

Depressione e climaterio

Depression and menopause

Prof.ssa Alessandra Graziottin, Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano
Dott.ssa Audrey Serafini, Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, H. San Raffaele, Milano

ABSTRACT

Tema principale

Le donne sono più vulnerabili degli uomini alla depressione, dalla pubertà in poi. Le modificazioni endocrine durante la transizione menopausale possono contribuire ad una “finestra di vulnerabilità” specifica.

Fattori predittivi della depressione postmenopausale sono: precedenti episodi depressivi in età fertile, sindrome premenstruale e/o depressione post-partum; comorbilità con sintomi menopausali maggiori, in particolare vampate, sudorazioni notturne, insonnia; menopausa non trattata con terapia ormonale sostitutiva; stress esistenziali maggiori; elevato Body Mass Index; basso livello socioeconomico.

Svolgimento logico

- 1) analizzare le interazioni tra modificazioni ormonali menopausali, modificazioni dell'umore, comorbilità neuropsichiche associate e invecchiamento;
- 2) discutere le opzioni terapeutiche oggi disponibili:
 - a. trattamento dei disturbi dell'umore medio lievi con terapia ormonale;
 - b. trattamento di alcuni sintomi menopausali con antidepressivi;
 - c. effetto della sinergia tra terapie ormonali e antidepressivi nell'anticipare la risposta terapeutica e ottimizzare gli outcomes clinici.

Punto di vista dell'autore e conclusioni

Le crescenti scoperte sulle interazioni tra ormoni sessuali e basi neurobiologiche del comportamento e delle emozioni richiedono una più stretta collaborazione tra psichiatra e ginecologo. L'obiettivo è aumentare la diagnosi precoce e la terapia dei fattori disendocrini predisponenti, precipitanti e di mantenimento che contribuiscono alla depressione perimenopausale e alle comorbilità associate.

SUMMARY

Background

Women are more vulnerable than men to depression, from puberty onwards. Hormonal changes during menopausal transition may contribute to a specific “window of vulnerability.”

Predictive factors of postmenopausal depression include: previous depressive episodes during fertile age such as premenstrual syndrome and/or post-partum depression; comorbidity with major menopausal symptoms, especially hot flashes, nocturnal sweating, insomnia; menopause not treated with hormonal replacement therapy; major existential stress; elevated Body Mass Index; low socioeconomic level.

Aims of the study

- 1) to analyze the interaction between changes in menopausal hormone levels, mood, associated neuropsychological comorbidities, and aging;
- 2) to evaluate the currently available therapeutic options:
 - a. treatment of light to moderate mood disorders with hormonal therapy;
 - b. treatment of specific menopausal symptoms with antidepressants;
 - c. the synergic effect between hormonal therapy and antidepressants in anticipating the therapeutic response and optimizing clinical outcome.

Conclusion

The increasing understanding of the interaction between sex hormones and the neurological bases of behavior and emotions need a much closer collaboration between psychiatrist and gynecologist. The objective is to increase early diagnosis and treatment of predisposing, precipitating, and maintaining disendocrine factors that contribute to the development of postmenopausal depression and associated comorbidities.

Parole chiave: depressione, menopausa, sintomi menopausali, terapia sostitutiva, antidepressivi.

Keywords: depression, menopause, menopausal symptoms, hormonal therapy, antidepressants.

Introduzione

Le donne sono più vulnerabili degli uomini alla depressione, dalla pubertà in poi. Le fluttuazioni degli ormoni sessuali aumentano la probabilità di eventi depressivi, in tre momenti principe della vita: la fase premenstruale, il puerperio, la menopausa. Durante e dopo la menopausa, le modificazioni del sistema serotoninergico e, in parte, dopaminergico e noradrenergico, indotte dalla carenza di ormoni sessuali correlano con una maggiore incidenza di eventi depressivi.

L'incidenza di nuovi episodi (1) e/o la recidiva della depressione maggiore sono significativamente aumentate nelle donne durante la transizione menopausale e dopo la menopausa.

La maggiore vulnerabilità delle donne alla depressione durante la transizione menopausale può costituire una "finestra di vulnerabilità" specifica. I cambiamenti ormonali caratteristici di questo periodo possono giocare un ruolo critico nella recidiva della depressione e nella risposta alle terapie. Questa possibilità ha aumentato ulteriormente l'interesse sulle interazioni tra ormoni sessuali della donna fluttuazioni dell'umore e vulnerabilità alla depressione (2).

Obiettivi del lavoro sono: 1) analizzare le interazioni tra modificazioni ormonali menopausali, modificazioni dell'umore, comorbilità neuropsichiche associate e invecchiamento; 2) discutere le opzioni terapeutiche oggi disponibili: a) trattamento dei disturbi dell'umore medio lievi con terapia ormonale; b) trattamento di alcuni sintomi menopausali con antidepressivi; c) effetto della sinergia tra terapie ormonali e antidepressivi nell'anticipare la risposta terapeutica e ottimizzare gli outcomes clinici.

Definizioni di menopausa

La **premenopausa** definisce il periodo, variabile da pochi mesi a quattro-sei anni, caratterizzato dalla fluttuazione e graduale riduzione delle secrezioni degli ormoni ovarici (estradiolo, progesterone e testosterone), e dai sintomi ad essa associati.

La **menopausa naturale** coincide con la cessazione della produzione ovarica di follicoli, di ovociti, di estrogeni e progesterone. E' caratterizzata dalla scomparsa del ciclo mestruale e da sterilità definitiva. La produzione ovarica di testosterone si riduce con l'età, dai vent'anni in poi, ma viene mantenuta attraverso la menopausa naturale. La diagnosi di menopausa naturale è normalmente stabilita dopo 12 mesi di amenorrea non associata a cause patologiche.

La **menopausa iatrogena** è causata dalla ovariectomia chirurgica bilaterale, dalla chemioterapia o dalla radioterapia pelvica o total body.

