



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"**

FACOLTA' DI **Medicina e Chirurgia**

DOTTORATO DI RICERCA IN **Neuroscienze**

CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO **XXII**

Titolo della tesi

**Correlati biologici di stress psicosociale in donne con disturbi dell'umore durante la transizione menopausale**

Nome e Cognome del dottorando

**Teresa Lanza di Scalea**

A.A. 2009/2010

Docente Guida/Tutor: **Prof. Alberto Siracusano**

Coordinatore: **Prof. Giorgio Bernardi**

## Indice

---

Lista delle tabelle .....	III
Lista delle figura.....	III
Lista delle abbreviazioni.....	IV
Riassunto .....	VI
Abstract.....	VIII
<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Stress psicosociale .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. L'importanza degli indicatori soggettivi.....	1
1.1.2. L'impatto di fattori di stress psicosociale durante la transizione menopausale. ....	3
1.1.3. Correlati biologi della risposta a fattori di stress psicosociale... 7	
1.1.4. Possibili differenze di genere nelle risposte allo stress .....	13
<b>1.2. La sindrome metabolica.....</b>	<b>20</b>
1.2.1. Criteri definitori .....	20
1.2.1. Effetto della menopausa sulla composizione corporea.....	23
1.2.1.1. Tessuto adiposo .....	24
1.2.1.2. Modifiche nella massa muscolare magra .....	26
1.2.1.3. Effetto della menopausa sul metabolism lipidico.....	26
1.2.1.4. Cambiamento delle lipoproteine a bassa densità (LDL).....	27
1.2.1.5. Cambiamento dei livelli di trigliceridi. ....	28
1.2.1.6. Cambiamenti nella lipoproteina(a). ....	28
1.2.1.7. Cambiamenti nella sensibilità all' insulina. ....	29
1.2.1.8. Modifiche emostatiche ed infiammatorie.....	30
<b>1.3. La sindrome metabolica in presenza di fattori di stress psicosociale durante la transizione menopausale .....</b>	<b>31</b>
<b>2. OBIETTIVI DELLO STUDIO .....</b>	<b>36</b>
<b>3. IPOTESI .....</b>	<b>37</b>
<b>4. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>38</b>
4.1. Disegno dello studio.....	38
4.2. Criteri di inclusione: .....	38
4.3. Criteri di esclusione: .....	38
4.4. Procedura dello studio. ....	39
4.5. Misure .....	41
4.5.1. Sindrome metabolica .....	41

4.5.2. Valutazione psicosociale e psichiatrica .....	42
4.6. Analisi statistiche .....	43
5. RISULTATI .....	45
6. DISCUSSIONE.....	55
7. CONCLUSIONI .....	60
8. BIBLIOGRAFIA .....	61

## Lista delle tabelle

---

<b>Tabella 1. Criteri clinici per sindrome metabolica .....</b>	<b>21</b>
<b>Tabella 2. Caratteristiche demografiche del campione totale (N=38) .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabella 3. Variabili psicosociali del campione totale.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabella 4. Variabili metaboliche e ormonali nel campione totale .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabella 5. Variabili metaboliche e ormonali in donne in peri- e postmenopausa.....</b>	<b>49</b>

## Lista delle figura

---

<b>Figura 1. Indice di correlazione di Pearson tra Marital Adjustment Scale e cortisolemia .....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 2. Indice di correlazione R per ranghi di Spearman tra supporto sociale da parte della famiglia e cortisolemia .....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 3. Indice di correlazione R per ranghi di Spearman tra supporto sociale da parte della famiglia e cortisolemia .....</b>	<b>54</b>

## Lista delle abbreviazioni

---

- ACTH - Adrenocorticotropic hormone (ormone adrenocorticotropo)
- BDI – Beck Depression Inventory
- CES-D - Center for Epidemiological Studies Depression Scale
- CRF- Corticotropin-releasing-factor (fattore di rilascio della corticotropina)
- FMP - Final Menstrual Period (ultimo ciclo mestruale)
- FSH- Follicle stimulating hormone (ormone follicolo stimolante)
- GH – Growth hormone (ormone della crescita)
- HDL – High density lipoprotein (lipoproteine ad alta densità)
- HRV - Heart Rate Variability (variabilità frequenza cardiaca)
- IL - interleuchina
- Kg - chilogrammi
- LDL - low density lipoprotein (lipoproteine a bassa densità)
- N – numero dei soggetti
- NE - noradrenalina
- nmol/l – nanomoli su millilitro
- NO - monossido di azoto
- OR – Odd Ratio
- P – livello di significatività statistica
- PAI – plasminogen activator inhibitor (inibitore dall'attivatore del plasminogeno)
- PRC – c reactive protein (protein c reattiva)
- QT – tratto QT

SNC – Central nervous system (sistema nervosa central)

STRAW - Stages of Reproductive Aging Workshop

SWAN - Study of Womens' Across the Nation

TAC - Tomografia assiale computerizzata

TNF- $\alpha$  – Tumor necrosis factor (fattore di necrosi tumorale)

VLDL – Very low density lipoprotein (lipoproteine a densit' molto bassa)

VO<sub>2</sub> max – Maximum oxygen uptake (consumo Massimo di ossigeno)

## **Riassunto**

Lanza di Scalea, T. *Correlati biologici di stress psicosociale in donne con disturbi dell'umore durante la transizione menopausale* [tesi]. Rome: Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; 2009. 79p.

**Introduzione:** Lo stress psicosociale si riferisce ad eventi acuti o cronici di origine psicologica e/o sociale che dispongono del potenziale di interferire con l'omeostasi bio-psico-sociale dell'individuo. Studi epidemiologici mostrano che fattori di stress psicosociale sono predittori indipendenti per lo sviluppo di sindrome metabolica in donne in postmenopausa. Essi inoltre aumentano il rischio per lo sviluppo di disturbo depressivo maggiore e sintomi depressivi sottosoglia in donne in peri- e postmenopausa.

**Obiettivi:** Il presente elaborato presenta dati derivanti da uno studio trasversale su donne con depressione maggiore in regime di ricovero ordinario al fine di 1) confrontare variabili metaboliche in donne in peri- e postmenopausa e 2) studiare la direzione e forza dell'associazione tra fattori di rischio psicosociale (supporto sociale, disaccordo coniugale) e variabili biologiche.

**Risultati:** Donne in postmenopausa avevano valori medi di pressione arteriosa sistolica e di circonferenza vita maggiori rispetto a donne in perimenopausa della stessa età. Il supporto sociale e il disaccordo coniugale sono risultati associati ai valori di cortisolemia al risveglio (una sola misurazione tramite prelievo di sangue venoso) indipendentemente dalla

severità dell'episodio depressivo.

**Conclusioni:** Il presente elaborato fornisce dati preliminari per formulare future ipotesi su specifiche pathways bio-psico-sociali che leghino fattori di stress psicosociale a morbilità in donne durante la transizione menopausale.

**Parole chiave:** Menopausa, stress psicosociale, disaccordo coniugale, supporto sociale, cortisolo, sindrome metabolica

**Abstract**

Lanza di Scalea, T. *Psychosocial stress biomarker in women with mood disorders during the menopausal transition* [thesis]. Rome: “Facolta’di Medicina e Chirurgia”, “Università degli Studi di Roma “Tor Vergata””; 2009. 79p.

**Background:** Psychosocial stress refers to acute or chronic events of psychological or social origin which challenge the homeostatic state of biological systems. Epidemiological data demonstrate that psychosocial factors may play a causal role in the chain of events leading to the metabolic syndrome in women in postmenopause. Also, psychosocial factors predict the risk for developing major depressive disorder in peri- and postmenopausal women.

**Objective:** We present data from a cross-sectional study conducted on a sample of 38 female inpatient with diagnosis of major depressive disorder which sought 1) to compare metabolic variables in postmenopausal and perimenopausal women and 2) to assess the relationship between psychosocial risk factor (social support, marital adjustment) and biological variables.

**Results:** Postmenopausal women showed higher levels of waist circumference and systolic blood pressure compared to age-matched perimenopausal women. Social support and marital adjustment were

significantly associated with levels of plasmatic cortisol at awakening (single time point for blood withdrawal), irrespectively on the severity of current depression.

**Conclusions:** Results from this study will inform future hypothesis regarding pathways that link psychosocial stress to morbidity in women during the menopausal transition.

**Key words:** Menopause, psychosocial stress factor, marital adjustment, social support, cortisol, metabolic syndrome

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1. Stress psicosociale**

#### **1.1.1. L'importanza degli indicatori soggettivi**

Il concetto di stress ha consentito di studiare in modo sistematico la reattività di numerosi sistemi dell'organismo a stimoli, sia fisici che psicosociali, e di comprendere le basi dell'adattamento psicobiologico al mutare delle richieste da parte dell'ambiente.

Secondo la definizione di Seyle "lo stress è la risposta non specifica dell'organismo ad ogni richiesta effettuata ad esso" e gli "stressors" sono gli agenti in grado di suscitare tale risposta (Seyle, 1951).

Lo stress psicosociale si riferisce ad eventi acuti o cronici di origine psicologica e/o sociale che dispongono del potenziale di interferire con l'omeostasi bio-psico-sociale dell'individuo. I fattori di stress psicosociali includono ma non sono limitati a, svantaggioso livello socio-economico, eventi di vita stressanti e/o traumatici, stigma e discriminazione sociale, abbandoni e/o perdite di persone significative, malattie croniche.

La letteratura suggerisce che le relazioni interpersonali contribuiscano al benessere psicosociale e che gli indicatori soggettivi della qualità relazionale siano migliori predittori di sintomi depressivi, d'ansia e di qualità

di vita rispetto ad indicatori obiettivi come lo stato coniugale o la condizione occupazionale. Ad esempio, seppur sia stato dimostrato che individui coniugati o conviventi godano di miglior benessere psicosociale (Verbrugge, 1979; House et al., 1988), la semplice presenza di un partner non è necessariamente protettiva ma può essere in sé un fattore di stress soprattutto nel caso di significativi conflitti coniugali (Coyne et al., 1986). Inoltre, il grado di estensione e complessità della rete interpersonale è stato chiamato in causa come predittore di benessere psicosociale. Studi epidemiologici su popolazione femminile hanno infatti mostrato che maggiore è il numero dei ruoli psicosociali contemporaneamente ricoperti da un individuo (partner, genitore, lavoratore, assistente di un familiare non autosufficiente, etc...) minore è la severità dei sintomi depressivi (Lennon et al., 1992; Mendelson, 2003). Tuttavia, quando venivano considerate le condizioni in cui i ruoli psicosociali venivano vissuti, come ad esempio la capacità decisionale nell'ambito lavorativo o il grado di supporto derivante dalla rete relazionale, questi indicatori soggettivi e non il semplice fatto di ricoprire un ruolo, determinavano significativamente il livello di benessere psicosociale (Lennon and Rosenfield, 1992; Mendelson, 2003). In linea con questi dati, in un campione di circa duemila (n=2000) donne partecipanti allo studio epidemiologico SWAN (Study of Womens' Across the Nation) il grado di gratificazione e di distress derivante dai ruoli psicosociali occupati, ma non il numero di quest'ultimi, predicevano significativamente sintomi d'ansia, di depressione e scarso funzionamento sociale (Lanza di Scalea et al., under review).

### **1.1.2. L'impatto di fattori di stress psicosociale durante la transizione menopausale.**

La menopausa è momento del ciclo biologico femminile che corrisponde alla definitiva cessazione dei cicli mestruali conseguente alla perdita della funzione follicolare ovarica. La cessazione della capacità riproduttiva della donna avviene progressivamente passando attraverso fasi successive. La data dell'ultimo ciclo mestruale (*Final Menstrual Period*, FMP) è facilmente individuabile retrospettivamente e si verifica mediamente all'età di 51 anni. Risulta tuttavia più difficile individuare l'inizio del ben più prolungato periodo transitorio ad esso precedente (perimenopausa), che esordisce mediamente all'età di 47 anni ed ha una durata variabile di circa 4 - 5 anni.

