

Menopausa, disturbi del sonno, squilibrio psico-neuro-endocrino-immunologico (P.N.E.I.), aging e patologie correlate.

Ascanio Polimeni

RESEARCH GROUP FOR AGING INTERVENTION (WWW.REGENERAGROUP.COM)
SPECIALISTA IN BRONCOPNEUMOLOGIA, NEUROENDOCRINOLOGIA, CRONOBIOLOGIA

INTRODUZIONE

Il Sonno è un processo attivo caratterizzato dal ripetersi ciclico di alcuni fenomeni fisiologici, organizzati in diversi stadi, secondo una determinata sequenza temporale; ciascuno di questi è caratterizzato da un particolare pattern di onde rilevabile mediante l'elettroencefalogramma che caratterizzano le fasi del sonno REM e NREM. Nel corso di una notte attraversiamo vari cicli di sonno REM, (rapid eye movements) alternati da fasi di sonno non-REM. Ognuno di questi cicli dura ca. 90 minuti, poi entriamo nel ciclo successivo e così via, per tutta la notte. Questi cicli sono esempi di ritmi ultradiani perché hanno una frequenza più alta dei ritmi circadiani ("circadiano" significa "circa della lunghezza di un giorno"). Un adulto passa più o meno il 75% della notte nella fase non-REM e il 25% nella fase REM. Il sonno non-REM è generalmente suddiviso in 4 stadi. Quando ci addormentiamo, dopo uno stato di sonnolenza, entriamo nel primo stadio del sonno non-REM. Si tratta di un sonno leggero che dura solo pochi minuti in cui è facile essere svegliati da stimoli esterni. Poi entriamo nel secondo stadio del sonno non-REM che dura tra 5 a 15 minuti. Successivamente giungiamo nel terzo stadio non-REM in cui i movimenti sia degli occhi che del corpo sono assenti per poi arrivare alla fase di sonno più profondo, il quarto stadio del sonno non-REM, che, durante il primo ciclo, può durare da 20 a 40 minuti. Poi torniamo indietro fino allo stadio 2 e, dopo, comincia una prima fase di sonno REM. Con il proseguire della notte, la suddivisione dei singoli cicli in REM e non-REM cambia, vale a dire il sonno REM dura sempre di più, ma fra uno stadio REM e l'altro si osserva un periodo di almeno 30 minuti di altri tipi di sonno o, addirittura, di brevi risvegli. Metà del periodo intero di sonno REM occorre nell'ultimo terzo del sonno e la durata più lunga è di 50 minuti mentre il sonno non REM prevale decisamente nel primo terzo (Fig 1). Durante il sonno REM il nostro cervello non sembra riposare affatto ed è la fase del sonno in cui si sogna. L'elettroencefalogramma (EEG) presenta onde irregolari, veloci e di basso voltaggio, molto simili a quelle dello stato di veglia. Il consumo di ossigeno del cervello, che è un parametro per misurare l'utilizzo di energia, è più alto durante il sonno REM che nel cervello sveglio. In questa fase del sonno i muscoli del nostro scheletro sono paralizzati (atonia) in quanto le attività dei motoneuroni sono inibite, quindi i comandi del

cervello non arrivano a destinazione (ad eccezione dei piccoli muscoli dell'orecchio interno e di quelli che muovono gli occhi che sono molto attivi).

Questa mini review si propone di esporre brevemente gli effetti del DHEA, in particolare di quelli neuroendocrini, e di come il calo dei suoi livelli sia uno dei maggiori meccanismi implicati nel fenomeno dell'aging. Proprio per questo l'uso del DHEA è stato proposto come possibile terapia ormonale sostitutiva alternativa a quella tradizionale od un suo complemento.

Il motivo principale del grande interesse che sempre più si riversa sulla terapia ormonale sostitutiva è la ricerca della formulazione più idonea per la donna e con i minori effetti collaterali. Questo non è tanto dettato da una moda momentanea, quanto piuttosto dal fatto che l'aspettativa di vita è aumentata progressivamente, con il risultato che le donne vivono per più di un terzo della loro vita in menopausa[3].

Sono molti gli studi che hanno analizzato e compreso i cambiamenti della funzionalità surrenalica durante l'invecchiamento e che hanno valutato la possibilità di utilizzare, come terapia ormonale sostitutiva alternativa, il DHEA, un precursore sia degli androgeni che degli estrogeni[4] e di questo quindi discuteremo.

Nel sonno non-REM le caratteristiche dell'EEG sono onde lente ad alto voltaggio e questo rivela che molte cellule nervose della corteccia cerebrale oscillano in sincronia. Durante il sonno non-REM il corpo è capace di muoversi, ma solo raramente il cervello ordina ai muscoli di produrre qualche movimento, per esempio per cambiare posizione. Il cervello riposa e l'utilizzo dell'energia è al minimo dell'intera giornata [1].

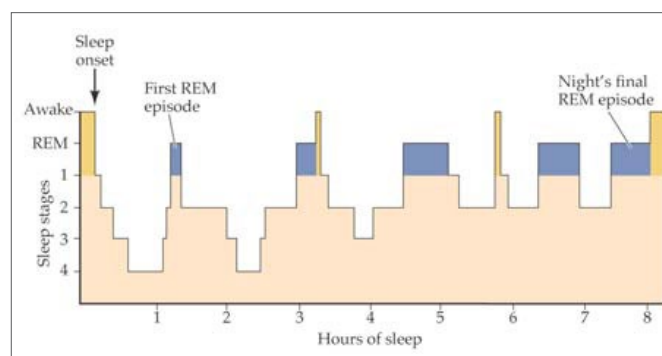


Fig. 1 - Caratteristiche del sonno con le fasi REM e loro durata

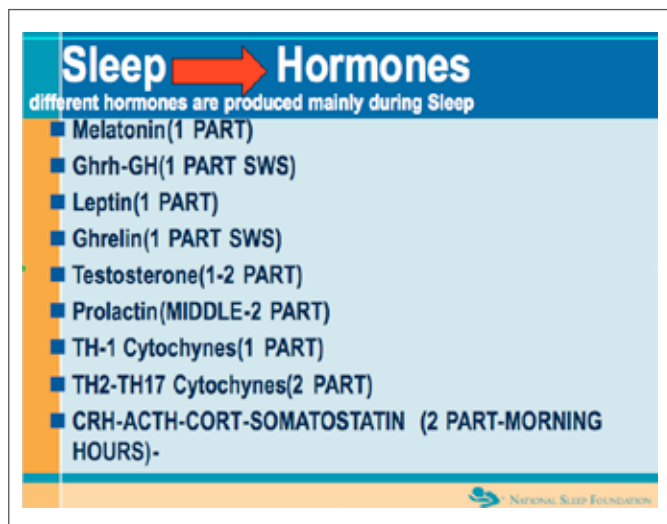


Fig. 2- Variazioni ormonali durante il sonno

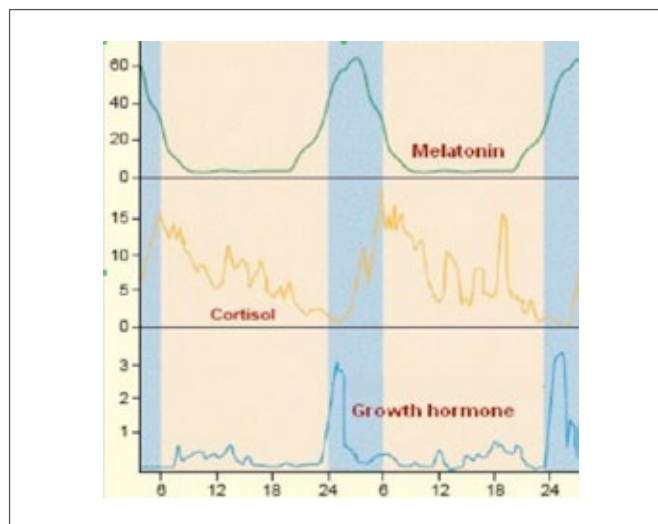


Fig. 3 - Variazioni del rilascio di Melatonina, GH e Cortisolo durante il sonno.