La **menopausa è precoce** quando l'esaurimento ovarico e la scomparsa definitiva delle mestruazioni avviene prima dei 40 anni. Può essere spontanea, e si parla in tal caso di esaurimento ovarico precoce o POF, acronimo di "Premature Ovarian Failure", o iatrogena.

La **menopausa è anticipata** quando compare tra i 40 e i 45 anni.

La menopausa precoce e anticipata privano la donna degli ormoni sessuali per dieci anni o più, con importanti conseguenze sulla sua salute fisica e psichica, a meno che non venga instaurata una appropriata terapia ormonale sostitutiva, se non esistono controindicazioni maggiori.

Fisiologia della menopausa

Inizialmente i cicli mestruali diventano irregolari, e le concentrazioni di ormone follicolo-stimolante (FSH) aumentano in risposta ai diminuiti livelli di ormoni di produzione ovarica. Al progredire della transizione menopausale, i cicli mestruali cominciano a perdere la loro ciclicità fino a non comparire più del tutto, e l'ovulazione viene meno. Per alcune donne, 3 mesi consecutivi di amenorrea, o cicli di durata media maggiore di 42 giorni, sono segno di menopausa incipiente. La transizione menopausale inizia generalmente intorno ai 45 anni e dura comunemente 4 o 5 anni, anche se a volte può durare molti anni. Nella menopausa naturale la riduzione degli ormoni sessuali tende ad essere graduale; nella menopausa chirurgica è invece rapida, con sintomi più intensi che compaiono nel giro di tre mesi dall'intervento (3).

L'ultima mestruazione compare generalmente in un'età che va tra i 40 ai 58 anni, con una media di 51 anni in Italia (4). Studi di popolazione dimostrano che alcuni fattori possono influire sul flusso mestruale finale, anticipandolo. Fra questi spiccano il fumo di sigaretta e il basso livello socio-economico (5).

Influiscono anche l'età al menarca, la parità, l'utilizzo precedente di terapie estro-progestiniche, il body mass index (BMI), l'origine etnica e l'anamnesi parentale (4).

Cambiamenti ormonali età dipendenti e menopausa dipendenti

I livelli di estradiolo variano ampiamente nel periodo iniziale di transizione menopausale, con un calo drastico nel periodo più tardivo, contemporaneo ad un aumento dei livelli dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). Successivamente all'ultimo ciclo mestruale, i livelli di estradiolo continuano a ridursi e l'FSH a crescere (6).

I livelli sierici di testosterone e di proandrogeni sono superiori a quelli dell'estradiolo, anche durante l'età fertile (7).

Tab. 1: livelli medi ormonali, convertiti in pg/ml. Lobo 1999. (7)

Ormone	Età fertile	Menopausa naturale	Menopausa iatrogena
Estradiolo	100-150	10-15	10
Testosterone	400	290	110
Androstenedione	1900	1000	700
Diidroepiandrosterone (DHEA)	5000	2000	1800
DHEA-S	3000000	1000000	1000000

I livelli di androgeni raggiungono il picco massimo nelle donne di 20 anni, e diminuiscono gradualmente con l'età. A 40 anni sono in media la metà di quelli circolanti nelle ventenni, mentre a 60 anni sono addirittura un quarto di quelli della giovinezza

Sintomi menopausali

Un elemento di grande importanza pratica per il clinico riguarda la capacità di diagnosticare tempestivamente i sintomi suggestivi di menopausa, specie se precoce o anticipata (8, 9). Essi includono:

- **irregolarità mestruali**, con cicli che tendono ad anticipare (polimenorrea) e successivamente, a ritardare (oligomenorrea). Un primo ciclo "saltato" ("skipping period"), non dovuto a cause quali gravidanza, diete severe o stress maggiori, è un segno di attenzione di possibile menopausa imminente, anche in donne giovani;
- **sintomi con base neurobiologica: a) neurovegetativi**: vampate di calore, sudorazioni notturne, insonnia, alterazioni dell'appetito, variazioni pressorie, riduzione del desiderio sessuale; **b) affettivi**: ansia e depressione; **c) cognitivi**: perdita di memoria, difficoltà di concentrazione. Le donne con depressione e/o ansia hanno una più elevata prevalenza di sintomi vasomotori (10, 11). L'incidenza dei disturbi del sonno peggiora durante la transizione menopausale (12). Risvegli improvvisi e difficoltà a prendere sonno sono facilmente correlabili ai sintomi vasomotori notturni. E' stato dimostrato che livelli alterati di ormoni steroidei e gonadotropine possono contribuire ai disturbi del sonno nelle donne di mezza età influenzando sull'ipotalamo: questo causa un aumento della temperatura corporea che si associa ad una cattiva qualità del sonno, anche nelle donne che non soffrono di vampate (13);
- **sintomi urogenitali e sessuali**: secchezza vaginale, disturbi minzionali (frequenza, urgenza, iniziale incontinenza da urgenza e/o da sforzo), dispareunia, difficoltà orgasmiche. La carenza di androgeni che si instaura con l'età contribuisce alla perdita di desiderio sessuale e di energia vitale, a ridotta assertività, perdita di peli pubici, riduzione della massa muscolare (14, 15). La caduta del desiderio si esprime anche con una riduzione di sogni erotici, fantasie sessuali e responsività alle avances del/la partner. Le donne che presentano una carenza (o assenza), persistente o ricorrente di fantasie, pensieri e/o desiderio o ricettività rispetto all'attività sessuale e che provano disagio a causa di questi sintomi, soffrono di disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (16);
In pratica, si definisce "Disturbo del desiderio sessuale ipoattivo" (Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD) la perdita di desiderio sessuale che causa alla donna severo distress, ossia disagio e sofferenza personale. Il calo del desiderio è risultato essere il terzo sintomo menopausale più frequentemente riportato in base alla scala di valutazione della menopausa. Il calo del desiderio sessuale è riportato con la stessa frequenza delle vampate e dei dolori muscolari (58% ognuno) e meno frequentemente del calo di energia (68%) e dei disturbi del sonno (63%) (17). E' frequente la comorbilità tra depressione e HSDD.
In seguito ad ovariectomia bilaterale, le donne sviluppano una marcata carenza di androgeni, causata dall'improvvisa diminuzione dei livelli di testosterone circolante che comporta una riduzione significativa ($p < 0,001$) di pensieri/desideri sessuali, eccitazione, frequenza di attività sessuali, ricettività/iniziativa sessuale,

