		Lotul de bază n - 136	Lotul de control n - 136	p	Limitele normei
FSH, Ui/l	Faza fol	5,0 ± 1,08	4,67 ± 0,88	> 0,05	2,2-15,0
	Faza lut	3,11 ± 1,27	2,95 ± 0,82	> 0,05	1,3-10,0
LH, Ui/l	Faza fol	4,83 ± 1,05	4,81 ± 0,72	> 0,05	0,8-27,1
	Faza lut	4,61 ± 1,46	4,46 ± 0,97	> 0,05	0,7-24,5
Estradiol, pg/ml	Faza fol	67,15 ± 4,6	70,3 ± 2,68	> 0,05	57-227
	Faza lut	174,73 ± 7,73	140,72 ± 3,96	< 0,001	77-277
Progesteron, pg/ml	Faza fol	0,6 ± 0,15	0,81 ± 0,11	> 0,05	0,06-1,26
	Faza lut	7,89 ± 0,87	5,9 ± 0,31	< 0,05	2,5-25,0
Testosteron, ng/ml	Faza lut	0,6 ± 0,04	0,49 ± 0,08	> 0,05	0,07-0,65



* < 0,05

Fig. 2. Concentrația serică a progesteronului, pg/ml.

Ciclul menstrual ovulator este consecința interacțiunii endocrine între hipotalamus, hipofiză și ovar. Pe un fundal de valori scăzute ale hormonilor steroizi, la începutul fazei foliculare, sub influența nivelului superior de reglare a ciclului menstrual are loc declanșarea proceselor ciclice neurovegetative și endocrine. La mijlocul ciclului are loc *pick*-ul hormonal ovulator. După ovulație are loc secreția estradiolului și progesteronului, menținându-se la un nivel înalt, la 12-14 zile după ovulație (dacă nu a survenit sarcina) nivelul estradiolului și a progesteronului scade, scăderea nivelului hormonilor sexuali, în special, al estrogenilor induce apariția sângerărilor menstruale [5]. Literatura de specialitate raportează despre sensibilitatea sistemului neuroendocrin față de scăderea bruscă a nivelului hormonal, care se manifestă prin simptome neurovegetative și dureri de cap [6]. Se presupune că acest factor declanșează o cascadă de mecanisme neurochimice de dezvoltare a simptomelor durere și neurovegetative [7].

Rezultatele studiului dat au demonstrat că nivelul hormonilor sexuali la pacientele cu SPM corespunde indicatorilor hormonal pentru ciclul menstrual ovulator și nu depășește limitele normei. Totodată, la pacientele cu simptome premenstruale moderate, nivelul estrogenilor este ridicat în faza luteală cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$), comparativ cu femeile care nu manifestă simptome premenstruale, diferența concentrației progesteronului în faza luteală este mai puțin pronunțată ($p < 0,05$). Astfel, s-ar putea presupune că în perioada premenstruală are loc un dezechilibru hormonal estrogen/progesteron cu valori ridicate de estrogen.

Este cunoscut faptul că estrogenii și progesterona influențează starea emoțională, funcția cognitivă și comportamentul, de asemenea, asigură răspunsul adaptiv la stres, intensitatea simptomelor premenstruale depinde de nivelul estradiolului și progesteronului [12]. Deficitul de progesteronă este implicat în dezvoltarea simptomelor premenstruale [13].

Concluzii

Rezultatele studiului dat au demonstrat că simptomele premenstruale pronunțate au loc la femeile cu ciclu menstrual ovulator.

Nivelul hormonilor sexuali la pacientele cu SPM corespunde indicatorilor hormonal pentru ciclul menstrual ovulator și nu depășește limitele normei.

În perioada premenstruală are loc dezechilibrul hormonal estrogen/progesteron cu valori ridicate de estrogen. La pacientele cu SPM, nivelul de estrogeni în faza luteală este mai mare cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$), comparativ cu femeile care nu manifestă simptome premenstruale, diferența concentrației progesteronului în faza luteală este mai puțin pronunțată ($p < 0,05$). Valorile înalte de estradiol în faza luteală condiționează scăderea mai pronunțată sau prăbușirea nivelului estrogenilor în faza luteală, prin urmare are loc declanșarea mecanismelor neuroendocrine manifestate prin simptome clinice premenstruale.

References

1. Aloisi Anna Maria. Gonadal Hormones and Sex Differences in Pain Reactivity. *The Clinical Journal of Pain*. 2003;19:168-174.
2. American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG) 2000. ACOG Practice Bulletin 15. Premenstrual Syndrome: Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Washington, DC; ACOG.
3. Backstrom T, Andreen L, Birzniece V, et al. The Role of Hormones and Hormonal Treatments in Premenstrual Syndrome. *CNS Drugs*. 2003;17(5):325-342.
4. Genazzani A. Pathogenic theories of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynaecological Forum*. 2008;13(3).
5. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas*. 2009;63:51-55.
6. Malyala Anna, Martin J Kelly. Estrogen modulation of hypothalamic neurons: Activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids*. 2005;70:397-406.
7. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 1. *Headache*. 2006;46(3):3-23.
8. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part 2. *Headache*. 2006;46(3):365-386.
9. Moos RH. The development of the menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med*. 1968;30:853-867.
10. Somerville BV. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*. 1972;22:355-365.
11. Vırtej Petrache. Ginecologie Endocrinologică. București, 2003.
12. Yonkers Kimberly Ann, PM Shaughn O'Brien. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008;371:1200-1210.
13. Basova ON, Volkov VG. Mediko-sotsialnaya kharakteristika devushek-podrostkov s predmenstrualnym sindromom. [Medical and social characteristics of adolescent girls with premenstrual syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;8.
14. Ismailov S, Khaidarova F, Khodzhaeva N, et al. Gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovaya os v patogeneze predmenstrualnogo sindroma [Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of premenstrual syndrome]. *Endocr ginekologiya*. 2010;29(5).