Il sonno svolge un ruolo vitale per il nostro benessere psicofisico al pari di quello svolto dal cibo che ingeriamo, dall'aria che respiriamo e dall'attività fisica e la sua qualità è strettamente correlata alla qualità e all'aspettativa di vita.

È DISTURBI DEL SONNO ED AGING
ormai dimostrato che i disturbi del sonno come l'insonnia cronica, la sindrome delle gambe senza riposo e l'apnea ostruttiva, molto diffusi nella popolazione che invecchia e che sono altresì favoriti dalla ridotta capacità di fronteggiare lo stress da parte della popolazione anziana, possono promuovere un invecchiamento non favorevole ed essere concausa di molteplici patologie correlate all'età nonché aumentare il rischio di mortalità per diverse cause [2]. Tra le patologie legate all'insonnia e ad altri disturbi del sonno, vanno segnalate l'obesità, il diabete, le patologie cardiovascolari e la sindrome metabolica [3-5]. I disturbi del sonno che caratterizzano il processo di invecchiamento sarebbero altresì un importante concausa dei disturbi del del tono dell'umore e della memoria di varia gravità, dell'immunosenescenza e dell'inflammaging [6-8].

Diversi studi hanno messo in evidenza come l'insonnia cronica possa favorire l'aumento del rischio di mortalità per malattie cardiovascolari [9, 10]. D'altra parte nei centenari in buono stato di salute, si osserva un sonno più continuativo e ristoratore associato ad un maggior equilibrio dei ritmi circadiani. Disturbi del sonno, disarmonia dei ritmi circadiani, in particolare di quelli ormonali come espressione di un alterato funzionamento dell'orologio biologico, andrebbero quindi considerati come un importante marker biologico di invecchiamento sfavorevole.

IL SONNO ED IL NETWORK P.N.E.I.

Molteplici sono le funzioni del sonno, tra queste vanno menzionate la conservazione dell'energia, la consolidazione della memoria e il recupero psicofisico. L'orchestra del sonno è inserita perfettamente nel grande network P.N.E.I. (psico-neuro-endocrino-immunologico) e

quindi interagisce vicendevolmente con il sistema nervoso, endocrino ed immunitario. Il sonno influenza i tre grandi sistemi e ne è direttamente condizionato sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Ad esempio, un cambiamento psico-neuro-endocrino importante come quello che caratterizza l'età menopausale, favorirà l'insorgenza di disturbi del sonno e viceversa i disturbi del sonno aggraveranno la disarmonia di tutto il sistema pnei favorendo le problematiche menopausali e quindi l'aging e le patologie correlate.

Il sistema nervoso naturalmente è il grande protagonista dell'orchestra del sonno che si alterna circadianamente con lo stato di veglia. Questa coinvolge diverse strutture nervose e molteplici circuiti neurotrasmettitoriali che presentano maggiore o minore attività a seconda delle varie fasi del sonno. Durante le fasi di veglia prevalgono le attività dei neuroni orexinergici, catecolaminergici, dell'acetilcolina, dell'istamina e della serotonina. Quest'ultima essendo il precursore della melatonina è coinvolta nell'induzione del sonno insieme all'adenosina ed al sistema gabaergico.

L'attività dei neuroni serotoninergici diminuisce progressivamente andando dalla veglia alle fasi del sonno non REM e quindi a quelle del sonno REM durante il quale è minima, per poi risalire alla fine di questo. Il sistema gabaergico è il grande protagonista dell'induzione del sonno e del sonno non REM, la sua attività è inibita durante il sonno REM e naturalmente durante la veglia.

I nuclei acetilcolinergici sono maggiormente coinvolti durante il sonno REM specie nella sua fase iniziale, mentre nella fase terminale prevale l'attività dei nuclei noradrenergici. Entrambi quest'ultimi sistemi neurotrasmettitoriali sono inibiti durante la fase del sonno non REM.

Naturalmente anche il sistema endocrino ed il sonno interagiscono reciprocamente. Durante le diverse fasi del sonno vengono liberati molteplici ormoni che a loro volta influenzano il sonno nei suoi vari aspetti: il tempo di induzione, l'alternanza REM-non REM, il livello di profondità, la continuità e la durata. Nel sonno vengono rilasciati molti ormoni a circadianità prevalentemente notturna: tra questi vanno ricordati la me-

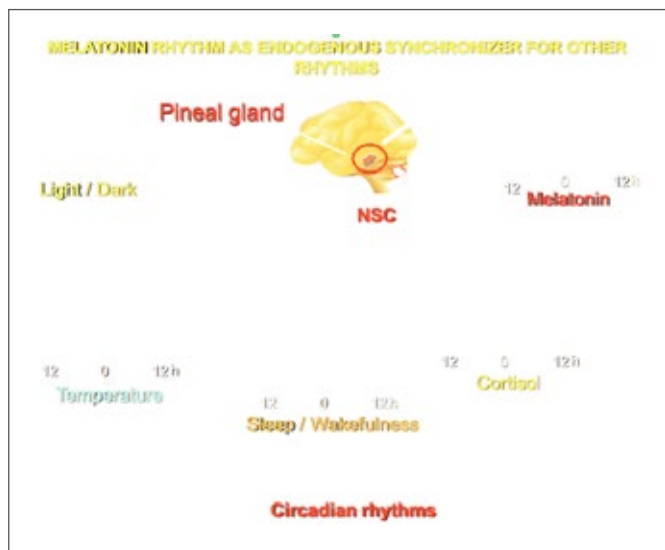


Fig. 4 - Il ruolo rilevante della melatonina nel controllo del sonno e della temperatura corporea

