

Menopausa precoce: ansia, depressione e disturbi del sonno

***C. Mencacci, **R. Anniverno, **E. Gadler**

* U.O.P. Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli, Milano

** P.O.M. Melloni, Milano

Introduzione

La menopausa è un periodo considerato a rischio in molte donne della popolazione generale per disturbi depressivi e ansiosi. In modo particolare la **perimenopausa** risulta essere l'epoca di maggiore **vulnerabilità all'esordio o alla ricorrenza di un disturbo dell'umore o ansioso**.

Si ritiene che ciò sia determinato da una serie di fattori di rischio, tra i quali un contributo determinante viene svolto dalle **modificazioni ormonali** che si manifestano in questo periodo di transizione verso la menopausa conclamata. Se la graduale riduzione estroprogestinica in menopausa promuove una deflessione timica o un'attivazione ansiosa che può manifestarsi nel tempo, in **menopausa precoce (Premature Ovarian Failure, POF)** questi disturbi si propongono in modo drastico per la **repentina caduta ormonale** (Chedraui et al 2009).

Menopausa precoce: disturbi affettivi e del sonno

L'ipotesi che il **sistema neurotrasmettitoriale monoaminergico** sia **sensibile a cambiamenti ormonali** durante specifici periodi di vita della donna è ormai accreditata, e legittima la comparsa di **psicopatologia** sia in **perimenopausa** che in **menopausa precoce** (Deecher et al 2008).

Nella **menopausa precoce o prematura** sia spontanea che indotta si osserva una **frequenza elevata di depressione rispetto alla menopausa naturale**. Problemi e **sintomi psichiatrici** come agitazione, depressione, insonnia, ansia, fobie, disturbi psicosomatici e disfunzioni sessuali sono stati riportati in Letteratura dopo interventi chirurgici di ovariectomia e/o isterectomia (Green et al 2009).

È bene considerare come in Letteratura emergano altri studi che evidenziano un miglioramento della qualità della vita e della depressione in pazienti ovariectomizzate o con isterectomia, a prova che non solo i drastici **mutamenti ormonali** sono la causa di una sintomatologia psicopatologica nella menopausa precoce, ma che anche altri **fattori bio-psico-sociali** contribuiscono a costruire elementi potenziali di rischio o protettivi (Harlow et al 2000).

L'età, lo stato sociale, il supporto familiare, la motivazione dell'intervento, l'importanza dell'organo per l'identità sessuale possono influenzare il vissuto della paziente che subisce un intervento chirurgico e destabilizzare un assetto di normotimia (Llanezaa et al 2010).

Anche nelle donne con menopausa spontanea prematura (POF) viene osservato un **aumento dell'ansia libera, delle somatizzazioni, dell'irri-**

tabilità e di **sintomi depressivi** rispetto alle donne con normale funzione ovarica (van der Stege et al 2008).

È stata riportata in Letteratura un'associazione tra **POF e distress psicologico** caratterizzata da **sentimenti di perdita, di rabbia, di dolore e di vergogna** che possono sovrastare le pazienti e peggiorare la presentazione del quadro clinico. Si possono osservare anche **disturbi del sonno sostenuti dalla carenza estrogenica**. In relazione a questa rappresentazione sintomatologica diventa di rilievo terapeutico, nella presa in cura della paziente, anche un **supporto psicologico** (Nelson et al 2005).

Inoltre tra le conseguenze a breve termine della menopausa prematura, oltre ai sintomi vasomotori e ai disturbi sessuali, compaiono anche **difficoltà neurocognitive** come i **disturbi dell'attenzione, della concentrazione e della memoria a breve termine** (Okeke et al 2013).