In occasione del Workshop sulle Fasi dell' Invecchiamento Riproduttivo nelle Donne svoltosi nel 2001 (Stages of Reproductive Aging in Women Workshop) è stato raggiunto un consenso sui criteri di definizione delle singole fasi della transizione menopausale che si basa su criteri anamnestici (modifiche – rispetto al pattern abituale della donna – nella lunghezza dei cicli mestruali)(Soules et al., 2001): 1) Premenopausa: cicli mestruali regolari della durata di 22-35 giorni; 2) Perimenopausa: cambiamento della durata dei cicli mestruali di almeno 7 giorni rispetto alla durata abituale, per almeno due cicli, oppure 3-11 mesi di amenorrea; 3)

Postmenopausa : un periodo di amenorrea (per la quale non sia stata identificata un'altra causa fisiologica o patologica) maggiore o uguale a 12 mesi. Seppur ad oggi non esistano markers biologici specifici della transizione menopausale e l'individuazione delle singole fasi si basa soltanto su criteri anamnestici, studi preliminari hanno rilevato che i livelli di ormone follicolo stimolante (FSH) correlano positivamente con le modifiche mestruali tipiche della perimenopausa e potrebbero quindi rappresentare un marker sensibile di funzionalità ovarica da includere nei criteri STRAW (Harlow et al., 2008).

In questo elaborato verranno usati i termini *premenopausa*, *perimenopausa* e *postmenopausa* come proposto dai criteri STRAW (Soules et al., 2001).

La transizione menopausale costituisce un momento di crisi che, analogamente ad altre tappe della vita femminile come la maternità e l'adolescenza, richiede adattamenti fisiologici, psicologici e relazionali. Se però la maternità e la crisi adolescenziale hanno un significato evolutivo e creativo, la transizione menopausale è caratterizzata prevalentemente da tematica di lutto legato alla perdita della capacità riproduttiva che può rappresentare un fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di disagio psichico. La ricerca epidemiologica e clinica ha da anni rivolto un significativo interesse nei confronti dello studio dell'effetto dello stress psicosociale sul benessere bio-psico-sociale della donna durante la transizione

menopausale.

Lo stato menopausale non è per sé associato ad aumentato rischio psicopatologico e la transizione menopausale corrisponde ad un periodo di aumentata vulnerabilità per depressione unipolare soltanto in alcune donne vulnerabili (Bromberger et al., 2001; Freeman et al., 2004; Schmidt et al., 2004). Lo studio SWAN segue prospetticamente da più di tredici anni donne della popolazione generale statunitense per valutare le modificazioni fisiologiche e psicologiche della transizione menopausale. I dati prodotti finora dimostrano che donne sane in perimenopausa o in postmenopausa sono a rischio di sviluppare sintomi depressivi (valutati con la scala di valutazione Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) rispetto a donne in premenopausa o a donne che assumono terapia ormonale sostitutiva, indipendentemente da fattori demografici, comportamentali e del grado di percezione della qualità della propria salute fisica (OR tra 1.30 e 1.71). In analisi di regressione logistica multivariata i fattori di stress psicosociale - eventi di vita stressanti nell'anno precedente alla valutazione e scarso supporto sociale - incidono maggiormente sullo sviluppo di sintomi depressivi rispetto allo stato menopausale (il range di Odds Ratio per fattori psicosociali era pari a 2.47 - 4.46 con intervallo di confidenza tra 2.12 e 5.16; gli altri fattori avevano Odds Ratio tra 1.5 - 1.77 con range di intervallo di confidenza tra 1.51 e 2.07) (Bromberger et al., 2007). Inoltre, dati anagrafici, clinici e psicosociali di duecentosessantasei (n=266) donne partecipanti in SWAN seguite prospetticamente dall'età

media di 45.2 anni (deviazione standard=2.3) sono stati analizzati per studiare i fattori di rischio per l'esordio di disturbo depressivo maggiore durante la transizione menopausale (Bromberger et al., 2009). Durante i sette anni di follow up il 15.8% del campione sviluppava il primo lifetime episodio depressivo maggiore ed gli unici fattori di rischio per il suo sviluppo erano gli eventi di vita stressanti, la limitazione dei propri ruoli psicosociali dovuti a fattori fisici o emotivi (OR= 1.88; p= 0.07; IC= 0.95-3.72), sintomi di ansia (OR=2.2 p= 0.02; IC=1.11-4.33) e l'assunzione di farmaci psicotropici (OR=2.53; p=0.02; IC 1.18-5.42). L'età e lo stato menopausale non erano predittori significativi (Bromberger et al., 2009).

Sebbene influenze sociali e culturali condizionino fortemente la percezione che la donna ha di se è indubbio che gli ormoni sessuali abbiano un ruolo fondamentale nella modulazione delle funzioni psichiche. Risultati di studi epidemiologici e clinici dimostrano che le rapide modificazioni dei livelli di estrogeni circolanti – più che la loro assoluta carenza- siano determinanti nella suscettibilità a sintomi depressivi sotto-soglia e clinicamente significativi. Schmidt e colleghi (Schmidt et al., 2000) non ha trovato differenze significative nei livelli di ormone follicolo stimolante (FHS) ed estradiolo (E2) tra donne in perimenopausa con e senza depressione. Freeman e colleghi (Freeman et al., 2000) hanno riportato che la transizione dalla premenopausa alla perimenopausa è associata a maggiore rischio di episodi depressivi solo in un'analisi di regressione logistica univariata, mentre in un' analisi multivariata mostrava che soltanto l'aumento della

variabilità dei livelli di estrogeni – e non lo stato menopausale - era predittore significativo di episodio depressivo.

Concludendo, nella popolazione generale lo stress psicosociale è un fattore di rischio indipendente per l' esordio di disturbo depressivo maggiore o di sintomi depressivi subclinici nella peri- e postmenopausa.

### **1.1.3. Correlati biologi della risposta a fattori di stress psicosociale**

In un primo tempo Seyle concentrò la sua attenzione su fattori stressanti di natura fisica studiando i correlati istopatologici e fisiopatologici della reazione dell'individuo nel corso del tempo. Dopo i suoi primi studi negli anni '40 su modelli animali, gli studi sul sistema nervoso vegetativo condotti negli anni '50 - '60 e gli studi sul sistema limbico di MacLean rappresentarono il primo tentativo di identificare i substrati biologi delle emozioni e la relazione tra il sistema nervoso centrale ed i sistemi periferici dell'organismo (Biondi et al., 1992).

Intorno agli anni '70 si andarono sviluppando studi che dimostravano per la prima volta che il sistema endocrino fosse sensibile a fattori stressanti non solo fisici ma anche emozionali. Si osservò che in situazioni comuni ma stressanti come attendere un esame medico diagnostico, subire una perdita affettiva, sostenere un esame, individui mostravano temporanee ed intense elevazioni del cortisolo e di catecolamine. Le ricerche di John Mason e EJ

Sachar portarono ad una diversa concezione del sistema endocrino dove si delineava la stretta relazione tra l'omeostasi endocrina e gli stimoli psicologici.

La chiave di lettura comune per interpretare gli effetti dello stress è ancora un'eredità di Selye, ed è stata da lui definita "sindrome generale d'adattamento" (GAS) per indicare l'insieme delle reazioni biologiche che un organism mette in atto in risposta a stimoli stressanti al fine di mantenere il più possibile identiche le proprie condizioni. La sindrome generale di adattamento è dunque un meccanismo omeostatico in cui possono essere distinte tre successive fasi: 1) reazione d'allarme; 2) fase di adattamento o stadio della resistenza; 3) fase di esaurimento. La prima fase, o *reazione d'allarme*, comprende reazioni aspecifiche scatenate da uno stress ad azione rapida e violenta al quale l'organismo non è adattato né in termini qualitativi, né quantitativi. La *reazione d'allarme* può essere a sua volta suddivisa in due momenti tra loro successivi ovvero intimamente commisti: la fase dello *shock*, in cui l'organismo subisce passivamente l'azione dello stimolo stressante e quella del *controshock*, che corrisponde al momento della mobilitazione delle risposte aspecifiche dell'organismo. Nella fase di *adattamento* vengono attivate l'insieme delle reazioni biologiche che consentono all'organismo di rispondere allo stressor. La *fase di esaurimento* corrisponde al periodo durante il quale si esaurisce la capacità di adattamento e l'organismo soccombe agli agenti stressanti; essa può comparire più o meno tardivamente in rapporto all'energia di adattamento

dell'organismo ed all'intensità dello stress, come può anche mancare, qualora lo stress si esaurisca in tempo utile. Il primo meccanismo che si instaura in risposta all'evento stressante è definito fase *autonoma* ed è caratterizzato dall'attivazione della midollare del surrene e della neuroipofisi. In questa fase avviene la liberazione di catecolamine e di vasopressina in proporzione diretta con l'entità dello stimolo. Il meccanismo alla base di questo fenomeno deve essere ricercato nell'attivazione del sistema nervoso simpatico. Con tale risposta rapida viene attivata la midollare del surrene e stimolata la produzione di catecolamine circolanti. Per le sue caratteristiche di risposta rapida, efficace nel giro di secondi, la fase autonoma è stata assimilata alla fase di allarme della sindrome generale di adattamento. Ad essa succede la *fase metabolica* che è controllata dal rilascio degli ormoni ipotalamici da parte dei neuroni peptidergici che hanno le loro sinapsi a contatto con le pareti dei vasi superiori del sistema portale ipotalamo-ipofisario. Attraverso questi, l'ipotalamo controlla l'attività dell'intera ipofisi: dal lobo anteriore attraverso i *releasing hormones* e dal lobo posteriore tramite le fibre nervose dirette. La cascata neuroendocrina in risposta a situazioni di stress comincia con il rilascio di ossitocina, vasopressina, corticotropin-releasing-factor (CRF), e possibilmente altri ormoni prodotti dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. Diverse combinazioni di ormoni potrebbero venire rilasciate in risposta a diversi tipi di stressors; ad esempio, la vasopressina non è rilasciata in risposta a tutti i tipi di stress mentre l'ossitocina sembra essere implicata in modo più costante. La diretta attivazione del surrene determina il rilascio di catecolamine e la conseguente

risposta simpatica. Il rilascio di CRF ipotalamico e di ormone adrenocorticotropo (ACTH) ipofisario stimola il surrene a produrre corticosteroidi, in particolare cortisolo (Sapolsky, 1992; Jezova et al., 1995).