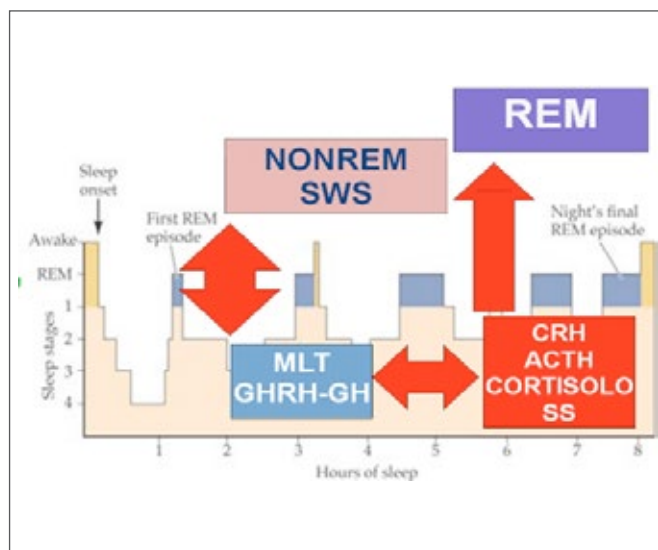


Fig. 5 - Variabilità specifiche degli assi GHRh-GH e CRF-ACTH-Cortisolo nel corso del sonno

latonina, il GH, la leptina (con zenit nella prima parte della notte con prevalenza di fasi nonREM), mentre nella seconda parte della notte (dominata dal sonno REM) vengono rilasciati gli ormoni della veglia come quelli dell'asse CRH-ACTH-CORTISOLO e gli ormoni tiroidei (Fig.2 e 3).

La melatonina, neuroormone prodotto dalla ghiandola pineale durante la notte e con uno zenit tra le 2 e le 4 è il grande regolatore dei ritmi circadiani (Fig 4); è anche il protagonista dell'induzione del sonno (riduce il tempo di addormentamento) mediante effetti diretti sulle aree sonnogeniche ed effetti indiretti mediati dalla riduzione della temperatura corporea, dall'azione positiva sul sistema del gaba, sul parasimpatico e di inibizione del simpatico e del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori (glutammato,dopamina e catecolamine). Il neuroormone non influenza il tempo totale dedicato al sonno, non altera l'armonia globale dell'architettura del sonno pur influenzando positivamente entrambe le fasi del sonno prioritario (REM e nonREM profondo) [11]. Altro grande protagonista della fase del sonno ad onde lente da cui viene stimolato (SWS-fasi 3-4 del sonno non REM) è l'ormone della crescita (GH). L'ormone a sua volta potenzia la fase del SWS ed in parte la fase REM a discapito della fase non REM del sonno così detto superficiale (fasi 1-2 del sonno nonREM) [12,13].

L'asse ormonale GHRh-GH e melatonina da un lato a predominanza nella prima parte della notte si alterna nelle sue funzioni con l'asse CRH-ACTH-CORTISOLO che è maggiormente espresso insieme all'asse TSH-TRH nella seconda parte della notte e durante la prima parte del giorno.

Il cortisolo, l'ormone dello stress e della veglia per eccellenza, favorisce i risvegli notturni, la frammentazione e la superficializzazione del sonno (stimola le fasi del sonno 1-2 nonREM, mentre inibisce le fasi del sonno lento o SWS) e riduce il tempo totale dedicato al sonno. Circa i suoi effetti sul sonno REM, questi sono di stimolo in dosi fisiologiche, ma di inibizione per livelli elevati come quelli che si osservano nel Morbo di Cushing o durante l'aging in cui si ha un progressivo innalzamento dei livelli notturni dell'ormone. I due sistemi GHRH-GH da una parte e CRH-ACTH-CORTISOLO coadiuvato dalla SOMATOSTATINA dall'altra, svolgono

azioni antagoniste e si inibiscono a vicenda (Fig.5).

Anche la prolattina, il DHEA e il testosterone sono particolarmente correlati con le fasi del sonno REM. Per quanto riguarda gli ormoni sessuali estrogeni e progesterone con ritmicità ultradiana, questi vengono rilasciati anche durante il sonno, ne influenzano l'architettura mediante effetti sui neurotrasmettitori e sui centri del sonno, nonché attraverso l'azione su altri ormoni[14]. L'estradiolo eserciterebbe influenze specialmente sulla fase REM (acetilcolina) ed in tono minore sulla fase non REM (serotonina, gh, melatonina) [15]. Il progesterone ed un suo derivato l'allopregnanolone (coinvolto in molte problematiche umorali nel periodo premenstruale e premenopausale) influenzano positivamente la globalità del tempo dedicato al sonno, la velocità nell'induzione del sonno ed in particolare la fase non REM del sonno profondo (effetti mediati dal GABA, dal GH e dalla melatonina e dall'inibizione del TRH) [16-20]. Naturalmente, oltre ai già citati ormoni, ce ne sono altri che influenzano le varie fasi del sonno e lo stato di veglia in modo diverso come la galanina, l'NPY, l'ossitocina, la vasopressina ed in particolare l'orexina. Questo neuropeptide in contrapposizione alla melatonina che è l'interruttore del sonno, attiva lo stato di veglia mediante il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori come la dopamina, l'acetilcolina e la noradrenalina. L'orexina influenza positivamente i centri dell'appetito, i neuroni orexinergici sono stimolati dalla grelina ed inattivati dalla leptina. Uno sbilanciamento tra questi tre ormoni ed in particolare un incremento di grelina ed orexina ed un decremento di leptina stanno alla base della sindrome metabolica e dell'obesità correlate ai disturbi del sonno correlati all'età.

Anche il sistema immunitario beneficia degli effetti del sonno che ne regola la circadiana alternanza tra l'immunità cellulo-mediata (TH1), quella umorale (TH2), che si inibiscono a vicenda, e la TH17 (Fig 6) [21-23].La prima ci difende dalle infezioni intracellulari(virus ed alcuni batteri) e dalle patologie neoplastiche mentre se iperespressa favorisce le malattie autoimmuni d'organo(tiroidite hashimoto, chron,diabete giovanile,sclerosi multipla); questa si sviluppa prevalentemente nella prima parte della notte (in cui è maggiormente prevalente il sonno nonREM nelle fasi 3-4) ed è animata dagli ormoni

GH e melatonina. Quella umorale viene attivata nelle infezioni extracellulari di tipo parassitario, ma se iperattiva promuove le allergie, si espleta prevalentemente durante la parte finale della notte e durante le ore diurne (TH2) e viene stimolata dal cortisolo e dalla vit.D.

Il ramo TH17 animato dall'IL6 ci protegge dalle infezioni batteriche e fungine extracellulari ma se iperespresso promuove molte patologie infiammatorie croniche ed autoimmuni sistemiche (LES); questo svolge la propria attività specialmente nella primissima parte della notte (attivato dall'induzione del sonno e dalle fasi non REM del sonno superficiale) e nella seconda parte del sonno (stimolato dalla fase REM) mentre presenta una minima attività nella fase del sonno SWS ed all'alba (inibito dal picco di cortisolo).

Poiché i disturbi del sonno legati all'età comportano un'alterazione della sua architettura, caratterizzata da una maggiore

depressione del SWS rispetto al non REM superficiale ed al sonno REM, nel corso dell'aging, come esposto successivamente, avremo una progressiva disregolazione immunologica con coesistenza di lieve immunodepressione (deficit TH1) e di infiammaging (incremento TH2 e TH17) [24].