Il gruppo australiano di Gibson-Helm ha effettuato uno studio su un campione di donne ridotto ($n = 77$) che mostra risultati statisticamente significativi rispetto alla rappresentazione dei sintomi tra premenopausa, menopausa precoce spontanea (POF) e menopausa precoce su base iatrogena (MIPM). La frequenza dei diversi sintomi vasomotori e psichici tra i gruppi di donne varia in relazione alla tipologia di menopausa. Le **difficoltà nel sonno risultano superiori nelle donne in menopausa su base iatrogena** rispetto agli altri due gruppi di confronto (premenopausal = 26%, POF = 44%, MIPM = 69%, $p = 0.01$), e la medesima differenza si osserva per i **sintomi depressivi** (premenopausal = 4.4-22%, POF = 20-25%, MIPM = 38-59%, $p < 0.05$), le **hot flashes** (premenopausal = 4.4%, POF = 28%, MIPM = 59%, $p < 0.001$), le **vampate di calore notturne** (premenopausal = 4.4%, POF = 20%, MIPM = 52%, $p < 0.001$) e il **ridotto interesse sessuale** (premenopausal = 17%, POF = 52%, MIPM = 54%, $p = 0.02$) (Gibson-Helm et al 2014).

Prospettive terapeutiche

Oltre alla sintomatologia psicopatologica anche alcuni sintomi fisici derivanti dalla menopausa chirurgica e iatrogena possono trovare beneficio dalle **terapie psichiatriche**. Ad esempio, la **gabapentina** nelle donne in postmenopausa a seguito di una diagnosi di tumore al seno è indicata nel **trattamento delle hot flashes** con un buon rapporto tra efficacia e tollerabilità. In modo particolare, il **dosaggio di 900 mg/die** risulterebbe maggiormente efficace (Pandya et al 2005).

Anche alcuni **antidepressivi della classe SSRI e SNRI** si sono osservati efficaci nella gestione dei sintomi neurovegetativi in donne con menopausa iatrogena per tumore al seno.

Fluoxetina e paroxetina hanno dimostrato una buona efficacia sulle **hot flashes** in donne con tumore al seno, **riducendo le vampate sino al 50% in caso di fluoxetina e oltre il 65% con la paroxetina** (Loprinzi et al 2002; Stearns et al 2003a; Stearns et al 2005).

Nella classe SNRI, la **venlafaxina** si è dimostrata efficace già al dosaggio di 37.5 mg/die nel ridurre le **hot flashes**, con un successo ancora maggiore se somministrata a 75 mg/die (Quella et al 1999; Barton et al 2002).

Gli SSRI sono comunemente prescritti nel trattamento delle **hot flashes** in donne che assumono tamoxifene. Questa considerazione è meritevole di attenzione poiché alcuni SSRI come fluoxetina o paroxetina, interagendo sul medesimo citocromo CYP2D6, **riducono il metabolita attivo del tamoxifene limitando l'azione terapeutica del farmaco** (Stearn et al 2003b).

Conclusioni

Il trattamento della depressione e della sintomatologia ansiosa che compaiono in menopausa trova beneficio dalla terapia con **antidepressivi di nuova generazione (SSRI, SNRI)**.

Tuttavia **la combinazione con terapia estrogenica** ha evidenziato un effetto di **efficacia superiore nelle donne in menopausa iatrogena**, offrendo un effetto sinergico alla cura con antidepressivi e funzionale per una migliore qualità di vita (Lin et al 2005).

Bibliografia

- Barton D, La Vasseur B, Loprinzi C, Novotny P, Wilwerding MB, Sloan J. Venlafaxine for the control of hot flashes: results of a longitudinal continuation study. *Oncol Nurs Forum*. 2002 Jan-Feb;29(1):33-40.
- Chedraui P, Pérez-López FR, Morales B, Hidalgo L. Depressive symptoms in climacteric women are related to menopausal symptom intensity and partner factors. *Climacteric* 2009;12:395-403
- Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology*, January 2008 Volume 33, Issue 1, Pages 3-17
- Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. *Climacteric*. 2014 Dec;17(6):666-73
- Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2374-2381.
- Harlow BL, Signorello LB.. Factors associated with early menopause. *Maturitas*, april 28, 2000. Vol 35 pg 3-9
- Lin YH, Liu CY, Hsiao MC. Combined antidepressant and hormone treatment is effective for chemotherapy-induced menopausal syndrome. *Eur Psychiatry*. 2005 Jan;20(1):76-7.
- Llanaez P, García-Portilla MP, Llanaez-Suárez D, Armott B, Pérez-López FR. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas*. 2012 Feb;71(2):120-30
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, Halyard MY, Pruthi S, Novotny PJ, Rummans TA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1578-83.
- Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*. 2005 May;83(5):1327-32
- Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 Jan;3(1):90-5
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ, Banerjee TK, Flynn PJ. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):818-24.
- Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, Antolak SJ Jr, Pisansky TM. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 1999 Jul;162(1):98-102
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003a Jun 4;289(21):2827-34.
- Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*.