Nel campo delle neuroscienze interesse scientifico è stato rivolto alla comprensione delle modificazioni fisiologiche indotte da stimoli psicosociali e della relazione tra questi e l'incidenza/decorso dei disturbi mentali e di patologie cardiovascolari. Relazioni interpersonali soddisfacenti sono associati a longevità (Berkman et al., 1979; House et al., 1982; Goodwin et al., 1987). Specularmente, individui che riportino infelici relazioni interpersonali hanno un aumentato rischio di morbilità e mortalità con effect size comparabile a quello di fattori di rischio con riconosciuto ruolo eziopatogenetico come fumo, ipertensione, dislipidemia, obesità ed inattività fisica (Berkman and Syme, 1979; House et al., 1982; Goodwin and Trocchio, 1987; Coyne et al., 2001). Fra i meccanismi implicati nell'impatto negativo sulla salute da parte della scarsa qualità relazionale sono stati proposti l'alterazione del sistema infiammatorio la stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Burman et al., 1992; Robles et al., 2003) le cui modificazioni croniche sono state associate ad aumentata morbilità e mortalità (McEwen, 1998). Uno studio recente condotto su centoventisette (n=127) individui della popolazione generale ha analizzato la relazione tra rabbia, ostilità (Buss-Perry Aggression Questionnaire), sintomi depressivi (Beck Depression Inventory) soli o in combinazione tra loro ed i livelli di proteina c reattiva circolante (Edward 2004). In analisi di regressione logistica multivariata

controllando per età, sesso, indice di massa corporea, consumo di alcol, attività fisica e familiarità per patologie cardiovascolari, I livelli di proteina c reattiva erano positivamente associati ai punteggi del Beck Depression Inventory ( $r=0.21$ ;  $p=0.02$ ) e della sottoscala della rabbia del Buss-Perry Aggression Questionnaire ( $r=0.20$ ;  $p= 0.02$ ). Lo stesso gruppo di ricerca aveva precedentemente dimostrato un'associazione positiva tra sentimenti di rabbia e livelli circolanti di interleuchina-6 (IL-6) (Suarez et al., 2003). Questi dati suggeriscono che sintomi depressivi non clinicamente significativi siano potenziali fattori di rischio per patologie cardiovascolari in soggetti sani. Livelli elevati di proteina c reattiva sembrano essere infatti fra i maggiori predittori di rischio cardiovascolare, insieme all'interleuchina-6 (IL-6) e al fibrinogeno (Ridker et al., 1998; Rifai, 2001). Il preciso legame tra stress psicosociale ed infiammazione è ad oggi un argomento aperto a speculazioni.

Diversi studi hanno riportato aumentata reattività endocrina in risposta ad interazioni coniugali conflittuali monitorate in laboratorio (Ewart et al., 1991; Malarkey et al., 1994). Rispetto all'impatto delle interazioni interpersonali di scarsa qualità i dati sull'effetto protettivo delle relazioni positive sono limitati, ma significativi. Il supporto sociale (Kirschbaum et al., 1995; Glynn et al., 1999; Heinrichs et al., 2003; Ditzen et al., 2007) ed il contatto fisico affiliativo tra individui riduce la risposta psicofisiologica a stimoli stressogeni in studi su umani e mammiferi (Holst et al., 2002; Field et al., 2004; Moyer et al., 2004). Studi su soggetti in laboratorio hanno rilevato

che il contatto fisico fra partners riduce i livelli di cortisolo salivare e la reattività della pressione arteriosa in risposta a compiti stressanti (Grewen et al., 2003; Ditzen et al., 2007). Il meccanismo attraverso cui il contatto fisico affiliativo è associato alla riduzione della secrezione del cortisolo potrebbe comprendere l'azione combinata del sistema degli oppioidi endogeni che originano nel nucleo arcuato dell'ipotalamo, del sistema serotonergico, ed in particolare del neuropeptide ossitocina, prodotto dai nuclei ipotalamici e secreto dalla neuroipofisi (Uvnas-Moberg, 1998; Landgraf et al., 2004). Come suggerito dalla letteratura che lega i disturbi dell'umore alla funzione neuroendocrina (Parker et al., 2003; Swaab et al., 2005), soddisfacenti relazioni interpersonali potrebbero ridurre il livello di reattività endocrina in risposta a stressors cronici agendo come fattori protettivi (effetto "buffering"), aumentando le emozioni positive e diminuendo quelle negative (Cohen et al., 1985; Steptoe et al., 2005; Hoppmann et al., 2006).

A conferma di questa ipotesi, negli studi condotti da Steptoe e colleghi sulla risposta di individui sani a stressors sociali in laboratorio, l'espressione di emozioni positive era associata a ridotta secrezione di cortisolo al risveglio mattutino e ridotti livelli diurni, così come ad una più rapida normalizzazione della pressione arteriosa diastolica dopo la presentazione dello stimolo stressogeno (Steptoe et al., 2005). Un recente studio su cinquantuno (n=51) coppie coniugate o conviventi di età media pari a trentasette anni (deviazione standard= 4.9), medio-alto livello socio-economico, ed una media di due figli, richiedeva ai partecipanti di riportare per sei giorni

consecutivi la frequenza di scambi affettivi, la loro qualità con la Multidimensional Affect Scale ed il grado di distress lavorativo con la Instrument of Stress—Oriented Task Analysis; veniva altresì richiesto la raccolta di sei campioni salivari al giorno (al risveglio ed uno ogni tre ore). Lo studio ha riportato che l'elevata frequenza di scambi affettivi era associata a ridotti livelli di cortisolo salivare (riduzione pari a 9.69 nmol/l per ogni minuto di scambio riportato) e che l'effetto positivo della relazione affettiva proteggeva dalle conseguenze endocrine di stressors provenienti dalla sfera lavorativa/occupazionale ( $z = -2.05$   $p = .048$ ) (Ditzen et al., 2008). A differenza di questo studio che ha analizzato dati raccolti dai partecipanti nel proprio ambiente domestico, studi che hanno utilizzato stimoli stressogeni presentati in laboratorio hanno mostrato che le interazioni negative di coppie (ad esempio risposte aggressive, criticismo, conflitti) hanno un impatto maggiore sulle risposte fisiologiche rispetto alle interazioni positive (Ewart et al., 1991).

#### **1.1.4. Possibili differenze di genere nelle risposte allo stress**

Seppur le basi della risposta fisiologica allo stress non varino sostanzialmente tra maschi e femmine, dati empirici suggeriscono che il genere femminile sia più sensibile a stressors psicosociali ed ai loro correlati biologici rispetto al genere maschile. Prima del 1995 le donne costituivano il 17% dei partecipanti a studi sulle risposte fisiologiche allo stress. Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che negli ultimi anni

duecento (n=200) studi hanno usato campioni composti per il 66% da uomini e solo per il 34% da donne. Soggetti di genere femminile sono sovrarappresentati in studi sulla risposta affiliativa allo stress mentre il contrario avviene negli studi sulla risposta neuroendocrina a stimoli fisici e psicologici. Uno dei motivi più frequenti della esclusione delle donne da questi studi è il possibile effetto confondente da parte degli ormoni del ciclo ormonale femminile.

In uno studio longitudinale la forza della relazione tra conflittualità coniugale e distress psicologico era significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini di pari età e condizioni socio-economiche (Simon, 1992). Il maggior impatto della discordanza coniugale nel genere femminile è in linea con differenze di genere nell'orientamento verso gli altri, che vedono le donne più orientate verso il collettivismo (Markus et al., 1991; Clancy et al., 1993; Niedenthal et al., 1997) rispetto all'individualismo (Cross et al., 1997). Inoltre, in condizioni di stress le donne mettono in atto comportamenti affiliativi in misura maggiore rispetto agli uomini (Luckow et al., 1998).

La maggior sensibilità del genere femminile all'impatto biologico degli stressors psicosociali è suggerita da studi che hanno misurato diverse componenti della risposta allo stress. In grado maggiore nelle donne rispetto agli uomini, comportamenti negativi esibiti durante test di problem solving di conflitti coniugali sono stati associati ad innalzamento della pressione arteriosa in soggetti ipertesi (Ewart et al., 1991), aumentati livelli di

noradrenalina, adrenalina, ormone della crescita (GH), ormone adrenocorticotropo (ACTH) e ridotta risposta immunologica (ridotta lisi da parte dei linfociti natural killer e ridotta risposta blastogenica a mitogeni) (Malarkey et al., 1994; Kiecolt-Glaser et al., 1997). Specularmente, soddisfacente supporto sociale è stato associato a migliore risposta immunologica (maggiore lisi da parte dei linfociti natural killer, maggiore risposta proliferativa a mitogeni, migliore risposta immunitaria al vaccino per l'epatite B) (Kiecolt-Glaser et al., 1984; Kiecolt-Glaser et al., 1992; Uchino et al., 1996). In donne ma non in uomini, elevati livelli di disaccordo coniugale sono stati associati a ridotta risposta del cortisolo al risveglio e con debole ritmo basale di cortisolo (Adam et al., 2001; Abercrombie et al., 2004; Barnett et al., 2005; Saxbe et al., 2008).

Taylor e colleghi hanno recentemente revisionato la letteratura sulle risposte bio-comportamentali allo stress, ipotizzando che esistano differenze di genere nella risposta fisiologica e comportale a stimoli stressogeni, in particolare di natura psicosociale. La risposta allo stress è caratterizzata da una risposta "fight-or-flight" e si configura come un basilare meccanismo di sopravvivenza. Secondo questo modello, l'individuo reagisce confrontando attivamente lo stimolo stressogeno ("fight") o allontanandosene ("flight") a seconda che sia o no in grado di far fronte alle richieste dello stimolo stesso. Seppur la risposta "fight-or-flight" sia presente in entrambi i generi, studi empirici suggeriscono che il genere femminile sia caratterizzato da una risposta allo stress di tipo "tend-and-be-friend" che prevede comportamenti

affiliativi e protettivi (“tend”) ed una attenuata risposta neuroendocrina. Tale modello di risposta potrebbe essersi evoluta per garantire la sopravvivenza della prole. Evidenze da studi su modelli animali e sull'uomo suggeriscono che il genere femminile utilizzi il supporto sociale per far fronte a situazioni stressanti (“be-friend”) e questo tipo di risposta allo stress potrebbe down-regolare la risposta simpatica ed ipotalamo-ipofisi-surrenale. Ad esempio, in risposta ad uno stress acuto ratti femmine mostrano ridotti indicatori comportamentali di paura (freezing) rispetto ai maschi, più lento comportamento di allontanamento da stimoli meccanici, maggiore rapidità a passare da un territorio familiare ad uno nuovo ed un grado di esplorazione maggiore del nuovo territorio. Inoltre, l'allontanamento della madre dalla prole in condizione di stress è un evento raro. Il contatto materno in condizioni di stress sembra essere vantaggioso per la prole: la separazione dalla madre in neonati di ratti aumenta la secrezione di corticosterone che si riduce quando questi si riuniscono alla madre (Stanton et al., 1988). Studi su modelli animali (Gunnar et al., 1981) e confermati sull'uomo (Lightman et al., 1989; Chiodera et al., 1991) hanno rilevato che il vicendevole contatto ventrale durante la presentazione di uno stimolo stressogeno promuove una diminuzione dell'attività ipotalamo-ipofisi-surrenale e simpatica.

Risultati di studi su modelli animali e sull'uomo e hanno suggerito che il sistema di risposta “tend-be-friend” potrebbe essere mediato dal neuropeptide ossitocina che è prodotto dai nuclei ipotalamici e secreto dalla neuroipofisi (Uvnas-Moberg, 1998; Landgraf and Neumann, 2004), con la

mediazione degli ormoni estrogeni e degli oppioidi endogeni che originano nel nucleo arcuato dell'ipotalamo. L'ossitocina promuove il comportamento materno ed altri comportamenti affiliativi, è associata ad attività parasimpatica e controregolatoria nella risposta allo stress. Ad esempio, l'infusione intracerebrale di ossitocina facilita i comportamenti materni "grooming" e "touching". In scimmie rhesus l'infusione di naloxone (antagonista oppioide) è associato a ridotto comportamento materno e protettivo ha alluso a questo meccanismo nei suoi studi su modelli animali sull'effetto comportamentale dell'ossitocina e della sua modulazione da parte degli estrogeni. La ricercatrice ha suggerito che la continua esposizione degli animali a stressors nel loro ambiente naturale potrebbe avere conseguenze fisiologiche dannose a lungo termine e che risposte che attenuino la risposta allo stress – come quella dell'ossitocina - potrebbero avere un effetto protettivo. In studi sperimentali su roditori la somministrazione di ossitocina esogena aumentava la sedazione e riduceva l'attività simpatica, antitetici alla risposta fight-or-flight (Uvnas-Moberg, 1997). La somministrazione di ossitocina esogena è associata a ridotta pressione arteriosa (l'effetto dura più a lungo nelle femmine rispetto ai maschi), ridotta sensibilità al dolore e ridotti livelli di corticosteroidi (Uvnas-Moberg, 1997). Questo effetto potrebbe essere più pronunciato nelle femmine per diverse ragioni. Il rilascio di ossitocina in risposta allo stress è maggiore nelle femmine (Jezova et al., 1996) rispetto ai maschi e gli androgeni inibiscono il rilascio di ossitocina in condizioni di stress (Jezova et al., 1996).