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

piacere/orgasmo, soddisfazione nella relazione di coppia e un aumento dei problemi sessuali rispetto ad un gruppo di controllo della stessa età (18-20);

- **sintomi articolari:** artralgie e dolori muscoloscheletrici sono stati studiati in un consistente numero di studi sulla menopausa e sulla depressione. Nonostante la depressione sia una delle cause più comuni di dolori somatici, articolari e muscolari, questi sintomi sono anche comunemente associati alla menopausa naturale o iatrogena. La prevalenza dell'osteoartrite e dei dolori articolari aumenta dalla fase premenopausale a quella postmenopausale a causa dei cambiamenti ormonali (21). I sintomi dolorosi muscolo-scheletrici sono associati a depressione (22, 23). Le sindromi dolorose possono scatenare o peggiorare gli stati depressivi o ansiosi, così come questi ultimi possono abbassare la soglia di sopportazione del dolore.

E' necessario comprendere la componente disendocrina di questi sintomi che, troppo spesso, vengono erroneamente attribuiti a "stress", specie nelle forme di menopausa precoce o anticipata. La correzione dello squilibrio endocrino costituisce una terapia causale di prima scelta (in assenza di controindicazioni maggiori), perché tratta alla radice sintomi diversi, invece di utilizzare trattamenti sintomatici polifarmacologici, che dovrebbero costituire la seconda scelta.

Ormoni, trofismo cerebrale e vulnerabilità neurobiologica

Estrogeni e neuroplasticità

Gli estrogeni svolgono molteplici azioni sul cervello nel modulare l'omeostasi, la plasticità sinaptica e la neuroprotezione (24). Il meccanismo di azione si svolge per via genomica, più lenta, che coinvolge meccanismi di sintesi proteica nucleari, e non genomica, rapida, con effetti più veloci sulla membrana cellulare, che includono la modulazione dei canali del calcio, i canali ionici e le vie chinasi-mediate (25). Gli estrogeni hanno dimostrato di possedere un potente effetto neurotrofico: migliorano i meccanismi di riparazione delle membrane neuronali, aumentano la capacità di sprouting dendritico, ossia di creare connessioni tra diverse cellule nervose, la sintesi e il turn-over dei neurotrasmettitori (26). La carenza cronica di estrogeni, di converso, riduce la capacità riparativa neuronale, il numero di spine dendritiche, la sintesi, il deposito e la liberazione di neurotrasmettitori critici. L'effetto è ubiquitario sul sistema nervoso centrale (e probabilmente periferico), anche se con vulnerabilità distrettuali e funzionali più marcate in alcune donne, probabilmente su base genetica. La generale vulnerabilità cerebrale alla carenza di estrogeni può tradursi in significative comorbidità:

- tra vampate severe, sintomi neurovegetativi da carenza estrogenica tra cui le alterazioni del sonno e depressione (27);
- tra depressione e Alzheimer (28);
- tra depressione, Parkinson e Alzheimer (29, 30).

La reciprocità tra neuroplasticità e psicoplasticità può aiutare il clinico a comprendere meglio il senso di comorbidità importanti tra sintomi menopausali da carenza estrogenica, sintomi psichiatrici e neurologici. E quanto la terapia sostitutiva possa migliorare la capacità del cervello di adattarsi "plasticamente" al passare dell'età, con migliori performance funzionali. Dati interessanti sull'efficacia degli steroidi sessuali nel modulare alcune funzioni percettive e sensoriali sono emersi in recenti ricerche sulla funzione olfattiva. L'epitelio olfattivo è la stazione più periferica del Sistema Nervoso Centrale: studiarne le modifiche funzionali in condizioni basali di menopausa e dopo trattamento con estrogeni e progestinici può aprire una finestra di nicchia, precisa e immediata, su quanto la terapia estrogenica possa tradursi in significativi miglioramenti percettivi funzionali, che rispecchiano più ampi effetti possibili sul sistema nervoso centrale (31).

Androgeni e neuroplasticità

Gli androgeni sono potenti fattori trofici sul cervello femminile, sia direttamente, sia attraverso la conversione ad estrogeni attraverso le aromatasi (32).

Progestinici e neuroplasticità

Alcuni studi dimostrano l'effetto sinergico tra estrogeni e progesterone e/o taluni progestinici nel modulare la neuroplasticità, (33, 31) specialmente nelle funzioni riparative (34). Studi in vitro confermano questo effetto (35).

Le interazioni tra ormoni sessuali e neuroplasticità possono offrire una chiave di lettura neurobiologica per la migliore comprensione del substrato neuroendocrino che può predisporre alle modificazioni dell'umore postmenopausali, sulle quali eventi stressanti personali o ambientali possono agire da fattori precipitanti e di mantenimento .

Caratteristiche della depressione menopausale

La depressione nella donna di mezza età è una significativa causa di morbilità e disabilità (36, 37). Le manifestazioni atipiche e l'eziologia multifattoriale della depressione menopausale la rendono difficile da riconoscere e da trattare (38). Inoltre, i sintomi depressivi possono sovrapporsi a quelli associati alla menopausa, complicando ulteriormente il quadro. Infatti i sintomi della menopausa, specialmente nelle donne con patologie psichiatriche pregresse, possono esacerbare i quadri depressivi, e, a sua volta, la depressione può esacerbare i sintomi menopausali (39).