2003b Dec 3;95(23):1758-64.

- Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, Ullmer L, Gallagher A, Cullen J, Gehan E, Hayes DF, Isaacs C. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6919-30.
- van der Stege JG¹, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, van Santbrink EJ, Apperloo MJ, Weijmar Schultz WC, Hoek A. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23-31.

PROGRAMMA

- 08.00 - 08.45** Registrazione dei partecipanti
- 08.45 - 09.00** **Introduzione e obiettivi del corso**
Alessandra Graziottin (Milano)
Anna Maria Paoletti (Cagliari)
- 09.00 - 09.30** **Letture inaugurale**
La menopausa precoce nell'adolescente
Vincenzina Bruni (Firenze)
- 09.30 - 11.00** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA
Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni
- 09.30 - 09.50** **Menopausa precoce iatrogena e comorbidità, sessuali e non**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 09.50 - 10.10** **Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile**
Giovanni Biggio (Cagliari)
- 10.10 - 10.30** **Menopausa precoce, insonnia, ansia e depressione**
Claudio Mencacci (Milano)
- 10.30 - 11.00** **Discussione**
- 11.00 - 11.30** **Coffee break**
- 11.30 - 12.30** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ
Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu
- 11.30 - 11.50** **Menopausa precoce e salute vulvovaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 11.50 - 12.10** **Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione**
Eleonora Porcu (Bologna)
- 12.10 - 12.30** **Discussione**
- 12.30 - 13.45** **SIMPOSIO:**
MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE
Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina
- 12.30 - 12.50** **Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)
- 12.50 - 13.10** **Menopausa precoce e artrosi aggressiva**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 13.10 - 13.30** **Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo**
Marco Gambacciani (Pisa)
- 13.30 - 13.45** **Discussione**
- 13.45 - 14.30** **Lunch**

14.30 - 16.10

SIMPOSIO:

MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI

Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

14.30 - 14.50

Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

14.50 - 15.10

Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

15.10 - 15.30

Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare

Marco Gambacciani (Pisa)

15.30 - 15.50

Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio)

Daniele Grassi (Modena)

15.50 - 16.10

Discussione

16.10 - 16.30

Coffee break

16.30 - 18.30

SIMPOSIO:

MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE

Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini

16.30 - 16.50

Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché

Franca Fruzzetti (Pisa)

16.50 - 17.10

DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce

Tommaso Simoncini (Pisa)

17.10 - 17.30

Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia

Chiara Micheletti (Milano)

17.30 - 17.45

Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna

Claudio Gustavino (Genova)

17.45 - 18.00

Ruolo degli integratori in post menopausa precoce

Dania Gambini (Milano)

18.00 - 18.30

Discussione

18.30

Conclusioni e Valutazioni ECM

INDICE

La menopausa precoce nell'adolescente	pag. 05
Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non	pag. 09
Steroidi e neurobiologia del cervello femminile	pag. 17
Menopausa precoce: ansia, depressione e disturbi del sonno	pag. 19
Menopausa precoce e salute vulvovaginale	pag. 23
Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche	pag. 29
Menopausa precoce e artrosi aggressiva	pag. 37
Menopausa precoce: ruolo del calcio e della vitamina D nel metabolismo osseo	pag. 47
Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce	pag. 55
Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche	pag. 65
Menopausa precoce e rischio cardiovascolare	pag. 73
Menopausa precoce e problematiche urologiche: ruolo degli estrogeni e del D-mannosio	pag. 77
Estroprogestinici e ormoni bioidentici: quando, a chi e perché	pag. 85
DHEA e testosterone: ruolo degli ormoni maschili dopo menopausa precoce	pag. 87
Ruolo della psicoterapia nella menopausa precoce	pag. 93
Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna	pag. 101
Ruolo degli integratori in post menopausa precoce	pag. 107