Anche se è stato dimostrato che l'ossitocina riduca il rilascio di glucocorticoidi esercitando un effetto ansiolitico negli umani (Chiodera et al., 1991), l'applicazione di questo modello sull'uomo necessita di ulteriori verifiche. Donne che allattano nel post-partum riportano livelli più alti di tendenza a comportamenti affiliativi rispetto a donne che non allattano ed i livelli di ossitocina correlano con livelli di benessere psicologico riferito nel contesto di un'intervista psicodiagnostica (Uvnas-Moberg, 1996). Donne che riportano meno problemi nelle relazioni interpersonali hanno aumentati livelli di ossitocina in risposta ad emozioni tristi. Taylor e colleghi (Taylor et al., 1999) hanno rilevato che in donne anziane sane di età superiore ai sessantacinque anni elevati livelli di ossitocina correlano con ridotta risposta del cortisolo allo stress e con più rapido recupero di livelli basali di markers dell'attività del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene dopo la presentazione di uno stimolo stressogeno acuto in laboratorio. Uno studio recente ha confrontato diciassette (n=17) donne depresse con diciassette (n= 17) donne sane in un setting sperimentale disegnato per stimolare, misurare e comparare i livelli di ossitocina in risposta a due compiti: guided imaginary task (compito affiliativo) e speech stress task. Lo studio prevedeva intermittenti prelievi ematici prima e dopo il compito presentato. Rispetto alle donne sane, le donne depresse mostravano maggiore variabilità nel rilascio pulsatile di ossitocina nel corso dei due compiti e maggiore livelli di ossitocina nel corso del compito affiliativo. Inoltre, le concentrazioni di ossitocina erano positivamente associate alla severità dei sintomi depressivi, d'ansia e alla severità dei problemi interpersonali (Cyranowski et al., 2008).

Il modello comportamentale sottostante a questo tipo di risposta potrebbe essere il sistema di attaccamento filiale e di cura (“attachment-caregiving”) cui contribuisce il sistema subcorticale descritto da Panksep, chiamato sistema di ricerca. Questo sistema è originariamente formato da circuiti neurologici istintivo-emozionali, che includono il nucleus accumbens, l'area tegmentale ventrale, efferenze mesolimbiche e mesocorticali, l'ipotalamo laterale e la sostanza grigia periacquedottale e promuove la ricerca e l'esplorazione dell'ambiente. Esso rende possibile non solamente il successo nella ricerca delle risorse primarie, come per esempio il cibo, ma anche l'affrontare compiti di tipo intellettuale. Il sistema di ricerca porta l'individuo a scoprire l'ambiente e le sue complessità, ma nei suoi esempi più avanzati, a scoprire il significato di sé, o l'autoconoscenza, in tutte le sue possibili sfaccettature. In questo sistema troviamo il substrato subcorticale su cui si basa la manifestazione funzionale dello stato dell'adulto.

Esistono dunque alcune evidenze neuroendocrine e comportamentali che suggeriscono l'esistenza di un tipo di risposta “tend-and-friend” a stimoli stressogeni caratteristica del genere femminile. Tale risposta potrebbe essersi evoluta per garantire la sopravvivenza della prole in condizione di pericolo e potrebbe prevedere l'azione dell'ossitocina. Questo modello è interessante alla luce della letteratura che segnala che 1) il genere femminile è più sensibile a stressors psicosociali ad ai loro correlati biologici rispetto al

genere maschile e 2) l'importanza della relazione coniugale e della rete sociale per il benessere mentale delle donne nella popolazione generale e clinica psichiatrica.

## **1.2. La sindrome metabolica**

### **1.2.1. Criteri definitivi**

La sindrome metabolica è definita dalla contemporanea presenza di tre o più fattori rischio cardiovascolare in uno stesso individuo. Questa condizione è presente nel 20-30% della popolazione generale adulta nei paesi occidentali ed aumenta all'aumentare dell'età (Parker et al., 2003). Comitati di esperti coordinati da tre organizzazioni scientifiche (World Health Organization, National Cholesterol Education Program Adult Treatment e International Diabetes Foundation) hanno elaborato criteri clinici per la sua definizione in soggetti adulti (Tabella n. 1).

La sindrome metabolica è stata associata ad aumentato rischio di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari (Lakka et al., 2002), diabete mellito tipo 2 (Laaksonen et al., 2002), e mortalità generale (per tutte le cause) (Lakka et al., 2002).

<b>Tabella 1. Criteri clinici per sindrome metabolica</b>			
	<b>WHO</b>	<b>ATP III</b>	<b>IDF</b>
	≥ 3 dei seguenti criteri (tra cui glicemia ≥110l)	≥ 3 dei seguenti criteri:	≥ 3 dei seguenti criteri (tra cui CV > 80)
Glucosio a digiuno	≥110 mg/dl *	≥110 mg/dl *	≥110 mg/dl *
Trigliceridi	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl *	≥150 mg/dl*
Colesterolo HDL	<35 mg/dl	<50 mg/dl *	<50 mg/dl*
Obesita'	IMC >30 [kg/m] <sup>2</sup> o rapporto vita/fianchi >0.85 cm	CV > 88 cm	CV > 80 cm
Pressione Arteriosa	PAs ≥ 140 mmHg e/o PAd ≥ 90 mmHg	PAs ≥ 135 mmHg e/o PAd ≥ 85 mmHg *	PAs ≥ 135 mmHg e/o PAd ≥ 85 mmHg*

\*Anche se in trattamento con farmaci antipertensivi, ipoglicemizzanti o ipolipemizzanti. WHO - World Health Organization

IDF - International Diabetes Foundation

ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

IMC - Indice di massa corporeo

CV - Circonferenza vita

PAs - Pressione Arteriosa Sistolica

PAd - Pressione Arteriosa Diastolica

L'eziopatogenesi della sindrome metabolica non riconosce solo un fattore causale, ma sembra che il suo *primum movens* sia rappresentato da un'alterata risposta biologica all'insulina (insulino-resistenza) e da iperinsulinismo compensatorio (Grundy et al., 2004). L'insulino-resistenza dei tessuti periferici risulta in anomala lipolisi (l'insulina ha un'azione antilipolitica) ed aumentato rilascio di acidi grassi liberi. Negli ultimi decenni è emerso con chiarezza il ruolo del tessuto adiposo viscerale nella genesi dell'insulino resistenza e conseguentemente della sindrome metabolica. In condizioni normali il tessuto adiposo viscerale rappresenta il 20% del grasso corporeo complessivo negli uomini ed il 5-8% nelle donne. Esso possiede proprietà differenti rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo: una più alta attività lipasica, più prontamente stimolata dalle catecolamine e meno prontamente inibita dall'insulina, risultante un un rilascio eccessivo di acidi grassi liberi. Gli altri elementi della sindrome potrebbero derivare di conseguenza: aumentata gluconeogenesi epatica con conseguente iperglicemia (a sua volta causa di iperinsulinemia), sintesi di trigliceridi e di VLDL in eccesso, da cui derivano abbondanti LDL piccole e dense, con bassi valori di HDL, stress ossidativo e ridotta sintesi di NO (monossido di azoto) a livello vascolare. Fra i fattori implicati nella genesi dell'insulino-resistenza sono stati proposti anche fattori di vulnerabilità su base genetica e stili di vita (ad esempio ridotta attività fisica e dieta ricca di alimenti ad alto indice glicemico)(Kershaw et al., 2004).

Un'altra possibile ipotesi patogenetica della sindrome metabolica è

quella infiammatoria, secondo la quale lo stato pro-infiammatorio cronico, caratteristico dell'obesità, inibirebbe la normale funzione dell'insulina, prevenendo la sua azione sul metabolismo e sui vasi, e causerebbe insulino-resistenza. Inoltre, il tessuto adiposo non è solo un organo adibito al deposito di energia, ma ha anche funzioni endocrine, capace di produrre più di 50 molecole note come adipochine tra cui IL-6, TNF- $\alpha$ , PRC, PAI, leptina, tutte implicate nel processo proinfiammatorio e protrombotico. Le adipochine sono prodotte soprattutto dal tessuto adiposo viscerale ed hanno effetti autocrini, paracrini e sistemici, importanti nella patogenesi della sindrome metabolica e nell'aumento del rischio cardiovascolare. I livelli circolanti di adipochine sono elevati negli obesi e negli insulino-resistenti e la perdita di peso si associa ad una loro riduzione (Ross et al., 1992).

### **1.2.1. Effetto della menopausa sulla composizione corporea.**

Se rimane ancora controverso lo specifico contributo della transizione menopausale rispetto al processo d'invecchiamento, si possono tuttavia riconoscere possibili meccanismi patogenetici che contribuiscono all'aumentato rischio cardiovascolare in postmenopausa, primo fra tutti la sindrome metabolica. Lo stato postmenopausale è associato ad un aumento del 60% del rischio di insorgenza di sindrome metabolica, indipendentemente da età, indice di massa corporea, livello socioeconomico e attività fisica (Park 2003). Alla base dell'eziopatogenesi della sindrome

metabolica in questa fase del ciclo biologico femminile rientrano l'alterazione del metabolismo lipidico, della distribuzione del tessuto adiposo, della sensibilità all'insulina e della fibrinolisi.

#### **1.2.1.1. Tessuto adiposo**

Il tessuto adiposo si distribuisce nell'organismo secondo due modalità: la distribuzione intraddominale (viscerale o androide) e la distribuzione nella regione gluteo-femorale (ginoide). L'accumulo di tessuto adiposo viscerale è uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo della sindrome metabolica e di patologia cardiovascolare indipendentemente da peso corporeo, diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipertensione, livelli di colesterolo LDL (Despres, 1993). Studi trasversali (Toth et al., 2000) e longitudinali (Carr, 2003) hanno dimostrato che il tessuto adiposo viscerale misurato con tomografia assiale computerizzata (TAC) aumenta con il progredire della transizione menopausale. Donne con aumentato tessuto adiposo viscerale hanno un aumentato rischio di mortalità per patologie cardiovascolari (Lapidus et al., 1984). Anche se si stima che il peso corporeo di donne di media età aumenti di circa 0.55 Kg per anno non è stato dimostrato un contributo indipendente della menopausa sul peso corporeo o sull'indice di massa corporeo, indipendentemente dal processo dell'invecchiamento (Poehlman et al., 1995; Crawford et al., 2000). Studi trasversali (Zamboni et al., 1992) e longitudinali (Poehlman et al., 1995)

hanno dimostrato che la menopausa è associata ad aumentato tessuto adiposo intraddominale indipendentemente dall'età e dal peso corporeo. In uno studio longitudinale su donne lungo la transizione menopausale Poehlman et al (Poehlman et al., 1995) hanno riscontrato che le donne ancora in premenopausa avevano ridotto tessuto adiposo totale e rapporto vita/fianchi rispetto alle donne in postmenopausa. Quando Pascot et al (Pascot et al., 2001) hanno confrontato donne nello stesso stato menopausale, le differenze nei livelli di VLDL, colesterolo LDL e HDL, glicemia a digiuno, peptide C e pressione arteriosa, venivano eliminate quando controllate per tessuto adiposo viscerale, suggerendo che la differenza nella distribuzione del tessuto adiposo spiegava le differenze metaboliche. L' adiponectina è un peptide di derivazione adipocitaria recentemente identificato che sembra essere implicato nella patogenesi della sindrome metabolica; l'unico studio condotto finora su un campione femminile di media età non ha riscontrato differenze significative nei livelli del peptide tra donne in premenopausa e in postmenopausa della stessa età (Nishizawa et al., 2002).