La relazione causale fra sintomi depressivi e menopausa è poco chiara. Una delle controversie maggiori consiste nello stabilire se l'umore depresso sia causato da fattori psicologici correlati all'invecchiare della donna o se i cambiamenti ormonali possano influire significativamente su questa condizione. La ricerca sulla correlazione tra menopausa e sintomi depressivi ha fornito risultati contraddittori.

Alcuni studi evidenziano un aumento dell'incidenza della depressione nella donna nella transizione menopausale (40, 41). In particolare, le donne che entrano nella transizione menopausale più precocemente sono a maggior rischio di sviluppare una depressione de novo: di qui l'importanza di chiedere l'età dell'ultima mestruazione, in quanto le donne con menopausa precoce non trattata hanno una maggiore vulnerabilità neurobiologica ai fattori stressanti personali e ambientali (42).

Molti studi degli anni Novanta negano che esista una correlazione (43-46). Altri dimostrano che i sintomi depressivi diminuiscono all'aumentare dell'età della donna (47). Le ragioni di questa discordanza di dati sono innanzitutto metodologiche, relative agli strumenti usati per diagnosticare la depressione e lo stato ormonale (37). Studi più recenti, con strumenti metodologici più raffinati hanno invece documentato una relazione tra riduzione perimenopausale degli ormoni sessuali e aumentata vulnerabilità a disturbi dell'umore, anche in donne senza precedenti depressivi (1).

In particolare, l'incidenza di sintomi fisici e mentali nelle donne durante la transizione menopausale è documentata nel Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS), un grosso studio comprendente donne tra i 20 e i 70 anni provenienti dalla Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Stati Uniti. Questo studio dimostra che alcuni dei sintomi presentati dalle donne di mezza età (tra i quali sintomi vasomotori, scarsa memoria, insonnia, dolori articolari, secchezza vaginale e calo del desiderio sessuale) sono chiaramente legati al calare dell'estradiolo. Questi sintomi raggiungevano un picco di prevalenza verso i 50 anni nelle donne in menopausa fisiologica e prima nelle donne in menopausa chirurgica. In contrasto, i sintomi psicologici come gli sbalzi d'umore hanno un picco di prevalenza intorno ai 35-40 anni e declinano poi con l'età a meno che non siano lamentati altri sintomi fisici o neurologici correlati alla menopausa. Il calo di energia e di forza fisica ha invece un'incidenza correlata all'aumentare dell'età. (48).

Questi studi dimostrano che la **menopausa** può essere considerata come una **finestra di vulnerabilità** durante la quale le donne sono a maggior rischio di sintomi depressivi, allo stesso modo di altri periodi tipici della vita della donna, come la fase pre-mestruale e l'immediato post-partum.

Fattori di rischio per depressione menopausale

I fattori predittivi della vulnerabilità alla depressione postmenopausale sui quali esiste maggiore consenso sono: precedenti episodi depressivi in età fertile, sindrome premestruale e/o depressione post-partum; comorbilità con sintomi menopausali maggiori, in particolare vampate, sudorazioni notturne, insonnia; menopausa non trattata con terapia ormonale sostitutiva; stress esistenziali maggiori (49); elevato Body Mass Index; basso livello socioeconomico. (37).

In particolare, i fattori di rischio associati alla depressione durante la transizione menopausale includono: un precedente episodio di depressione, storia di sindrome premestruale in età fertile, un'attitudine negativa nei confronti della menopausa, così come alcune variabili psicologiche o nello stile di vita (essere sposati e il successo lavorativo per esempio sono fattori protettivi). Inoltre le donne che subiscono un intervento di ovariectomia bilaterale con conseguente menopausa iatrogena hanno una più alta incidenza e una maggior gravità di sintomi depressivi (50, 51).

Un'altra area interessante riguarda la cosiddetta "sindrome del nido vuoto": contrariamente a molta letteratura psicodinamica, uno studio dimostra una *diminuzione* nell'incidenza di umore depresso e di irritabilità dopo la partenza dell'ultimo figlio da casa. Il ritorno dei figli a casa durante la transizione menopausale risulta in una riduzione del buon umore e in una diminuzione di frequenza dell'attività sessuale nelle donne: si potrebbe allora parlare di "sindrome del nido troppo pieno" (52).

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

Altri studi hanno dato maggiore attenzione alle conseguenze di violenze fisiche, emotive o sessuali sull'umore della donna di mezza età: la violenza da parte del partner è fattore predittivo di umore depresso, divorzio o separazione, scarso interesse sessuale e utilizzo di farmaci psicoattivi (53).

Tra le indagini più recenti, lo Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID) è stato utilizzato per determinare l'incidenza di sintomi depressivi o di depressione maggiore in 266 donne in età premenopausale o perimenopausale senza sintomi depressivi all'inizio dell'indagine (54). Delle donne prese in esame, 42 (15,8%) sono andate incontro ad un episodio di depressione maggiore nei 7 anni successivi. I fattori di rischio sono risultati essere:

- **sintomi vasomotori frequenti** (almeno 6 episodi in 2 settimane): aumentano di due volte il rischio di depressione (HR 2.14, $p=0.03$). Questo studio correla con altri che dimostrano come le vampate, lungi dall'essere un semplice segno di regolazione neurovegetativa, siano in realtà un semaforo rosso che si accende sulla vulnerabilità complessiva del cervello alla carenza di ormoni sessuali. Le vampate severe e/o frequenti sono infatti fattore predittivo di aumentata vulnerabilità alla depressione, alla malattia di Alzheimer e al parkinsonismo;
- **storia di episodi ansiosi precedenti** (HR 2.20, $p=0.02$), anche se non è chiaro se si manifesti prima l'ansia o la depressione;
- **episodi dolorosi** negli anni precedenti o durante lo studio (HR 2.25, $p=0.04$); non è ancora chiarito se influiscano di più sulla manifestazione del primo episodio o sulla ricorrenza delle recidive;
- utilizzo di **sostanze psicoattive**;
- un **BMI elevato**;
- **problemi economici**.