D'altra parte il sonno risente degli effetti fisiologici del sistema immunitario in quanto le citochine pro infiammatorie svolgono effetti ipnoinducenti, mentre quelle antinfiammatorie esercitano effetti opposti. Tra le varie citochine una delle più studiate in relazione alle sue interazioni con le fasi del sonno ed al suo ruolo nell'aging, è l'IL6 (Fig 7).

Questa citochina svolge un duplice effetto sia proinfiammatorio che antinfiammatorio come ad esempio nel corso di un'infezione acuta; in questa patologia, l'IL6 attiva l'accensione dell'incendio flogistico causato da una determinata noxa patogena (stimolazione della PCR e delle altre proteine epatiche protagoniste dell'infiammazione acuta), ma successivamente favorisce lo spegnimento e la risoluzione dello stesso attraverso l'inibizione del Tnf e l'attivazione della più importante citochina antinfiammatoria: l'IL10.

L'IL6 segue un ritmo circadiano di tipo bifasico con due nadir intorno alle 9 ed alle 21 e due zenit intorno alle 4 ed alle 19 (Fig. 8).

La citochina viene inibita dal sonno profondo nonREM (FASI 3-4), mentre viene stimolata dall'induzione del sonno, dalle fasi superficiali del sonno non REM (FASI 1-2) e soprattutto dal sonno REM (per effetto delle catecolamine). L'IL6 a sua volta inibisce il sonno profondo nonREM mentre stimola il sonno superficiale nonREM nella prima parte della notte ed il sonno REM nella seconda parte.

Il risveglio e la prima parte della mattinata, per effetto del cortisolo, inibiscono l'IL6; la citochina man mano che sale nella seconda parte della notte, stimola a sua volta il rilascio del cortisolo.

Tutte queste interazioni promuovono un maggiore rilascio della citochina nella fase dell'induzione del sonno e nella fase

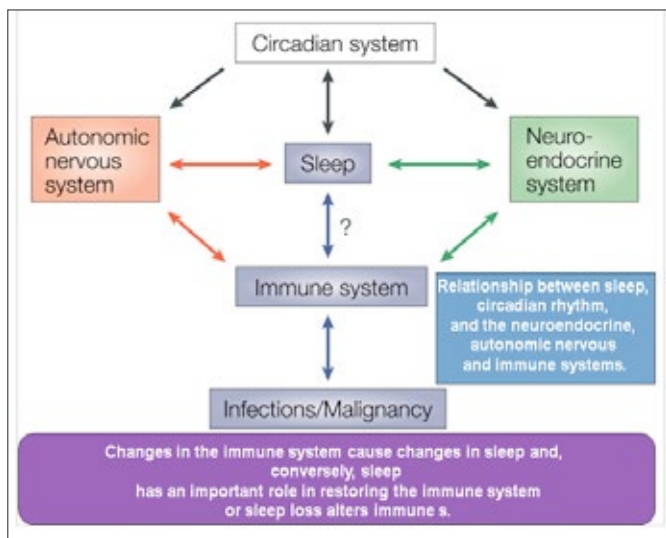


Fig. 6 - La correlazione tra sonno e sistema immunitario coinvolge i sistemi circadiani come pure il sistema neuro-endocrino

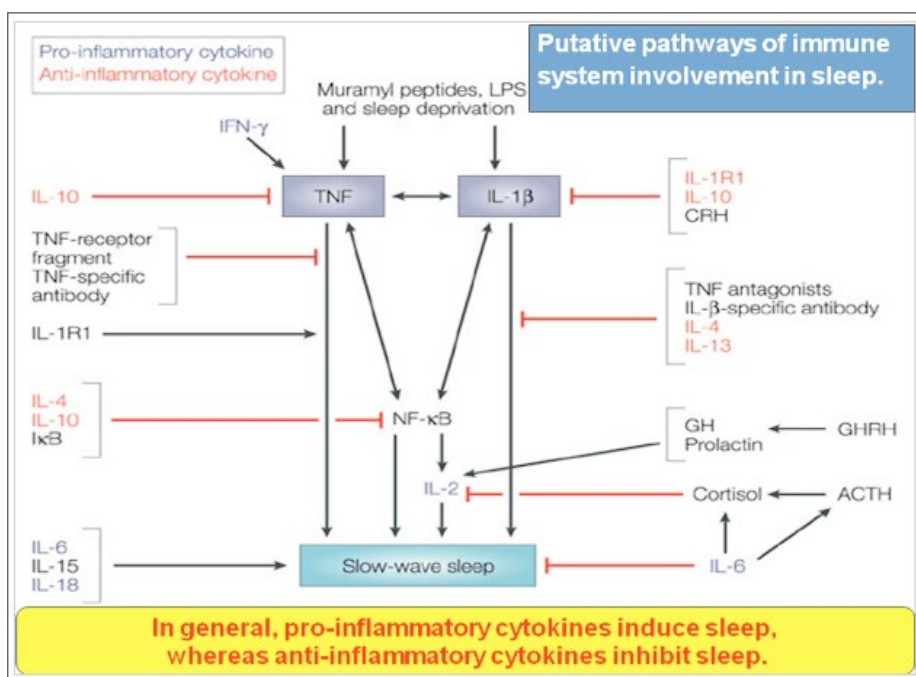


Fig. 7 - Rapporti tra sonno e citochine

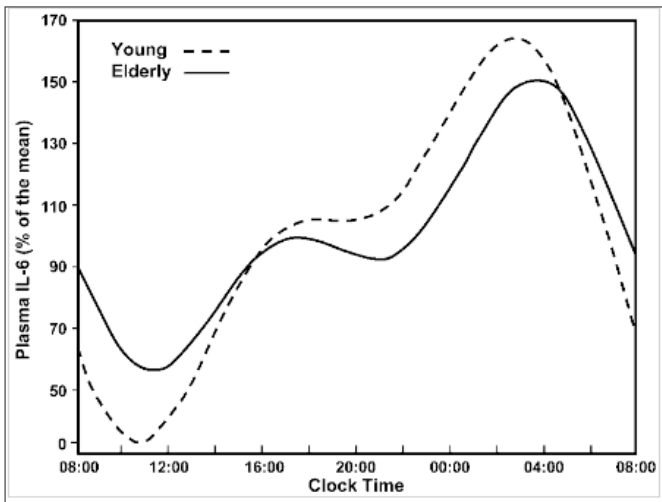


Fig. 8 - Ritmo circadiano della IL-6 in giovani ed anziani.

In ambedue i gruppi il rilascio della IL-6 presenta 2 nadir alle 8 e alle 12 e 2 senith alle 19 e alle 5.

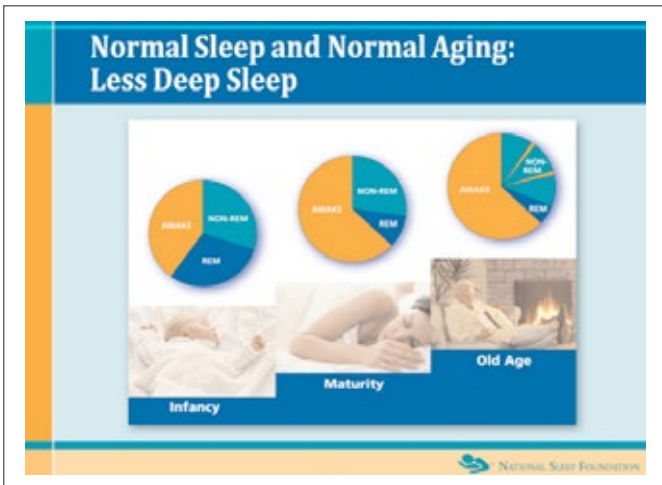


Fig. 9 - Con l'invecchiamento il nostro organismo tende a dormire con minore profondità. Molti studi documentano la riduzione del sonno REM con il progredire dell'età.