Gli estrogeni promuovono l'accumulo di tessuto adiposo nella regione gluteo-femorale e ridotti livelli circolanti sono associati ad aumentato tessuto adiposo viscerale (Krotkiewski et al., 1983; Poehlman et al., 1995). Anche se i dati in letteratura suggeriscono un effetto cardioprotettivo degli estrogeni, rimane controverso se la menopausa sia un fattore di rischio cardiovascolare per tutte le donne o solo per che mostri una vulnerabilità per lo sviluppo di

obesità viscerale sulla base di specifici polimorfismi genetici. La ricerca in questa direzione non ha ancora prodotto dati di evidenza.

#### **1.2.1.2. Modifiche nella massa muscolare magra**

La menopausa e' altresì associata a ridotta massa muscolare magra. Questo fenomeno è stato associato per lo più alla ridotta attività fisica. Lynch et al hanno riscontrato ridotto consumo massimo di ossigeno ( $VO_2$  max) in donne sedentarie in postmenopausa, rispetto a donne sedentarie in premenopausal della stessa età ed una relazione inversa tra adiposità viscerale e consumo massimo di ossigeno (Lynch et al., 2002). La ridotta attività fisica potrebbe dunque contribuire alla riduzione della massa muscolare magra e all' aumento del tessuto adiposo viscerale.

#### **1.2.1.3. Effetto della menopausa sul metabolism lipidico.**

Elevati livelli di tessuto adiposo viscerale sono associati ad insulino resistenza, acidi grassi liberi e diminuiti livelli di adiponectina. Questi fattori contribuiscono all'aumentato livello di apolipoproteina B (determinando ipetrigliceridemia) ed aumentata attività della lipoproteilipasi (risultando in elevati livelli di particelle LDL piccole e dense LDL e ridotto colesterolo HDL).

Un simile pattern di alterazioni metaboliche avviene con la menopausa:

#### **1.2.1.4. Cambiamento delle lipoproteine a bassa densità (LDL).**

Le donne in postmenopausa hanno aumentati livelli di colesterolo LDL, colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteina A e ridotti livelli di colesterole HDL, rispetto a donne in premenopausa (Jensen et al., 1990; Li et al., 1996). Sebbene il colesterolo LDL non sia uno dei fattori di rischio per lo sviluppo della sindrome metabolica, i suoi livelli aumentano del 10-20% durante la menopausa (Matthews et al., 1989), in particolare durante la fase precoce della transizione verso la postmenopausa (Matthews et al., 2001). Anche la composizione di particelle LDL cambia durante la menopausa. La prevalenza di particelle LDL piccole e dense in postmenopausa è pari al 30-59% ed in premenopausa al 10-13% (Austin et al., 1988; Carr et al., 2000). Le particelle LDL piccole e dense sono un fattore di rischio per lo sviluppo di infarto acuto del miocardio e severità della patologia cardiovascolare (Austin et al., 1988). I dati sulle modifiche nei livelli di colesterole HDL sono contraddittori (Lindquist, 1982).

#### **1.2.1.5. Cambiamento dei livelli di trigliceridi.**

Diversi studi longitudinali hanno rilevato che con il progredire della menopausa i livelli di trigliceridi aumentano in modo significativo (Jensen et al., 1990). Uno studio prospettico su donne nel corso di sei anni ha riscontrato che donne in postmenopausa mostravano livelli di trigliceridemia significativamente più elevati rispetto donne in premenopausa della stessa età (Lindquist, 1982). In uno studio longitudinale che ha confrontato i cambiamenti nei livelli di trigliceridi nel tempo in maschi e femmine di età compresa tra i quaranta e i sessantanove anni, soltanto nella popolazione femminile la trigliceridemia aumentava significativamente col progredire del tempo. I livelli di trigliceridi nei maschi, seppur sempre maggiori rispetto al gruppo di controllo, si mantenevano costanti nel tempo (Razay et al., 1992).

#### **1.2.1.6. Cambiamenti nella lipoproteina(a).**

Diversi studi hanno rilevato che la postmenopausa corrisponde ad un rischio del 25%-50% di aumento della lipoproteina (a). A conferma di questo dato, i livelli di lipoproteina (a) ritornavano a livelli premenopausali in corso di terapia ormonale sostitutiva estro-progestinica (Jenner et al., 1993; Bruschi et al., 1996).

### **1.2.1.7. Cambiamenti nella sensibilità all' insulina.**

L' obesità viscerale e' associata ad insulino resistenza, iperinsulinemia compensatoria e aumentato rischio di diabete mellito tipo 2, indipendentemente dal peso corporeo dell'individuo e dal tessuto adiposo totale (Pouliot et al., 1992). L'eziopatogenesi dell' insulino resistenza riconosce un meccanismo complesso. L' insulino resistenza diminuisce la normale soppressione degli acidi grassi liberi che derivano dal tessuto adiposo sotto l'azione dell'insulina. Di conseguenza, l'aumento di acidi grassi liberi potrebbe ostacolare l' uptake periferico del glicogeno, aumentare la gliconeogenesi a livello epatico e ridurre la clearance epatica dell'insulina (Despres, 1993). I dati di evidenza in letteratura sono discordanti e non hanno chiarito il ruolo specifico della menopausa nell'eziopatogenesi dell' insulino resistenza. Visto che la sensibilità all'insulina peggiora con l'avanzare dell'età e l'aumento di obesità viscerale, è difficile l' individuazione dell' effetto specifico della menopausa. Alcuni studi hanno rilevato aumentata glicemia a digiuno in postmenopausa rispetto a donne in premenopausa (Poehlman et al., 1995; Lynch et al., 2002). Lindheim ha mostrato ridotta sensibilità all' insulina in donne in postmenopausa rispetto a donne in premenopausa con simile indice di massa corporeo (Lindheim et al., 1994). Tuttavia, questi risultati non sono stati replicati da altri studi (Walton et al., 1993). Alla luce dei dati in letteratura, il peso corporeo e l' assetto metabolico sembrano piu' importanti della menopausa nella patogenesi dell' insulino resistenza.

#### **1.2.1.8. Modifiche emostatiche ed infiammatorie**

Il ciclo fisiologico della menopausa è caratterizzato da modifiche emostatiche ed infiammatorie. Alterazioni nei livelli dell' inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), dell' attivatore tissutale del plasminogeno (tPA), e di markers infiammatori come la proteina C reattiva (PRC) e l'interleuchina 6 (IL-6) sono associate alla sindrome metabolica e giocano un ruolo importante nella patogenesi delle patologie cardiovascolari (Juhan-Vague et al., 1996). L' inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) è prodotto dal fegato e dal tessuto adiposo ed è un marker di insulino resistenza. PAI -1 e proteina C reattiva sono associati a obesità viscerale e riduzione del peso corporeo in donne in postmenopausa è risultata efficace nel ridurre i livelli di proteina C reattiva del 32% (Tchernof et al., 2002). Donne postmenopausal hanno livelli aumentati di (PAI-1) e antigene tPA rispetto a donne in premenopausa (Lindoff et al., 1993). La carenza di estrogeni circolanti potrebbe risultare in aumento dell' obesità viscerale e ridotto potenziale fibrinolitico. L'interleuchina 6 (IL-6) viene prodotta dai macrofagi e dai monociti ed induce la produzione di protein C reattiva; elevati livelli di IL-6 sono associati ad aumento rischio cardiovascolare. Diversi studi hanno dimostrato un aumentato livello di IL-6 in donne in postmenopausa rispetto a donne in premenopausa (Pfeilschifter et al., 2002). Dati recenti provenienti dal Womens' Health Initiative study hanno rilevato che elevati livelli baseline di proteina C reattiva ed interleuchina 6 (IL-6) predicono incidenti cardiovascolari in donne apparentemente sane (Pradhan et al.,

2002).

### **1.3. La sindrome metabolica in presenza di fattori di stress psicosociale durante la transizione menopausale**

Le patologie cardiovascolari sono la prima causa di morte nelle donne in paesi occidentali e per la meta' sono ascrivibili a complicazioni della sindrome metabolica (Wilson et al., 1999). L'esordio della processo aterosclerotico avviene nelle donne dieci anni piu' tardi rispetto agli uomini (American Heart Association 2001) e l'infarto acuto del miocardio è un evento raro nelle donne di eta' inferiore a settant'anni. Anche se le donne di eta' inferiore a cinquant'anni raramente sviluppano una patologia cardiovascolare, nella settima decade di vita l'incidenza di accidenti cardiovascolari e' simile in uomini e donne.

Questi dati suggeriscono che le donne in premenopausa sono protette da accidenti cardiovascolari rispetto a donne in postmenopausa della stessa età e le che le modifiche metaboliche che avvengono durante la transizione menopausale potrebbero contribuire all'aumentato rischio cardiovascolare dopo la menopausa.

Lo studio Framingham ha rilevato che il rischio di patologie cardiovascolari durante i dieci anni dopo la menopausa è quattro volte maggiore del rischio negli anni precedenti (Gohlke-Barwolf, 2000). Sutton-Tyrrel ha dimostrato che il 45% di donne in postmenopausa (N=294) mostra aumentato spessore intima-media carotideo rispetto al 16 % delle donne in premenopausal della stessa età (Sutton-Tyrrell et al., 1998). Lo spessore intima- media carotideo e' un fattore di rischio cardiovascolare (Chambless et al., 1997). Inoltre, Witteman 1989 ha rilevato che la calcificazione aortica - misura di severità della patologia aterosclerotica - e' maggiore in donne in postmenopausa rispetto a donne in premenopausa della stessa età (Witteman et al., 1989) ed aumenta proporzionalmente all'aumento degli anni trascorsi in postmenopausa. In uno studio di tomografia assiale computerizzata che ha confrontato il deposito di calcio a livello coronarico in soggetti maschi e femmine le donne di età inferiore ai sessant'anni mostravano depositi di calcio significativamente inferiori rispetto agli uomini della stessa età. Tale differenza risultava attenuata nel confronto di maschi e femmine di età maggiore ai sessant'anni (Janowitz et al., 1993).

Diversi studi suggeriscono che fattori psicosociali ed eventi di vita stressanti predicano l'incidenza di malattie cardiovascolari e diabete mellito tipo 2 (Evans et al., 2005; Rozanski et al., 2005). Ad esempio, uno studio longitudinale su maschi (N=47) e femmine (N=105) di età media  $\geq 65$  anni ha rilevato che fattori cronici di stress psicosociale predicano l'insorgenza della sindrome metabolica dopo 15-18 mesi (Vitaliano et al., 2002). In uno

studio longitudinale con follow up di 14 anni soggetti di età compresa tra 35 e 55 anni esposti a stress lavorativo mostravano un rischio aumentato di incidenza di sindrome metabolica rispetto a soggetti che non erano esposti a simili fattori stressanti, indipendentemente da età e livello di responsabilità nell'ambiente di lavoro (OR= 2.25; 95% intervallo di confidenza= 1.31-3.85) (Chandola et al., 2006). Seppur informativi, entrambi questi studi non prevedevano misurazioni metaboliche baseline, così da impedire inferenza sulla relazione causale tra fattori distress psicosociale e incidenza della sindrome metabolica.