La controversia sul ruolo delle modificazioni endocrine e di salute correlate all'età e alla menopausa rispetto ai fattori psicodinamici resta attuale. I ricercatori di estrazione biologica (ginecologi, neurologi e psichiatri) tendono a dare sempre maggiore attenzione ai fattori neuroendocrini, mentre i ricercatori di matrice psicodinamica danno una priorità etiologica ai vissuti negativi personali. Per esempio, secondo Bromberg et al. (2008) più che i reali problemi oggettivi di salute e il calo di prestanza fisica fisiologica all'avanzare dell'età, ciò che è più rischioso per l'insorgenza di depressione in menopausa sarebbe il timore e la percezione negativa di essi (HR 1.88, $p=0.07$).

In questo studio non sono state trovate associazioni fra i livelli di ormoni sessuali e/o l'alterazione del pattern mestruale e l'inizio della depressione (54).

Comorbilità neurologiche

La depressione è fattore predittivo di altre patologie neurodegenerative, associate all'età, all'invecchiamento cerebrale e alla carenza estrogenica, quali la malattia di Alzheimer, e il Parkinsonismo. Due studi recentemente pubblicati hanno dimostrato che la menopausa precoce iatrogena, per cause non oncologiche, aumenta significativamente il rischio di malattia di Alzheimer e di Parkinsonismo (55, 56);

Le donne sottoposte ad asportazione in età fertile di una o entrambe le ovaie presentano un aumento significativo di deterioramento cognitivo o di morbo di Alzheimer con un odd ratio [OR] = 1.46 (95% CI 1.13 - 1.90); aggiustato per livello educativo, tipo di metodo di indagine e storia di depressione. Il rischio era tanto maggiore quanto più giovane era l'età al momento dell'ovariectomia ($p < 0.0001$), con un picco di vulnerabilità quando l'intervento è effettuato prima dei 38 anni e una vulnerabilità che resta significativa fino ad una ovariectomia prima dei 45 anni. Questo significa che la perdita di estrogeni e di testosterone (anche la riduzione del 50% della produzione ovarica del testosterone quando l'ovariectomia è monolaterale):

- a) priva il cervello di ormoni essenziale per la salute dei neuroni, con conseguenze drammatiche sulle capacità cognitive della donna;
- b) aumenta probabilmente la componente vascolare del deterioramento cognitivo (la cosiddetta "demenza aterosclerotica") e/o dei deficit del sistema colinergico genericamente legati all'età;

Questi dati sottolineano il concetto di "critical time window" (57), di finestra temporale critica, anche quando si parli di terapie ormonali sostitutive: gli estrogeni subito dopo la menopausa, specie se precoce, sono molto protettivi per la salute del cervello, sia per un'azione diretta sul neurone, sia per un'azione protettiva indiretta sul sistema cardiovascolare. In caso di menopausa chirurgica, gli estrogeni agiscono ancor meglio in sinergia con il testosterone, che agisce sia aumentando le neurotrofine, tra cui il Nerve Growth Factor, NGF, e il Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF, sia stimolando le cellule staminali del cervello, come indicano alcuni studi preliminari (24).

Prospettive terapeutiche

Gli ormoni sessuali rappresentano dunque un fattore trofico primario per la salute del cervello e le basi neurobiologiche del comportamento e delle emozioni. La loro carenza contribuisce ai segni e ai sintomi menopausali, anche di tipo affettivo, creando le condizioni biologiche per una maggiore vulnerabilità a eventi stressanti personali o contestocorrelati. I sintomi e i segni di menopausa possono essere attenuati dalla terapia ormonale sostitutiva (TOS) (58-61)

Come principio generale, la TOS dovrebbe essere iniziata all'esordire dei sintomi menopausali. (59, 61, 62). Gli ormoni a disposizione del clinico includono:

- a) **Estrogeni** (estradiolo, estriolo o estrogeni naturali coniugati): secondo le attuali linee guida, la dose di estrogeno dovrebbe essere la più bassa possibile sufficiente a ridurre efficacemente i sintomi menopausali. Sono disponibili per via orale, transdermica (gel o cerotti), nasale o topica (vaginale) (59);
- b) **Progestinici**: sono disponibili tre classi principali di progestinici. Possono interagire con 5 diversi recettori: progestinico, estrogenico, androgenico, glucocorticoide e mineralcorticoide con effetto agonista, antagonista o neutro. (63). La loro azione metabolica, endocrinologica e sessuale può variare molto da un tipo di progestinico all'altro. La scelta del progestinico dovrebbe essere valutata a seconda dei bisogni terapeutici della paziente (androgenico, antiandrogenico, neutro) e dei rischi metabolici. (63). La dose e lo schema di somministrazione dovrebbero essere aggiustati a seconda della dose di estrogeni per garantire la protezione endometriale. Sono somministrabili per via orale, transdermica, vaginale, iniettiva intramuscolare, intrauterina (IUD al levonorgestrel);
- c) **Testosterone**: l'unica formulazione approvata contiene l'ormone bioidentico, ossia chimicamente uguale a quello prodotto dall'ovaio. Viene somministrato attraverso il cerotto al testosterone. E' stato approvato per la cura dei disturbi del desiderio (HSDD) in caso di menopausa chirurgica. Studi più recenti confermano l'effetto terapeutico anche in donne con menopausa naturale, per curare le basi biologiche del calo del desiderio (19);
- d) **Tibolone**. Tratta i sintomi menopausali tra i quali le vampate, la secchezza vaginale e il calo della libido, e ha anche un effetto benefico sull'osso (61);
- e) **Deidroepiandrosterone enantato**: l'unica formulazione approvata è in via iniettiva, combinata con estradiolo valerato, per la terapia dei sintomi menopausali.