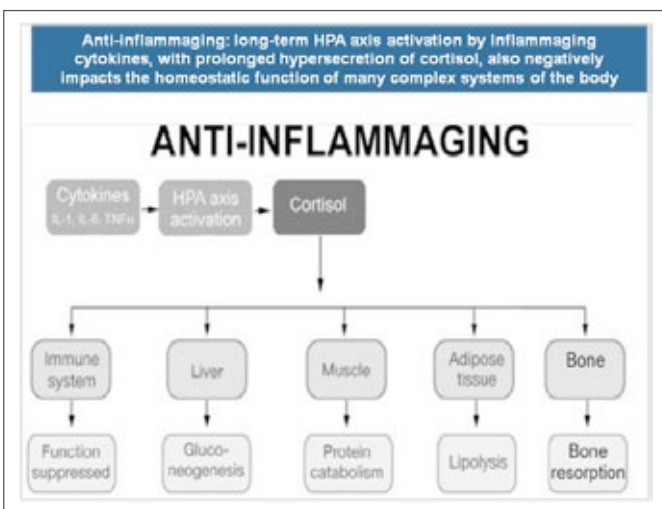


Fig. 10 - Effetti negativi dell'iperattivazione dell'asse surrenalico, sincrono al fenomeno dell'invecchiamento, sui vari sistemi e tessuti

terminale (dominata dalla fase REM) mentre viene inibita nella parte intermedia del sonno (con maggiore espressione del sonno SWS). L'IL6 presenta poi un progressivo calo durante il risveglio e le prime ore della giornata. Questa tipica circadianità della citochina ne favorisce i positivi effetti su sistema immunitario durante la seconda parte della notte. Come vedremo, un accumulo della citochina anche nella fase diurna, favorito dallo stress cronico e dai disturbi del sonno correlati all'età, è alla base di molte patologie che caratterizzano il processo dell'inflammaging. Ciò in quanto, l'IL6 quando viene rilasciata cronicamente, esercita maggiormente pericolosi effetti proinfiammatori che sono l'essenza dell'aging e delle patologie correlate [25].

Naturalmente anche gli stati patologici del sistema immunitario come ad esempio quelli causati da un processo infettivo hanno importanti ripercussioni sull'architettura del sonno.

INSONNIA E DISARMONIA PNEI

I disturbi del sonno che sono favoriti dallo stress cronico, alterano notevolmente la produzione ed i ritmi ormonali ed immunologici nonché l'equilibrio neurotrasmettitoriale favorendo così squilibri neuroendocrinoimmunologici, che sono importanti cofattori di diverse patologie in particolare di quelle correlate al processo di invecchiamento. Con l'età si osservano alterazioni progressive della qualità e della quantità del sonno, caratterizzate da una riduzione della fase NREM e successivamente anche della REM che si estrinsecano con superficializzazione e frammentazione del sonno, micro risvegli notturni, risveglio mattutino precoce, riduzione delle performances psicomotorie e sonnellini diurni (Fig 9) [26].

Queste fisiologiche anomalie dell'architettura del sonno sono favorite dalla progressiva disarmonia P.N.E.I. che si instaura progressivamente con l'età. In particolare il maggiore calo ormonale del GH che si osserva tra i 45 ed i 55 anni, influirà decisamente sulla riduzione del sonno ad onde lente o SWS in favore del sonno nonREM di tipo superficiale che comporterà un innalzamento dei livelli serali dell'IL6 e quindi del cortisolo. Questi fenomeni sono altresì favoriti dall'appiattimento del picco notturno della melatonina; la ridotta secrezione notturna della melatonina comporta altresì la disregolazione di molteplici assi ormonali.

Con il trascorrere degli anni, l'incremento dei livelli serali di cortisolo favorirà un'ulteriore superficializzazione e frammentazione del sonno con frequenti risvegli notturni ed anche una depressione della fase REM. L'accumulo di cortisolo è altresì responsabile di molte problematiche dell'invecchiamento (sarcopenia, osteoporosi, sindrome metabolica, diabete, sovrappeso, neurodegenerazione ed immunodepressione) (Fig. 10). La profonda disarmonia ormonale caratterizzata da un progressivo calo del GH, igf1, melatonina, ormoni sessuali, leptina (nei soggetti normopeso leptinosensibili), adiponectina, ormoni tiroidei, da una parte e da un incremento dei livelli di cortisolo, insulina, grelina, orexina, prolattina, fsh, lh, favorisce l'aging e le patologie correlate. A ciò contribuisce anche la disregolazione immunologica che è caratterizzata dallo switch citochinico dal TH1 verso una maggiore attività di quello TH2-TH17. Il fenomeno dell'immunesenza o meglio del disimmuning è caratterizzato dalla paradossale coesistenza di immunodepressione (favorita dall'accumulo del cortisolo) e quindi aumentata

insorgenza di infezioni e di neoplasie e di infiammaging (accumulo di citochine infiammatorie e altri mediatori dell'infiammazione (IL6,TNF,PCR etc).

La progressiva resistenza che si instaura con l'età agli effetti antinfiammatori del cortisolo non riesce a spegnere del tutto l'incendio dell'infiammaging che contribuirà alla patogenesi di molte patologie correlate all'età: patologie autoimmuni ed infiammatorie croniche, sarcopenia ed obesità sarcopenica, demenza, osteoporosi, malattie cardiovascolari, diabete e cancro.

INSONNIA,MENOPAUSA ED AGING

Le anomalie dell'architettura del sonno correlate all'aging sono più pronunciate nel sesso femminile. Lo studio del sonno nella donna offre numerosi spunti di interesse e varietà: il sonno "femminile", infatti, oltre a differire sotto molti aspetti da quello "maschile", varia considerevolmente per quantità e qualità durante il ciclo di vita della donna stessa, e in particolare acquisisce caratteristiche tipiche nelle diverse fasi della fertilità, come il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa. In generale il sonno, essendo influenzato dalle fluttuazioni ormonali generate dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, risente particolarmente dei fisiologici cambiamenti ormonali femminili, ma anche di variazioni indotte, come la contraccezione ormonale [27].

Anche le patologie del sonno acquisiscono tratti peculiari nella donna: dati recenti evidenziano che l'insonnia è molto più frequente nelle donne rispetto agli uomini, con una prevalenza media da 1,5 a 2 volte superiore[28-31]. Tra i fattori eziologici di questa discrepanza vanno segnalati:

- » maggiore diffusione nella donna dei disturbi dell'umore trattati spesso con benzodiazepine che aggravano e cronicizzano l'insonnia alla loro sospensione.
- » maggiore diffusione di sindromi dolorose come fibromialgia ed artrite reumatoide e di altre patologie in-

fiammatorie croniche.