Lo studio longitudinale multi-centrico e multi-ethnico SWAN studia dal 1996 le modificazioni psicologiche e fisiologiche in un campione totale di circa 16.000 donne durante la transizione menopausale al fine di individuare l'impatto di questa fase del ciclo femminile sul rischio di morbilità e mortalità. In SWAN donne con sintomi depressivi e/o sentimenti di rabbia mostravano aumentato rischio di incidenza di sindrome metabolica dopo 7.4 anni (Raikkonen et al., 2002), e in donne divorziate o vedove o che riferivano conflitti coniugali il rischio permaneva aumentato dopo 11.5 anni (Troxel et al., 2005). Un campione di 541 donne partecipanti in SWAN è stato studiato prospetticamente per 15 anni al fine di individuare il rischio di incidenza della sindrome metabolica in relazioni a molteplici fattori di stress psicosociale: sintomi depressivi, eventi di vita stressanti, frequenti ed intensi sentimenti di rabbia, tensione, ansia (Raikkonen et al., 2007). Lo studio ha inoltre valutato la concordanza dei criteri definitivi elaborati dalla World Health Organization,

National Cholesterol Education Program Adult Treatment e International Diabetes Foundation. Le partecipanti allo studio sono state sottoposte ad una dettagliata valutazione demografica, psicosociale, comportamentale e metabolica tra il 1983 e il 1985 ed ogni 3 anni fino a 17 anni dopo la menopausa. Le variabili metaboliche (glicemia a digiuno, trigliceridi, colesterolo totale e HDL, indice di massa corporea, circonferenza vita e rapporto vita/fianchi, pressione arteriosa, indice di massa corporea) sono state studiate in relazione ad indicatori di stress psicosociale (Perceived Stress Scale, Framingham Tension Scale e Spielberg Trait Anxiety Questionnaire). Al baseline la prevalenza di sindrome metabolica secondo i criteri dell' Organizzazione Mondiale della Sanità, National Cholesterol Education Program adult Treatment e International Diabetes Foundation era rispettivamente 1.2% (N=5), 9.3% (N=40) 9.7% (N=42); a 17 anni di follow up la prevalenza era rispettivamente 9.5 % (N=41), 31.7% (N=137) e 38% (N=164). Analisi di regressione logistica lineare ha rilevato che sintomi depressivi, eventi di vita stressanti, sentimenti di rabbia, tensione ed ansia, erano fattori di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica dopo 15 anni secondo i tre sistemi diagnostici, indipendentemente da età, livello di attività fisica, consumo di alcol, fumo, assunzione di terapia ormonale, livello di educazione. E' interessante notare che sintomi depressivi e di eventi di vita stressanti erano consistentemente associati allo sviluppo della sindrome metabolica secondo i tre sistemi diagnostici.

I possibili meccanismi fisiologici implicati nello sviluppo della sindrome

metabolica in presenza di fattori di stress psicosociale coinvolgono particolari stili di vita, il processo emostatico ed infiammatorio, l' asse ipotalamo-ipofisi-adrenocorticale, il sistema nervoso autonomo, il sistema dei neurotrasmettitori (Ebmeier, 2006; Muldoon et al., 2006). Ad esempio, comportamenti come il fumo e la non aderenza ai trattamenti medici, sono più comuni in soggetti con basso livello socioeconomico (Rozanski et al., 2005) e fattori di stress psicosociali sono stati associati ad aumentata aggregazione piastrinica, elevati livelli di fibrinogeno e citochine proinfiammatorie e leucocitosi (Black, 2006). Specifiche alterazioni infiammatorie in donne durante la transizione menopausale sono state recentemente riportate (Matthews et al., 2007).

## 2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio analizza in modo trasversale dati demografici, metabolici e psicosociali di donne in pre-, peri- e postmenopausa con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore in regime di ricovero ordinario.

**Obiettivo n. 1:** Descrivere la frequenza della sindrome metabolica secondo i criteri del National Cholesterol Education Program adult Treatment Panel III (ATP III) nel campione totale e confrontare donne in postmenopausa con donne in perimenopausa della stessa età per la media delle seguenti variabili metaboliche: 1) glicemia a digiuno, 2) trigliceridemia, 3) colesterolo HDL, 4) pressione arteriosa, 5) circonferenza vita.

**Obiettivo n. 2:** Descrivere nel campione totale la direzione e la forza della relazione tra fattori di stress psicosociale (scarso supporto sociale e disaccordo coniugale) e le variabili metaboliche esaminate: 1) glicemia a digiuno, 2) trigliceridemia, 3) colesterolo HDL, 4) pressione arteriosa, 5) circonferenza vita.

**Obiettivo n. 3:** Descrivere nel campione totale la direzione e la forza della relazione tra fattori di stress psicosociale (scarso supporto sociale e disaccordo coniugale) e cortisolemia nel campione totale.

### 3. IPOTESI

**Ipotesi n. 1:** Le donne in postmenopausa hanno elevati elevati di : 1) glicemia a digiuno, 2) trigliceridemia, 3) colesterolo HDL, 4) pressione arteriosa, 5) circonferenza vita, rispetto a donne in perimenopausa della stessa età.

**Ipotesi n. 2:** Scarso supporto sociale e disaccordo coniugale sono positivamente associati ad elevati livelli di : 1) glicemia a digiuno, 2) trigliceridemia, 3) colesterolo HDL, 4) pressione arteriosa, 5) circonferenza vita

**Ipotesi n. 3:** Scarso supporto sociale e disaccordo coniugale sono positivamente associati a livelli di cortisolemia.

## **4. MATERIALI E METODI**

### **4.1. Disegno dello studio.**

Il presente è uno studio osservazionale trasversale che si propone di descrivere la relazione tra variabili cliniche, psicosociali e metaboliche in donne in pre-, peri- e postmenopausa ammesse in regime di ricovero ordinario presso l' Unità Operativa di Psichiatria del Policlinico Tor Vergata con diagnosi di ammissione di episodio depressivo maggiore da Gennaio 2007 a Luglio 2008.

### **4.2. Criteri di inclusione:**

- 1) Sesso femminile,
- 2) Età compresa tra 45 e 55 anni
- 3) Stato coniugato o convivente
- 3) Diagnosi di ammissione di episodio depressivo secondo i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edizione, revisione testuale (DSM- IV-TR)(American Psychiatric, 1994)

### **4.3. Criteri di esclusione:**

- 1) Diagnosi di Schizofrenia, Disturbo Schizoaffettivo o Disturbo di Abuso di Sostanze secondo i criteri DSM-IV-TR

- 2) Ritardo Mentale (QI<70), 2)
- 3) Diagnosi di diabete mellito, ipertensione arteriosa, patologie tiroidee e/o surrenaliche
- 3) Assunzione di antipsicotici tipici o atipici, glucocorticoidi, terapia estrogenica sostitutiva o contraccettivi orali
- 4) Postmenopausa chirurgica: pregressa isterectomia / ovariectomia,
- 5) Riportate anomalie morfologiche uterine (es. fibromi uterini) o ovariche (es. endometrioma) o altre patologie che causino perdite ematiche al di fuori del ciclo mestruale.
- 6) Gravidanza e/o allattamento

#### **4.4. Procedura dello studio.**

Entro i primi due giorni di degenza i soggetti venivano sottoposti all'intervista diagnostica strutturata SCID-I ( Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)(First et al., 2002) per la diagnosi di disturbi psichiatrici di Asse I attuali e lifetime.

Soltanto le donne con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore (primo episodio o episodio ricorrente) coniugate o conviventi procedevano nelle seguenti fase che comprendeva:

- 1) Compilazione dei questionari di autovalutazione Beck Depression Inventory, Locke-Wallace Marital Adjustment Test, Perceived Social

### Support Scale

- 2) Intervista per la compilazione della scale di eterovalutazione Hamilton Depression Scale-21 items
- 3) Intervista per la valutazione dello stato menopausale e successiva classificazione in pre-, peri- e postmenopausa secondo i criteri STRAW (Staging System for Reproductive Aging in Women Workshop, National Institute of Health, North American Menopause Society and American Society for Reproductive Medicine, 2001):
  - Premenopausa: cicli mestruali regolari di 22-35 giorni
  - Perimenopausa: cambiamento della durata dei cicli mestruali di almeno 7 giorni rispetto alla durata abituale, per almeno due cicli, oppure 3-11 mesi di amenorrea
  - Postmenopausa:  $\geq 12$  mesi di amenorrea

Le donne che assumevano terapia estro-progestinica e/o in postmenopausa chirurgica (isterectomia e/o ooforectomia) sono state escluse.

Le donne selezionate sulla base dei criteri di inclusione venivano sottoposte alle seguenti procedure:

- 1) Misurazione della circonferenza vita
- 2) Misurazione della pressione arteriosa

I valori di glicemia a digiuno, trigliceridi, colesterolo HDL e cortisolemia venivano ottenuti da campioni di sangue venoso tra le 7:30 e le 8 del mattino del primo giorno ricovero dopo 12 ore di digiuno, parte della valutazione di routine di ogni paziente all'ingresso in ricovero.

## **4.5. Misure**

### **4.5.1. Sindrome metabolica**

La sindrome metabolica veniva definita dalla presenza di tre o più dei seguenti criteri secondo i criteri ATP III : 1) glicemia a digiuno  $\geq 110$  mg/dl, 2) trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dl, 3) colesterole HDL  $\leq 50$  mg/dl, 4) pressione arteriosa  $\geq 130/85$  mmHg, 5) circonferenza vita  $> 88$  cm . La determinazione della circonferenza minima tra la gabbia toracica e l'ombelico (circonferenza vita) veniva misurata con un comune nastro metrico, non elastico, posizionato a livello della vita, secondo un piano orizzontale parallelo al pavimento, con il soggetto in piedi e con i muscoli addominali rilassati. La pressione arteriosa veniva realizzata con l'uso di uno sfigmomanometro da braccio manuale. Il valore per ogni soggetto veniva ottenuto dalla media di due misurazioni ottenute a distanza di due ore ciascuna. Ai soggetti veniva richiesto di rimanere in posizione seduta per 5 minuti al termine dei quali veniva fatta la prima misurazione, mentre la seconda avveniva a distanza di 2 minuti. La stessa procedura veniva

ripetuta in due occasioni a distanza di due ore.

#### **4.5.2. Valutazione psicosociale e psichiatrica**

Il questionario di autovalutazione Locke-Wallace Marital Adjustment Test valuta il grado di accordo tra partners sulle seguenti sei dimensioni: gestione delle finanze, gestione del tempo libero, dimostrazioni d'affetto, sessualità, relazioni amicali e con la famiglia d'origine, valori morali, filosofia di vita. Lo strumento richiede che il soggetto di risponda graduando le affermazioni su una scala Likert (1 = sempre d'accordo; 2= quasi sempre d'accordo; 3= occasionalmente in disaccordo; 4=spesso in disaccordo; 5=quasi sempre in disaccordo; 6= sempre in disaccordo). Il punteggio va da 8 a 48. Maggiore il punteggio totale, maggiore è il grado di disaccordo coniugale.

Il questionario di autovalutazione Multidimensional Scale of Perceived Social Support (Zimet, Dahlem, Zimet & Farley, 1988) valuta il grado di supporto sociale percepito dal soggetto. Lo strumento richiede che il soggetto risponda graduando le affermazioni su una scala Likert (1 = estremamente in disaccordo; 2= moderatamente in disaccordo; 3= lievemente in disaccordo; 4=neutrale; 5=lievemente d'accordo; 6= moderatamente d'accordo; 7= estremamente d'accordo). Il punteggio va da 12 a 84. Maggiore è il punteggio maggiore è il grado di supporto sociale. Oltre ad un punteggio totale (globale supporto sociale) lo strumento è in

grado di differenziare il supporto sociale derivante da tre fonti: la famiglia, le relazioni amicali, una persona significativa non appartenente alla famiglia o alla rete amicali.

La diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore veniva realizzata sulla base dell'intervista diagnostica strutturata SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)(First et al., 2002). La SCID ha una struttura modulare ad albero decisionale; ogni modulo corrisponde ad uno specifico raggruppamento diagnostico e mantiene una chiara corrispondenza tra i criteri DSM e ciascuna domanda formulata. Essa è ampiamente usata in studi epidemiologici e clinici psichiatrici. La severità dell'episodio depressivo è stata valutata sulla base dei punteggi della scala di eterovalutazione Hamilton Depression Scale – 21 items e della scala di autovalutazione Beck Depressive Inventory (Beck et al., 1993).

#### **4.6. Analisi statistiche**

I dati del presente studio sono stati analizzati trasversalmente. Analisi preliminari hanno previsto la valutazione della distribuzione di frequenza delle variabili continue. L'indice di correlazione R per ranghi di Spearman è stato usato per analisi di variabili che non mostravano una distribuzione normale.

Variabili demografiche, psicosociali e metaboliche sono state confrontate tra donne in postmenopausa e donne in perimenopausa tramite il test di

Student per campioni indipendenti (variabili continue) e il test del chi quadro (variabili categoriali).

La forza e la direzione dell'associazione tra variabili psicosociali (supporto sociale, adattamento coniugale) e variabili metaboliche (glicemia a digiuno, trigliceridemia, colesterolo HDL, pressione arteriosa sistolica e diastolica, circonferenza vita) è stata valutata tramite due tipi di analisi statistica: 1) il calcolo del coefficiente di correlazione lineare di Pearson seguita dal 2) calcolo dell' Odd Ratio tramite regressione lineare.

La forza e direzione dell'associazione tra variabili psicosociali (supporto sociale, adattamento coniugale) e cortisolemia è stata valutata tramite due tipi di analisi statistica: 1) il calcolo del coefficiente di correlazione lineare di Pearson e 2) il calcolo dell' Odd Ratio tramite regressione lineare ( $p \leq 0.05$ ).

Le covariate sono state selezionate mediante un approccio concettuale. Al fine di controllare per un loro possibile effetto confondente è stata usata l'analisi di correlazione parziale e regressione lineare multivariata.

L'analisi statistica è stata condotta con il programma SPSS (16). Il livello di significatività è stato stabilito a  $p \leq 0.05$ .

## 5. RISULTATI

Un totale di settanta (N=70) soggetti ammessi in regime di ricovero da Gennaio 2007 a Giugno 2008 con diagnosi di ammissione di episodio depressivo sono stati consecutivamente studiati per valutare i criteri di inclusione allo studio. Dieci (N=10) soggetti sono stati esclusi perchè perchè assumevano terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi orali; sessanta (N=60) soggetti sono stati esclusi perchè avevano diagnosi di Disturbo Bipolare tipi I, II o NOS (Non Altrimenti Specificato) dopo la valutazione con la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Trentotto (N=38) soggetti di età media pari a  $48.76 \pm 9.55$  anni sono stati selezionati sulla base dei criteri di inclusione. Le caratteristiche demografiche e psicosociali del campione totale sono presentate nelle tabelle 2 e 3. Otto (N=8) (20.5%) soggetti erano in premenopausa, tredici (N=13) (33.3%) in perimenopausa e diciassette (N=17) (43.6%) in postmenopausa secondo i criteri STRAW. La maggior parte del campione era coniugato o convivente [N= 19 (48.7%)] ed aveva un titolo di studio uguale o inferiore al diploma di scuola media superiore [N= 22 (57.9%)]. I punteggi medi delle scale di valutazione psichiatrica corrispondevano a depressione maggiore di severità moderata (Hamilton Depression Scale-21 item =  $17.55 \pm 5.03$ ); Beck Depression Inventory=  $25.76 \pm 8.88$ ). Il campione totale riferiva un grado di stress psicosociale di entità moderata, come indicato dai punteggi medi delle scale di autovalutazione Marital Adjustment Scale ( $25.4 \pm 10.52$ ) e Perceived Social Support Scale ( $48.21 \pm 18.90$ ).

<b>Tabella 2. Caratteristiche demografiche del campione totale (N=38)</b>		
	<b>Media (deviazione standard)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Età (anni)</b>	48.76 (9.55)	
<b>Stato coniugale</b>		
single		8 (13.6)
coniugate/conviventi		34 (57.6)
separate		10 (16.9)
divorziate		4 (6.8)
vedove		2 (3.4)
<b>Titolo di studio</b>		
≤ diploma di scuola media superiore		50 (84.74)
≥ diploma di laurea		8 (13.6)
<b>Stato menopausale</b>		
premenopausa		8 (20.5)
perimenopausa		13 (33.3)
postmenopausa		17 (43.6)
<b>Età menarca (anni)</b>	12.5 (1.28)	
<b>Età ultima mestruazione (post)</b>	49.44 (3.13)	
<b>Numeri gravidanze</b>		
0		18 (30.5)
≤ 2		30 (50.84)
≥ 3		10 (16.94)
<b>≥ 1 Interruzioni spontanee di gravidanza (si/no)</b>		4 (6.77)
<b>≥ 1 Interruzioni volontarie di gravidanza (si/no)</b>		6 (10.16)
<b>Fumo (si/no)</b>		21 (35.6)
<b>Consumo di alcol (si/no)</b>		5 (8.5)

<b>Tabella 3. Variabili psicosociali del campione totale</b>	
	<b>Media (deviazione standard)</b>
<b>Hamilton Depression Scale-21 items</b>	17.55 (5.03)
<b>Beck Depression Inventory</b>	25.76 (8.88)
<b>Marital Adjustment Scale</b>	25.4 (10.52)
<b>Perceived Social Support Scale</b>	48.21 (18.90)
Sottoscala "Famiglia"	16.45 (6.93)
Sottoscala "Amici"	15.16 (7.46)
Sottoscala "Altra persona significativa"	17.28 (6.93)

Solo tre soggetti (7.9%) nel campione totale raggiungevano i criteri di sindrome metabolica secondo la definizione del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), due (N=2) nello stato postmenopausale ed uno (N=1) nello stato perimenopausale. Le caratteristiche metaboliche del campione totale sono presentate in Tabella n. 4.

<b>Tabella 4. Variabili metaboliche e ormonali nel campione totale</b>		
	<b>Media (deviazione standard)</b>	<b>Valori normali (di riferimento)</b>
Glicemia a digiuno	84.6 mg/dl(5.8)	70-110 mg/dl
Trigliceridi	86.6 mg/dl (32.1)	90-150 mg/dl
Colesterolo HDL	49.5 mg/dl(11)	≥ 40 mg/dl
PAs	115 mmHg(13.84)	≤ 140 mmHg
PAAd	77.65 mmHg(10.57)	≤ 90 mmHg
CV	75.5 cm (7.8)	<88 cm
BMI	24.1 (3.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sottopeso = &lt;18.5</li> <li>• normopeso= 18.5-24.9</li> <li>• sovrappeso = 25-29.9</li> <li>• obesità = ≥ 30</li> </ul>
Cortisolemia	18.73 µg/dL (7.29)	6,0-30,0 µg/dL
Prolattinemia	27.71 (37.07) ng/ml	2-29 ng/ml

PAs - Pressione Arteriosa Sistolica  
 PAAd - Pressione Arteriosa Diastolica  
 CV - Circonferenza vita  
 BMI - Indice di massa corporeo

Il confronto tra medie con test t di Student per campioni indipendenti ha mostrato che *le donne in postmenopausa avevano valori medi di pressione arteriosa sistolica e di circonferenza vita maggiori rispetto a donne in perimenopausa della stessa età (pressione diastolica: 121.4± 12.1 versus 114.6 ±13.8, p=.006; circonferenza vita: 89.6 ±11.6 versus 79.1±10, p=.001)* (Tabella 4).

<b>Tabella 5. Variabili metaboliche e ormonali in donne in peri- e postmenopausa</b>			
<b>Media (deviazione standard)</b>			
	<b>Perimenopausa (N=13)</b>	<b>Postmenopausa (N= 17)</b>	<b>Livello di significatività (p)</b>
Età (anni)	48.23 (3.29)	52 (7.5)	0.1
Titolo di studio ≤ diploma di scuola media superiore	84.61%	64.70%	0.5 $\chi^2(6)=5.25$
Glicemia a digiuno	86.4 (8.1) mg/dl	84.5 (5.6) mg/dl	0.1
Trigliceridi	85.9 (25.4) mg/dl	87.8 (22.1) mg/dl	0.6
Colesterolo HDL	61.6 (13.9) mg/dl	65.2 (13.1) mg/dl	0.2
Pressione Arteriosa			
<b>Sistolica</b>	<b>114.6 (13.8) mmHg</b>	<b>121.4 (12.1) mmHg</b>	<b>0.02</b>
Diastolica	71.8 (7.6) mmHg	73.4 (7.3) mmHg	0.7
<b>Circonferenza vita</b>	<b>79.1 (10) cm</b>	<b>89.6 (11.6) cm</b>	<b>0.04</b>
Cortisolemia	20.16 (7.31)	15.61 (7.30)	0.2
Prolattinemia	9.75 (4.54)	31.35 (44.4)	0.3

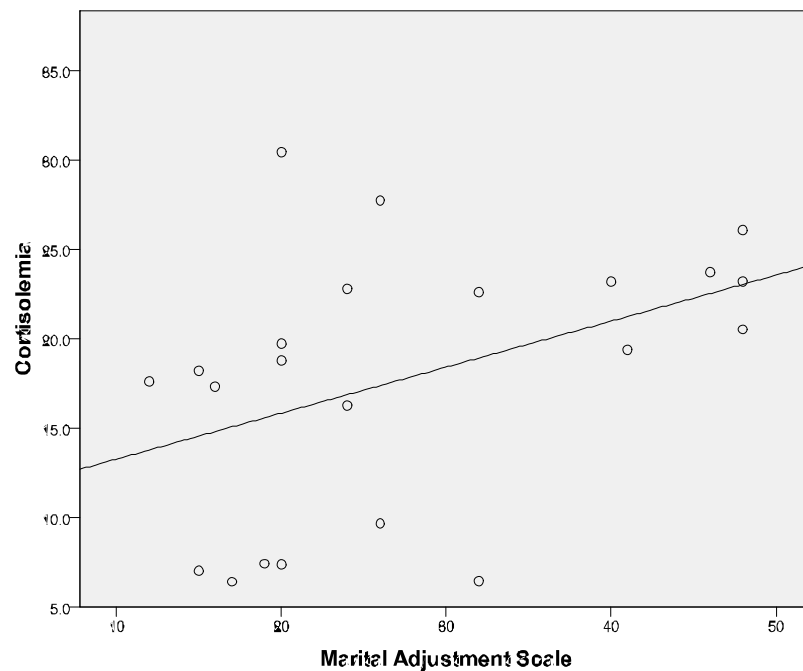
*L' indice R di correlazione lineare di Pearson non ha mostrato un'associazione significativa tra le indice di rischio psicosociale (supporto sociale, adattamento coniugale) e le variabili metaboliche (glicemia a digiuno, trigliceridemia, colesterole HDL, pressione arteriosa sistolica e diastolica, circonferenza vita) (P<0.05).*

*Il livello di disaccordo coniugale è risultato significativamente associato ai valori di cortisolemia sia in analisi di correlazione lineare di Pearson che di regressione lineare, indipendentemente dalla severità dei sintomi depressivi. Infatti, l'analisi di correlazione bivariata tra punteggi della*

Marital Adjustment Scale e cortisolemia ha mostrato che il disaccordo coniugale aumentava all'aumentare dei livelli di cortisolemia ( $r=0.42$ ,  $p=0.04$ ) (Figura 1); tale relazione è stata confermata dall'analisi di regressione lineare ( $\beta=0.42$ ,  $p=0.04$ ). L'associazione tra elevato disaccordo coniugale ed elevati livelli di cortisolemia rimaneva significativa anche dopo avere controllato per la severità dell'episodio depressivo in un'analisi di correlazione parziale ( $r=0.516$ ,  $p=0.02$ ) e di regressione lineare multivariata ( $\beta=.34$ ,  $p=.051$ ). Al fine di minimizzare il suo impatto sui livelli di cortisolemia, la severità dell'episodio depressivo è stata inserita come covariata anche se né i punteggi delle scale di autovalutazione (Beck Depression Inventory:  $r=0.28$ ,  $p=0.18$ ) né di eterovalutazione (Hamilton Depression Scale:  $r=0.026$ ,  $p=0.87$ ) erano significativamente associati ai livelli di cortisolemia.