Benefici della TOS

Terapia sistemica (orale, transdermica, iniettiva)

I sintomi neurovegetativi, come le vampate, le sudorazioni, l'insonnia e le palpitazioni possono essere attenuati se non completamente trattati dalla TOS con estrogeni - e progestinici, se l'utero è presente- (59-61, 63-65). Migliorano anche i disturbi dell'umore di lieve o media gravità, l'affaticabilità, l'irritabilità, il nervosismo (59-61, 63-65). I sintomi sessuali, quando causati da un effetto domino negativo consensuale allo squilibrio neurovegetativo e alla perdita di trofismo genitale, possono trarre molto beneficio dalla TOS. In questo modo la qualità della vita può essere mantenuta. In particolare, la terapia transdermica al testosterone ha un effetto benefico sull'umore e sulla sessualità femminile: dopo tre-sei mesi la donna può notare un aumento del 56% del desiderio sessuale, del 74% di attività sessuali soddisfacenti, e una riduzione del 40% dello stress personale prima causato dalla caduta del desiderio. La rinascita del desiderio porta con sé anche un miglioramento della risposta fisica globale: migliorano infatti in modo significativo anche l'eccitazione mentale e fisica, la capacità e l'intensità dell'orgasmo; si riduce l'ansia e migliora il senso di femminilità. (66) Molte donne riferiscono specificamente un aumento dell'energia vitale, dell'umore, dell'assertività, della voglia di vivere, della lucidità mentale e della memoria. (17).

Terapie locali (vaginali o vulvari)

I cambiamenti atrofici nel tratto urogenitale e le loro conseguenze (secchezza vaginale, dispareunia, urgenza e frequenza urinaria, cistiti post-coitali) sono migliorate dagli estrogeni. Se prescritte esclusivamente per il trattamento di questi sintomi, il trattamento di scelta è la terapia ormonale locale (vaginale). (59-61, 63-65). Trattamenti a lungo termine sono spesso richiesti in quanto i sintomi possono recidivare alla cessazione della terapia.

Rischi della TOS

L'area attualmente più controversa delle terapie ormonali riguarda i rischi. In sintesi le aree di maggiore discussione includono:

Cancro mammario

Il rischio di cancro mammario aumenta significativamente dopo 5 anni di TOS (60). In termini assoluti, l'incidenza di cancro mammario aumenta di 4 o 6 donne per centomila donne che la utilizzano per più di 5 anni. (60). Non c'è differenza di mortalità fra le pazienti che assumono e quelle che non assumono la terapia. L'aumento di rischio di tumore alla mammella con TOS è simile a quello associato ad un menarca precoce (prima degli 11 anni), una prima gravidanza tardiva (dopo i 35), la nulliparità e un moderato consumo di alcool (>20g/giorno). Il rischio associato alla TOS è di molto inferiore al rischio associato all'obesità. (67). Dato il rischio di ricorrenza, la TOS non dovrebbe essere prescritta alle donne con pregresso cancro mammario (62).

Trombosi venosa

La TOS non dovrebbe essere prescritta alle donne con pregresse tromboembolie venose profonde (TVP), in quanto aumenta di 3 volte il rischio di TVP, specialmente nel primo anno di utilizzo. Il rischio assoluto nelle donne tra i 50 e i 59 anni è dell'ordine di 3-4 donne su 10.000 all'anno, qualificato comunque come evento molto raro secondo i criteri CIOMS. Il rischio risente soprattutto di un BMI elevato e della predisposizione genetica (62).

Ictus

La TOS non dovrebbe essere prescritta in donne con un ictus pregresso. (62). L'assunzione di TOS aumenta il rischio di ictus (ischemico) di 8 donne su 100.000 all'anno. In donne tra i 50 e i 59 anni, cinque anni di TOS porterebbero un caso aggiuntivo di ictus su 1000 donne (62).

Malattia di Alzheimer

Tradizionalmente considerata come protettiva nei confronti del rischio di malattia di Alzheimer, la TOS è stata invece accusata di aumentare il rischio di Alzheimer nel Women's Health Initiative. In realtà lo studio ha dimostrato un aumento di due volte del rischio di Alzheimer (probabilmente di origine vascolare, aterosclerotica), significativo solo nelle donne di età superiore ai 75 anni. Inoltre, nell'analisi di coorte, l'effetto protettivo degli estrogeni permane se somministrati subito dopo la menopausa. Il concetto di "finestra di opportunità terapeutica" (window of opportunity) si applica dunque anche al cervello.

In sintesi, la TOS mostra i maggiori benefici sistemici, vascolari, e cerebrali se somministrata subito dopo la menopausa.

Esiste un crescente consenso su due punti chiave:

- 1) stili di vita appropriati ed adeguata assunzione di responsabilità verso la propria salute sono un prerequisito fondamentale per un invecchiamento di qualità. Questo include evitare il sovrappeso, adeguate ore di sonno, movimento fisico quotidiano, dieta povera di grassi, limitare gli alcolici;
- 2) gli ormoni hanno effetti diversi a seconda della fase della menopausa in cui sono somministrati. Sono favorevoli se somministrati subito dopo l'inizio della menopausa perché in tal caso si valorizzano gli effetti protettivi a livello cardiovascolare e cerebrale. Di converso somministrazioni tardive possono slantizzare situazioni di rischio aterosclerotico con un aumento del rischio di ictus e trombosi e di peggioramento della demenza aterosclerotica.

Terapia della depressione menopausale

Il rapporto tra depressione e carenza estrogenica resta controverso, anche se un numero crescente di studi più recenti evidenzia come lo stato ipoestrogenico postmenopausale aumenti la vulnerabilità alla depressione e riduca la risposta agli antidepressivi (2, 12, 68); Differenze metodologiche nella scelta degli strumenti possono spiegare le discrepanze evidenti in letteratura.