- » utilizzo più diffuso di farmaci che promuovono l'insonnia (Beta-bloccanti, ormoni tiroidei, pillola anti-concezionale, cortisonici,etc)
- » maggiore sensibilità dei centri che regolano il ritmo sonno-veglia a fattori stressanti ambientali di vario genere.
- » alta sensibilità dei centri regolatori il ritmo sonno-veglia alle oscillazioni ormonali che animano la vita della donna.

A tal proposito, sulla base della correlazione tra l'insonnia e le variazioni ormonali femminili, la Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD) riconosce e classifica i "disturbi del sonno correlati al ciclo mestruale", che includono l'insonnia e l'ipersonnia pre-mestruali, l'insonnia in gravidanza, l'insonnia in pre-menopausa e l'insonnia in menopausa [32-40]. In particolare durante il periodo menopausale vengono identificati quattro tipi di disturbi del sonno: l'insonnia secondaria a disturbi dell'umore come ansia e depressione, il disturbo del sonno associato alla sindrome delle gambe senza riposo, quello associato a fibromialgia e l'apnea ostruttiva correlata ad obesità o sindrome metabolica[41-49].

Sono circa tra il 25% ed il 50% le donne che soffrono di disturbi del sonno nel periodo menopausale (la popolazione generale ne è affetta per un 15%); ed in particolare, le donne in menopausa ed in postmenopausa ne soffrono di più rispetto a quelle in premenopausa. Questa differenza sarebbe dovuta alla maggiore diffusione dei disturbi dell'umore, delle patologie croniche dolorose e della più rilevante e globale disarmonia neuroormonale che si osserva in questa fase della vita (Fig. 11). In generale, tra le cause della maggiore diffusione dei disturbi del sonno durante il periodo menopausale e postmenopausale, va considerata la profonda disarmonia del sistema P.N.E.I. che si caratterizza con importanti alterazioni dei livelli dei neuro-

	TOTAL	PRE	PERI	POST
Hot flashes	99%	97%	99%	99%
Night sweats	97%	95%	97%	98%
Irregular menstrual period	97%	93%	98%	97%
Mood swings	92%	88%	95%	91%
Insomnia	88%	79%	87%	92%
Difficulty with sleep, frequent awakenings	87%	80%	85%	91%
Vaginal dryness	86%	78%	85%	90%
Weight gain	79%	70%	80%	81%
Fatigue	77%	64%	77%	81%
Decreased libido/ sexual desire	71%	57%	76%	73%
Heavy menstrual period	70%	54%	74%	72%
Headaches	69%	56%	68%	73%
Short-term memory problems	53%	40%	51%	56%
Joint pain	46%	27%	46%	49%

Fig. 11 - Le pazienti in post menopausa sono più preoccupate per il sonno disturbato, l'insonnia e la secchezza vaginale, mentre le donne in pre menopausa temono di più le variabilità del tono dell'umore.

trasmettitori, di molteplici assi ormonali e come vedremo delle citochine infiammatorie.

Di questa disarmonia, le vampate vasomotorie notturne ed il calo dell'estradiolo, strettamente correlati da sempre all'insonnia menopausale, sono solo la punta dell'iceberg dell'anarchia neuroendocrinoimmunologica che caratterizza questo periodo della vita della donna [50, 51]. Questa disarmonia i cui squilibri ormonali ed immunologici sono stati esposti precedentemente, presenta anche delle differenze di genere rispetto al sesso maschile.

Ad esempio, nelle donne che hanno disturbi del sonno, si osserva un accumulo dell'IL6 e dei markers infiammatori non solo di notte e la mattina come si osserva nel sesso maschile, ma anche nel corso della giornata. Le ragioni della maggiore sensibilità dei meccanismi della cascata infiammatoria della donna nei confronti dei disturbi del sonno sono tutt'ora sconosciuti (maggiore sensibilità dell'nfkB e della cascata infiammatoria da questo attivata nei confronti delle catecolamine rilasciate di notte nelle donne insonni?). Ciò comporta una maggiore esposizione della donna agli effetti nocivi dei mediatori dell'infiammazione. Non a caso, le donne che soffrono maggiormente di insonnia rispetto agli uomini, sono affette da patologie infiammatorie croniche. D'altra parte, le donne insonni e specie nel periodo menopausale presentano una maggiore mortalità per malattie coronariche rispetto agli uomini della stessa età affetti da disturbi del sonno (Fig 12).

Essendo l'inflammaging un fattore patogenetico importante delle malattie coronariche, la maggiore risposta del sistema dell'infiammazione nei confronti dei disturbi del sonno che insorgono nella donna specie in età menopausale, potrebbe essere una delle cause di tale discrepanza di genere.

Tornando alla disarmonia del sistema p.n.e.i. che caratterizza la menopausa, un contributo importante viene dato dallo stress psicofisico tipico di questa fase di transizione della vita e che comporta i tipici disturbi dell'umore che naturalmente sono spesso associati a disturbi del sonno.

Studiando il profilo dei neurotrasmettitori mediante un semplice esame delle prime urine della mattina, è possibile identificare la tipologia dello squilibrio neurochimico che è variabile da paziente a paziente.

Nei soggetti insonni è facile riscontrare un deficit di uno o più

neurotrasmettitori inibitori (gaba, serotonina, etc.) concomitante all'incremento di uno o più neurotrasmettitori eccitatori (glutammato, catecolamine, etc.) che è naturalmente concomitante ai profondi squilibri endocrinoimmunologici precedentemente esposti. L'utilità del test sui neurotrasmettitori, coadiuvato da un dosaggio ormonale completo e dalla valutazione dello squilibrio citochinico, è naturalmente quella di poter personalizzare una terapia appropriata alle problematiche umorali e del sonno con il fine di rimettere in armonia tutto il sistema P.N.E.I (Fig. 13).

INSONNIA E GLOBAL MENOPAUSE MANAGEMENT

Vista la complessità patogenetica dei disturbi del sonno in epoca menopausale, soltanto un intervento integrato atto a ripristinare l'equilibrio del network P.N.E.I., si rivela efficace nella risoluzione del problema. Di seguito viene esposto sinteticamente solo il trattamento dell'insonnia menopausale associata a disturbi dell'umore. L'insonnia associata a fibromialgia, sindrome delle gambe senza riposo e ad apnea ostruttiva, richiedono altresì altri tipi di intervento.