Attualmente, e in sintesi, le possibilità terapeutiche includono:

- a) **Miglioramento dei disturbi dell'umore con terapia sostitutiva.** Le evidenze suggeriscono un impatto positivo della TOS sui disturbi affettivi minori, con meccanismi molteplici: 1) riduzione dell'effetto domino negativo in cui la caduta dell'umore è epifenomeno delle parallele alterazioni neurovegetative, e in particolare del sonno, dovute alla carenza estrogenica; 2) aumento significativo delle endorfine, altrimenti ridotte dopo la menopausa non trattata; 3) effetto diretto sulle vie serotoninergiche (69). Anche farmaci usati per la TOS come il tibolone hanno dimostrato di migliorare significativamente gli indici depressivi perimenopausali (70). Tuttavia la TOS da sola sembra utile nelle forme lievi-moderate dei disturbi depressivi, mentre terapie antidepressive specifiche sono necessarie per la depressione maggiore.
- b) **Miglioramento di alcuni sintomi menopausali con farmaci antidepressivi,** che agiscono su alcuni denominatori neurobiologici comuni. Lo studio di Soares e Coll indica un'efficacia simile tra la TOS e l'escitalopram nella cura dei sintomi depressivi e nel miglioramento della qualità di vita delle donne in menopausa. (71). Gli studi sull'utilizzo di duloxetina e citalopram mostrano che gli antidepressivi hanno un buon impatto sui sintomi menopausali, specie di tipo vasomotorio. Questa osservazione può risultare di enorme importanza per quelle donne che non possono assumere estrogeni: per esempio le donne affette da tumori alla mammella, con vampate intense e/o frequenti, nelle quali la TOS è controindicata. (72-76).
- c) **Sinergia tra antidepressivi e terapia ormonale sostitutiva:** alcuni studi clinici dimostrano una differente risposta alla terapia antidepressiva in base all'età delle pazienti e allo stato menopausale.. Gli inibitori della ricaptazione serotoninergica (SSRIs) sembrano essere influenzati dall'età della paziente essendo più efficaci nelle donne sotto i 50 anni di età, mentre la risposta alla venlafaxina, un inibitore della ricaptazione della serotonina e norepinefrina sembra essere più costante. Sembra anche che le donne che assumono la TOS siano più sensibili all'effetto degli SSRIs, il che dimostra che gli estrogeni possono modulare il legame/ affinità o la risposta agli SSRIs. (77). In particolare, gli estrogeni possono accelerare la comparsa dell'effetto antidepressivo, riducendo il lag-time tra inizio della terapia e risultato clinicamente apprezzabile (78), o migliorare la risposta nel corso di trattamento per depressione maggiore (79). Risultano inoltre efficaci nelle forme depressive in corso di menopausa precoce iatrogena da chemioterapia, per esempio durante terapie per tumori ematologici (80).

Conclusioni

Le crescenti scoperte sulle interazioni tra ormoni sessuali e basi neurobiologiche del comportamento e delle emozioni richiedono una più stretta collaborazione tra psichiatra e ginecologo. L'obiettivo è aumentare la diagnosi precoce e la terapia dei fattori disendocrini predisponenti, precipitanti e di mantenimento che contribuiscono alla depressione perimenopausale e alle comorbilità associate.

Bibliografia

- 1) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(4):375-82.
- 2) Pae CU, Mandelli L, Kim TS, Han C, Masand PS, Marks DM et al. Effectiveness of antidepressant treatments in premenopausal versus postmenopausal women: A pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. Biomed Pharmacother. 2008; [Epub ahead of print]
- 3) Nelson HD. Menopause. Lancet, 2008;371(9614):760-70.
- 4) Melby MK, Lock M, Kaufert P. Culture and symptom reporting at menopause. Hum Reprod Update, 2005;11: 495-512.
- 5) Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. Am J Epidemiol 2001; 153: 865-74.
- 6) Burger H, Dudley EC, Hopper JL, Groom N, Guthrie JR, Green A et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4025-4030.
- 7) Lobo T. Treatment of menopausal women. Boston Lippincott, 1999
- 8) Graziottin A. Effect of premature menopause on sexuality. Women's Health. 2007;3(4),455-474. disponibile su www.alessandragraziottin.it.
- 9) Graziottin A. Hormonal therapy after menopause in: Porst H, Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006, p. 362-373. disponibile su www.alessandragraziottin.it.
- 10) Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, et al. Vasomotor symptoms are associated with

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

- depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002; 9(6), 392–398.
- 11) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause* 2005;12(3), 258–266.
 - 12) Dennerstein L, Lehert P, Guthrie JR, Burger HG. Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. *Menopause*. 2007;14(1):53-62
 - 13) Murphy PJ, Campbell SS. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep*. 2007;30(12):1788-94.
 - 14) Graziottin A. Prevalence and evaluation of sexual health problems – HSDD in Europe. *J Sex Med* 2007;4(S3); 211-219.
 - 15) Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, Koochaki PE, Leiblum SR, Graziottin A. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 107-112
 - 16) Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. *J Urol* 2000; 163:888-893.
 - 17) Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5):944-952
 - 18) Shifren JL. Androgen deficiency in the oophorectomized woman. *Fertil Steril* 2002; 77(S4):S60-2
 - 19) Mazer NA, Leiblum SR, Rosen RC. The brief index of sexual functioning for women (BISF-W) a new scoring algorithm and comparison of normative and surgically menopausal populations. *Menopause*. 2000; 7(5):350-63.
 - 20) Alexander J.L Dennerstein L. Burger H. Graziottin A. Testosterone and libido in surgically and naturally menopausal women. *Womens' Health* 2006;2(3),459-477.
 - 21) Alexander JL, Dennerstein L, Woods NF, Halbreich U, Kotz K, Richardson G et al. Arthralgias, bodily aches and pains and somatic complaints in midlife women: etiology, pathophysiology and differential diagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(S11):S15-26.
 - 22) Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004;66(1):17-22
 - 23) Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, Brugha T, De Graaf R, Alonso J. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord*. 2006;92(2-3):185-93.
 - 24) Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod* 2007;22(4):995-1002.
 - 25) Raz L, Khan MM, Mahesh VB, Vadlamudi RK, Brann DW. Rapid estrogen signaling in the brain. *Neurosignals*. 2008;16(2-3):140-53.
 - 26) Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*. 2007;72(5):381-405.
 - 27) Pien GW, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis TL. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep* 2008;31(7):991-9
 - 28) Teng E, Ringman JM, Ross LK, Mulnard RA, Dick MB, Bartzokis G et al. Diagnosing depression in Alzheimer disease with the national institute of mental health provisional criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(6):469-77
 - 29) Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med*. 2007;8 Suppl 4:S27-34.
 - 30) Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 17:S358-66.
 - 31) Caruso S, Serra A, Grillo C, De Leo V, Maiolino L, Agnello C et al. Prospective study evaluating olfactometric and rhinomanometric outcomes in postmenopausal women on 1 mg 17beta-estradiol and 2 mg drospirenone HT. *Menopause* 2008. [Epub ahead of print]
 - 32) Hajszan T, MacLusky NJ, Leranath C. Role of androgens and the androgen receptor in remodeling of spine synapses in limbic brain areas. *Horm Behav* 2008;53(5):638-46.
 - 33) MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J, Leranath C. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* 2006;138(3):957-65.
 - 34) Stein DG. Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res Rev* 2008;57(2):386-97.
 - 35) Morita K, Her S. Progesterone pretreatment enhances serotonin-stimulated BDNF gene expression in rat c6 glioma cells through production of 5alpha-reduced neurosteroids. *J Mol Neurosci* 2008;34(3):193-200.
 - 36) Murray CJL, Lopez AD. Alternative vision of the future: projecting morality and disability, 1990-2020. In: Murray CJL, Lopez AD (eds). *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injury, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston: Harvard University Press, 1990: 325-395
 - 37) Dennerstein L. Sexuality, midlife, and menopause. *Menopause*. 2008;15(2):221-2
 - 38) Bromberger JT, Harlow S, Avis N, Kravitz HM, Cordal A. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2004;94:1378-1385.
 - 39) Soares CN. Menopausal transition and depression: who is at risk and how to treat it? *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007;7:1285-1293.
 - 40) Bromberger JT, Meyer PM, Kravits HM, Sommer B, Cordal A, Powell L et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91:1435-1442.
 - 41) Maartens LWF, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology. *A*

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

- community based prospective study. *Maturitas* 2002;42:195-200.
- 42) Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-390.
 - 43) Dennerstein L, Smith AM, Morse C. Psychological well-being, mid-life and the menopause. *Maturitas* 1994;20:1-11.
 - 44) Woods NF, Mitchell ES. Pathways to depressed mood for midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health* 1997;20:119-129.
 - 45) Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-220.
 - 46) Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:685-691.
 - 47) Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;3:243-249.
 - 48) Dennerstein L, Lehert P, Koochaki PE, Graziottin A, Leiblum S, Alexander JL. A symptomatic approach to understanding women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20-70 years. *Menopause* 2007;14:688-696.
 - 49) Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15(2):223-232
 - 50) Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Lehert P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004;11:563-568.
 - 51) Dennerstein L, Lehert P, Dudley E, Guthrie J. Factors contributing to positive mood during the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:84-89.
 - 52) Dennerstein L, Dudley E, Guthrie J. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and re-entering the home. *Psychol Med* 2002; 32:545-550.
 - 53) Schei B, Guthrie JR, Dennerstein L, Alford S. Intimate partner violence and health outcomes in mid-life women: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:317-324.
 - 54) Bromberger JT, Kravitz HM, Matthews K, Youk A, Brown C, Feng W. Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women. *Psychol Med*. 2008:1-10.
 - 55) Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074-83.
 - 56) Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008;70(3):200-9
 - 57) Henderson VH. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;18:1031-1039.
 - 58) Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition *J Sex Med* 2005; Suppl 3;133-145
 - 59) Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, Birkhäuser M, Brincat MP, Gambacciani M et al. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004;7:8-11
 - 60) The North American Menopause Society Position statement. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri and postmenopausal women: october 2004 *Menopause* 2004;11(6):589-600
 - 61) Burger H, Archer D, Barlow D, Birkhäuser M, Calaf-Alsina J, Gambacciani M et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri and post menopause *Climacteric* 2004; 7(2):210-6.
 - 62) The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri and postmenopausal women: october 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(6):589-600
 - 63) Graziottin A. The woman patient after WHI. *Maturitas*.2005;51(1):29-37
 - 64) Lobo RA. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999.
 - 65) Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766-777.
 - 66) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et al. Estrogens plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534
 - 67) Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynecol Obstet* 2003;82:187-197.
 - 68) Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):23-7.
 - 69) Studd J. Why are estrogens rarely used for the treatment of depression in women? *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(2):63-4.
 - 70) Inan I, Kelekci S, Yilmaz B. Psychological effects of tibolone and sequential estrogen-progestogen therapy in perimenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20(2):64-7.
 - 71) Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo LF et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006;13:780-786.

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

- 72) Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients--a double-blind, randomized study. *Ann Oncol.* 2007;18(4):689-93.
- 73) Loprinzi CL, Barton D, Rummans T. Newer antidepressants inhibit hot flashes. *Menopause.* 2006;13(4):546-8.
- 74) Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, Viguera AC, Somley BL, Koch JK et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:943-950.
- 75) Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL, Cohen LS. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003;64:473-9.
- 76) Tong IL. Treatment of menopausal hot flashes. *Med Health R I.* 2008;91(3):73-6.
- 77) Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health* 2005;14:609-616.
- 78) Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, Altshuler LL, Troung C, Elman S et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2007;41(3-4):338-43.
- 79) Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(6):774-80.
- 80) Lin YH, Liu CY, Hsiao MC. Combined antidepressant and hormone treatment is effective for chemotherapy-induced menopausal syndrome. *Eur Psychiatry.* 2005;20(1):76-7.