STILE DI VITA ED IGIENE DEL SONNO

Le abitudini della vita di tutti i giorni che favoriscono un buon sonno e un rendimento ottimale durante il giorno sono state denominate igiene del sonno. È noto che il sonno è influenzato dal nostro stile di vita e da vari fattori ambientali. Il nostro comportamento durante le ore diurne e in particolare nelle ore che precedono l'ora di coricarsi, può influenzare la qualità del sonno notturno. I soggetti che soffrono di insonnia dovranno prestare maggiore attenzione all'igiene del sonno. Nella letteratura scientifica è documentato che nella maggior parte delle insonnie, a prescindere dalla loro eziologia, le norme di igiene del sonno non sono rispettate e che tale mancata osservanza costituisce un fattore di cronicizzazione e/o peggioramento del disturbo. È altrettanto documentato che la correzione di comportamenti erranei e l'applicazione in modo sistematico delle norme di igiene del sonno, talvolta "risolve" l'insonnia e spesso contribuisce ad attenuarla. Alcune delle norme di igiene del sonno riguardano la qualità dell'am-

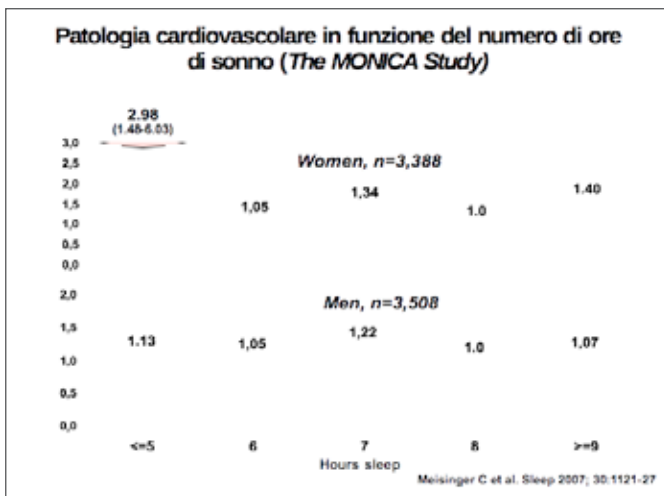


Fig. 12 - Il sonno è un elemento chiave anche nel determinismo dei disturbi cardiovascolari e quindi nell'influenzare il rischio di morte.

3 AM Sample	Optimal Range (nighttime)	Pl. 1	Pl. 2	Pl. 3	Pl. 4	Pl. 5	Pl. 6
Epinephrine	<5	15.6	3.2	1.5	2.7	3.0	1.1
Norepinephrine	30-55	36.8	77.5	21.0	25.4	27.4	31.2
Dopamine	125-175	159	123	178	158	174	126
Serotonin	175-225	145	96.3	87.5	74.2	100	65.2
GABA	2.0-4.0	4.3	5.2	4.1	6.7	5.9	2.1
PEA	175-350	199	289	895	333	208	177
Histamine	10-25	13.1	22.8	11.4	47.2	19.5	15.2
Cortisol	0.3-1.5	0.9	1.1	1.5	0.5	6.4	1.8
Melatonin	25-60	46	26	34	36	21	6.4

Fig. 13 - Esempio delle variabilità nelle prime ore del mattino di alcuni neuropeptidi e neurotrasmettitori. Più le concentrazioni rilevate si discostano dai valori ritenuti normali, maggiori sono i punti attribuiti.



Fig. 14 - L'uso di precursori della serotonina, come il triptofano, può essere di giovamento per il miglioramento del sonno, dell'addormentamento e del tono dell'umore.

biente di sonno, altre riguardano le nostre abitudini alimentari e il nostro stile di vita (orari; esercizio fisico etc...), altre ancora alcuni nostri comportamenti specifici nei confronti del sonno notturno. Perché sortisca un effetto positivo sull'insonnia, il rispetto di tali norme dovrebbe essere costante e sistematico. -la stanza in cui si dorme non dovrebbe ospitare altro che l'essenziale per dormire; è da sconsigliare la collocazione nella camera da letto di televisore, computer, ed altri apparecchi generatori di campi elettromagnetici che alterano le funzioni della ghiandola pineale.

- » la stanza in cui si dorme deve essere sufficientemente buia, silenziosa e di temperatura adeguata (evitare eccesso di caldo o di freddo).
- » evitare di assumere, in particolare nelle ore serali, bevande a base di caffeina e simili (caffè, the, coca-cola, cioccolata).
- » evitare di assumere nelle ore serali o, peggio, a scopo ipnoinducente, bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici).
- » evitare pasti serali ipercalorici o comunque abbondanti e ad alto contenuto di proteine.
- » evitare il fumo di tabacco nelle ore serali.
- » evitare sonnellini diurni, eccetto un breve sonnellino post-prandiale; evitare in particolare sonnellini dopo cena, nella fascia oraria prima di coricarsi.
- » evitare, nelle ore prima di coricarsi, l'esercizio fisico di medio-alta intensità (per es. palestra). L'esercizio fisico è invece auspicabile nel tardo pomeriggio.
- » il bagno caldo serale non dovrebbe essere fatto nell'im-

mediatezza di coricarsi ma a distanza di 1-2 ore.

- » evitare, nelle ore prima di coricarsi, di impegnarsi in attività che risultano particolarmente coinvolgenti sul piano mentale e/o emotivo (studio; lavoro al computer; video-giochi etc...) e dedicarsi invece ad attività rilassanti ed a tecniche di rilassamento.
- » cercare di coricarsi la sera e alzarsi al mattino in orari regolari e costanti e quanto più possibile consoni alla propria tendenza naturale al sonno.
- » non protrarre eccessivamente il tempo trascorso a letto di notte, anticipando l'ora di coricarsi e/o posticipando l'ora di alzarsi al mattino.

TERAPIA INTEGRATA DELL'INSONNIA MENOPAUSALE RIEQUILIBRIO NEUROCHIMICO

Lo squilibrio dei neurotrasmettitori favorito dallo stress psicofisico e dalla disarmonia endocrinologica che caratterizzano il periodo menopausale, è un elemento basilare nella patogenesi dei disturbi dell'umore e del sonno [52]. In alternativa alle benzodiazepine, ai farmaci antidepressivi ed alle più interessanti molecole agoniste dei recettori della melatonina, farmaci che spesso presentano effetti collaterali e che andrebbero utilizzati in soggetti non responders a terapie più maneggevoli e per brevi periodi, viene suggerito l'utilizzo di formulazioni integrate con fitofarmaci ed integratori da personalizzare in base alla tipologia dello squilibrio neurochimico evidenziato dal test dei neurotrasmettitori [53, 54]. Ad esempio una carenza di gaba, serotonina, melatonina spesso coesistente con un aumento del cortisolo e di catecolamine può essere trattata con una integrazione di sostanze atte a riequilibrare tale squilibrio. Melatonina, precursori ed attivatori della serotonina (5oh-triptofano ed estratto di Ziziphus, vit B3, magnesio) o del gaba (l-teanina, Ziziphus), nonché modulatori dei livelli notturni di cortisolo e catecolamine (estratto di magnolia, Ziziphus), si rivelano di grande utilità nella terapia dell'insonnia menopausale anche per i loro effetti positivi nella modulazione delle vampate vasomotorie notturne (Fig. 14).

RIEQUILIBRIO ORMONALE

Come detto precedentemente, gli ormoni sono profondamente coinvolti nella regolazione del sonno e viceversa. Lo squilibrio ormonale che caratterizza l'epoca menopausale ha profondi effetti sui disturbi vasomotori, dell'umore, del sonno e della sfera cognitiva [55-58]. Una integrazione ormonale valutata in base alle necessità individuali si rivela di grande utilità nella risoluzione di tali disturbi [59-74].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Saper C. B., Scammell T. E., Lu J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437 1257-1263.
2. Drake C, Kryger M, Phillips B. National Sleep Foundation. 2005 sleep in America poll: summary of findings. www.sleepfoundation.org; March 2005
3. Bass J, Turek F. Sleepless in America: a pathway to obesity and the metabolic syndrome? *Arch Intern Med* 2005;165:15-6.
4. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-21.
5. Vorona R, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware C. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 2005;165:25-30.

6. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-84
7. Phillips B, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Sleep Med* 2001;2:99-114.
8. Saletu B. Sleep, vigilance and cognition in postmenopausal women: placebo-controlled studies with 2 mg estradiol valerate, with and without 3 mg dienogest. *Climacteric* 2003;6(Suppl 2):37-45.
9. Shahar E, Whitney CW, Redline S. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Crit Care Med* 2001;163:19-25.
10. Van Leeuwen W. M., Lehto M., Karisola P., Lindholm H., Luukkonen R., Sallinen M., Härmä M., Porkka-Heiskanen T., Alenius H. (2009). Sleep –restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS ONE* 4, e4589. doi: 10.1371/journal.pone.0004589.
11. Zeitzer J. M., Duffy J. F., Lockley S. W., Dijk D. J., Czeisler C. A. (2007). Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep* 30, 1437–1443.
12. Bennett R. Growth hormone in musculoskeletal pain states. *Curr Rheumatol Rep.*2004;6:260-73
13. Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett R. Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. *Arthritis Rheum.*2002;46:1344-50.
14. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999;22:540-55.
15. Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res* 2000;28:111-8.
16. Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A. Modulation of sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:277-82.
17. Empson JAC, Purdie DW. Effects of sex steroids on sleep. *Ann Intern Med* 1999;31:141-5.
18. Gruber CJ. Differential effects of progestins on the brain. *Maturitas* 2003;46 Suppl 1:S71-5
19. Hollander L, Freeman E, Sammel M, Berlin J, Grisso J, Battistini M. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstet Gynecol* 2001;98:391-7.
20. Janowsky DS, Halbreigh U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc. 1996;929-35.
21. Bryant P. A., Trinder J., Curtis N. (2004). Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat. Rev. Immunol.* 4, 457–467. doi: 10.1038/nri1369.
22. Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun.* 2004 Jul;18(4):341-8
23. Majde J. A., Krueger J. M. (2005). Links between the innate immune system and sleep. *J. Allergy Clin. Immunol.* 116, 1188–1198. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.005.
24. Sakami S, Ishikawa T, Kawakami N, Haratani T, Fukui A, Kobayashi F, Fujita O, Araki S, Kawamura Coemergence of insomnia and a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 dominance. *N. Neuroimmunomodulation.* 2002-2003;10(6):337-43.
25. Irwin M. R., Carrillo C., Olmstead R. (2010). Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences. *Brain Behav. Immun.* 24, 54–57.
26. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life. *Psychophysiology* 2001;38:232-42.
27. Kuh DL, Wadsworth M, Hardy R. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:923-33.
28. Lukacs JL, Chilimigras JL, Cannon JR, Dormire SL, Reame NE. Midlife women's responses to a hospital sleep challenge: aging and menopause effects on sleep architecture. *J Womens Health* 2004;13:333-40.
29. Owens JF, Matthews KA. Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas* 1998;30:41-50. *Sleep Disorders and Menopause Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 1, No. 3, 2005 298 *J Med* 1999;34:1801-11.
30. Shaver J, Giblin E, Paulsen V. Sleep quality subtypes in midlife women. *Sleep* 1991;14:18-23.
31. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2003;26:652-3.
32. Freeman E, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62-70.
33. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003;105:403-13
34. Phillips B. Movement disorders: a sleep specialist's perspective. *Neurology* 2004;62(Suppl 2):S9-S16.
35. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004;31:1193-9.
36. Shaver J, Giblin E, Lentz M, et al. Sleep patterns and stability in perimenopausal women. *Sleep* 1988;11:556-61.
37. Shaver JLF, Giblin E, Paulsen V. Sleep quality subtypes in midlife women. *Sleep* 1991;14:18-23.
38. Soares CN, Joffe H, Steiner M. Menopause and Mood. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:576-91.
39. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1165-6.

40. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:405-6.
41. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001;120:151-5.
42. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Me* 1999;159:777-85.
43. Kapsimalis F, Kryger M. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep* 2002;25:497-504.
44. Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag* 2004;9:25-32.
45. Menefee LA, Cohen MJM, Anderson WR, et al. Sleep disturbance and nonmalignant chronic pain: a comprehensive review of the literature. *Pain Med* 2000;1:156-72.
46. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001;5:385-96.
47. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized controlled crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:68-
48. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;44:222-
49. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172
50. Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004;82:138-44.
51. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001;8:10-6.
52. Polo-Kantola P, Saarsranta T, Polo O. Aetiology and treatment of sleep disturbances during perimenopause and postmenopause. *CNS Drugs* 2001;15:445-52.
53. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1159-63.
54. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-1580.
55. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol* 2001;36:297-310.
56. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):S16-S20.
57. Polo-Kantola P, Erkkola A, Helenius H, Irjala K, Polo O. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1002-9.
58. Sandbloom RE, Matsumoto AM, Schoene RB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *N Engl J Med.* 1983;308:508-10.
59. Hlatky M, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley M. Quality- of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. *JAMA.* 2002;287:591-7.
60. Holte A. Menopause, mood and hormone replacement therapy: methodological issues. *Mauritas* 1998;29:105-13. PS Eichling and J Sahni *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 1, No. 3, 2005
61. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 1999;6:196-200.
62. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep* 2003;26:163-8.
63. Moe KE, Larsen LH, Vitiello MV, Prinz PN. Estrogen replacement therapy moderates the sleep disruption associated with nocturnal blood sampling. *Sleep* 2001;24:886-94.
64. Prinz P, Bailey S, Moe K, Wilkinson C, Scanlan J. Urinary free cortisol and sleep under baseline and stressed conditions in healthy senior women: effects of estrogen replacement therapy. *J Sleep Res* 2001;10:19-26.
65. Schweizer E, Case WG, Gracia-Espana F, Greenblatt DJ, Rickels K. Progesterone coadministration in patients discontinuing longterm benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and taper outcome. *Psychopharmacology* 1995;117:424-9.
66. Scharf MB, McDonald MD, Stover R, Zaretsky N, Berkowitz D. Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flash events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clin Ther* 1997;19:304-11.
67. Westrom J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:54-7.
68. Baker A, Simpson S, Dawson D. Sleep disruption and mood changes associated with menopause. *J Psychosom Res* 1997;43:359-69.
69. Brzezinski A. "Melatonin replacement therapy" for postmenopausal women: is it justified? *Menopause* 1998;5:60-4.
70. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003;7:377-89.
71. Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev* 2000;4:253-62.
72. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath* 2003;7:25-9.
73. Parry BL, Newton RP. Chronological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(S5):S103-8.
74. Scharf MB, McDannold MD, Stover R, Zaretsky N, Berkowitz DV. Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study. *Clin Ther* 1997;19:304-11.