**Figura 1.** Indice di correlazione di Pearson tra Marital Adjustment Scale e cortisolemia

( $r=0.516$ ,  $p=0.02$ )



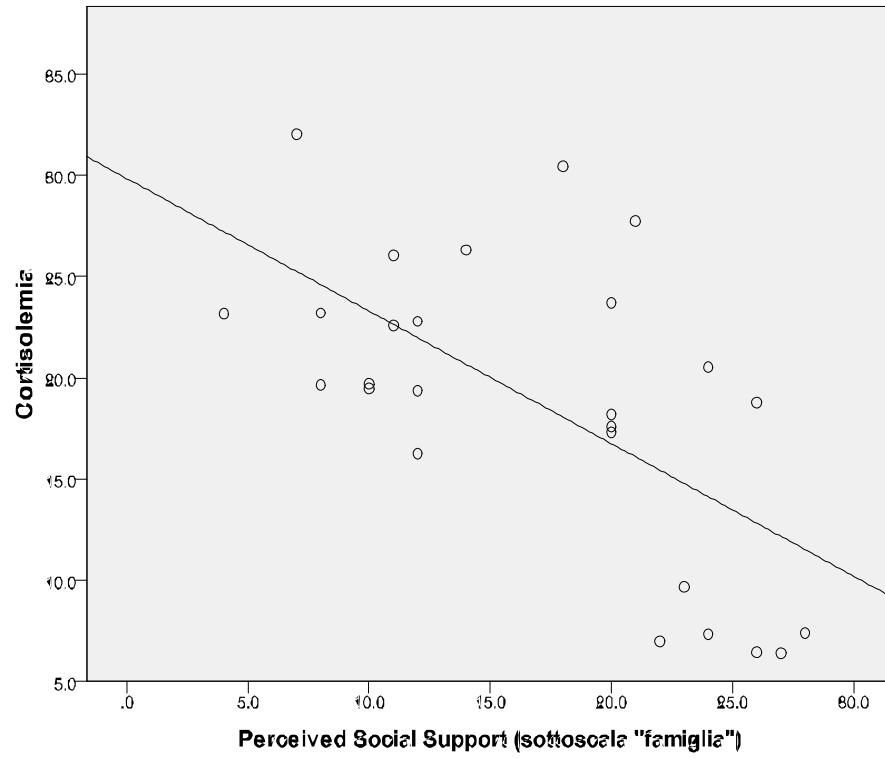
L'indice di correlazione R per ranghi di Spearman ha mostrato un trend di correlazione positiva tra disaccordo coniugale e prolattinemia ( $\rho=0.35$ ,  $p= 0.07$ ). Nè la severità dei sintomi depressivi nè l'età correlavano significativamente con la prolattinemia (età e prolattina:  $\rho=0.006$ ,  $p=0.966$ ; BDI e prolattina:  $\rho= 0.181$ ,  $p= 0.219$ ; Hamilton Depression Scale e prolattina:  $\rho= -0.069$ ,  $p= 0.639$ ).

*Scarso supporto sociale è risultato predittore significativo di elevati livelli di cortisolemia.* L'indice di correlazione R per ranghi di Spearman ha

mostrato correlazione negativa tra supporto sociale (da parte della famiglia e di una persona significativa estranea a famigli/rete amicale) e cortisolemia indipendentemente dalla severità dell' episodio depressivo (Figure 2 e 3). Il risultato è stato confermato da un' analisi di regressione lineare univariata (supporto sociale da parte di una persona significativa estranea alla rete familiare/amicale:  $\beta = -0.385$ ,  $p = 0.05$ ; supporto sociale da parte della famiglia:  $\beta = -0.593$ ,  $p = 0.001$ ), e multivariata con severità dell'episodio depressivo come covariata ( $p > 0.05$ ).

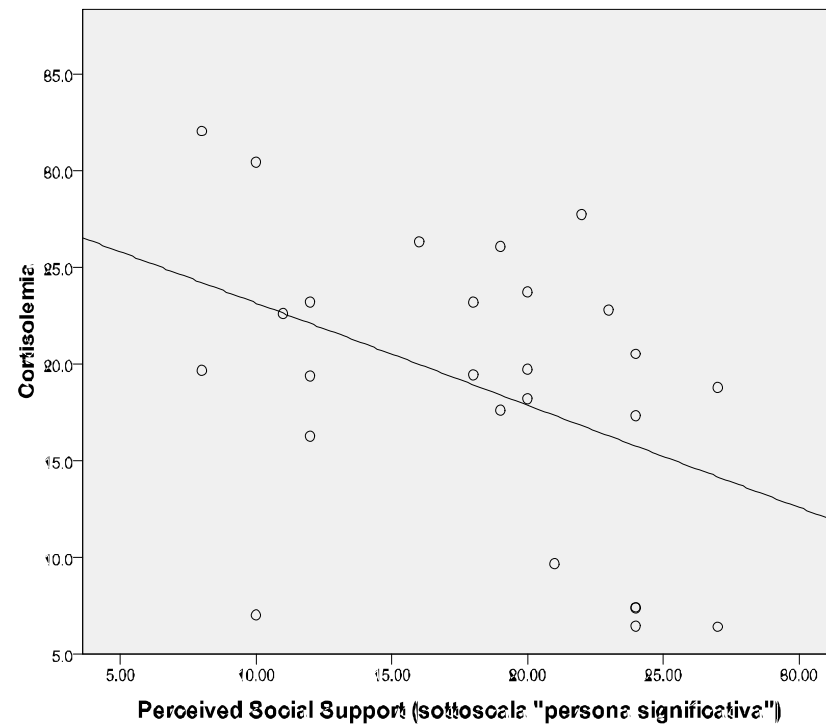
**Figura 2.** Indice di correlazione R per ranghi di Spearman tra supporto sociale da parte della famiglia e cortisolemia

$\rho = -0.615$ ,  $p = 0.001$



**Figura 3.** Indice di correlazione R per ranghi di Spearman tra supporto sociale da parte della famiglia e cortisolemia

$\rho = -0.4$ ,  $p = 0.05$



## 6. DISCUSSIONE

Questo studio trasversale si è proposto di descrivere la relazione tra caratteristiche metaboliche e psicosociali in donne in pre-, peri- e postmenopausa con disturbo depressivo maggiore ammessi in regime di ricovero ordinario. Nel campione esaminato: 1) la prevalenza di sindrome metabolica era pari al 7.9%, 2) le donne in postmenopausa avevano valori medi di pressione arteriosa sistolica e di circonferenza vita maggiori rispetto a donne in perimenopausa della stessa età. 3) supporto sociale e adattamento coniugale non erano associati alle variabili metaboliche esaminate (glicemia a digiuno, trigliceridemia, colesterole HDL, pressione arteriosa sistolica e diastolica, circonferenza vita) 3) Il livello di disaccordo coniugale e scarso supporto sociale sono risultati significativamente associati ai valori di cortisolemia indipendentemente dalla severità dell'episodio depressivo in analisi di correlazione parziale e regressione lineare multivariata.

Il dato di circonferenza vita e pressione arteriosa sistolica maggiori nelle donne in postmenopausa rispetto alle donne in perimenopausa della stessa età è in linea con la letteratura esistente che mostra che lo stato postmenopausa è un predittore indipendente di fattori di rischio cardiovascolare come aumentato spessore intima-media carotideo (Sutton-Tyrrell et al., 1998), calcificazione aortica (Witteaman et al., 1989), livelli circolanti di interleuchina 6 (IL-6) e proteica c reattiva (PCR) e sindrome

metabolica (Pfeilschifter et al., 2002; Park et al., 2003). Studi trasversali (Zamboni et al., 1992) e longitudinali (Poehlman et al., 1995) hanno dimostrato che l' aumento del tessuto adiposo viscerale indipendentemente dall'età e dal peso corporeo è centrale nella patogenesi della sindrome metabolica in postmenopausa. Visto che la depressione maggiore è un fattore di rischio cardiovascolare (Carney et al., 2003), donne in postmenopausa con diagnosi di disturbo depressione maggiore, potrebbero avere un rischio ancora più elevato di morbilità e mortalità cardiovascolare. La maggior parte degli studi ha finora confrontato indici metabolici in donne in postmenopausa ed in premenopausa della stessa età (Zamboni et al., 1992; Poehlman et al., 1995; Nishizawa et al., 2002); non esistono pari descrizioni dell' assetto metabolico della donna durante i 4 -5 anni della fase perimenopausale che permettano di valutare quando comincino a svilupparsi le conclamate alterazioni della postmenopausa.

Vista la limitata numerosità del campione totale l'associazione tra variabili psicosociali e variabili biologiche è stata calcolata nel campione totale. Questo studio non ha mostrato associazioni positive tra fattori di stress psicosociale e variabili metaboliche. Studi trasversali hanno mostrato che fattori di stress psicosociale sono associati a modificazioni fisiologiche, in modo particolare nella donna durante la transizione menopausale. Studi epidemiologici longitudinali hanno dimostrato che la conflittualità coniugale è un fattore di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica, insieme ad altri indicatori di stress psicosociale come sintomi depressivi, sentimenti di

rabbia, essere divorziate o vedove o eventi di vita stressanti, indipendentemente da età, livello di attività fisica, consumo di alcol, fumo, assunzione di terapia ormonale, livello di educazione (Raikkonen et al., 2002; Troxel et al., 2005; Raikkonen et al., 2007).

Nel nostro campione le donne con livelli più alti di conflitto coniugale e/o livelli più bassi di supporto sociale avevano livelli più elevati di cortisolemia *indipendentemente* dalla gravità dei sintomi depressivi. Nonostante questo risultato non sia confrontabile con quelli di studi che hanno usato più validi metodi di misurazione del cortisolo, è importante alla luce della letteratura che segnala l'importanza della rete sociale per il benessere mentale delle donne. Seppur le basi della risposta fisiologica allo stress non varino sostanzialmente tra maschi e femmine, dati empirici suggeriscono che il genere femminile sia più sensibile a stressors psicosociali ad ai loro correlati biologici rispetto al genere maschile. La maggior sensibilità del genere femminile all'impatto biologico degli stressors psicosociali è suggerita da studi che hanno misurato diverse componenti della risposta allo stress. In grado maggiore nelle donne rispetto agli uomini, comportamenti negativi esibiti durante test di problem solving di conflitti coniugali sono stati associati ad innalzamento della pressione arteriosa in soggetti ipertesi (Ewart et al., 1991), aumentati livelli di noradrenalina, adrenalina, ormone della crescita (GH), ormone adrenocorticotropo (ACTH) e ridotta risposta immunologica (ridotta lisi da parte dei linfociti natural killer e ridotta risposta blastogenica a mitogeni) (Malarkey et al., 1994; Kiecolt-

Glaser et al., 1997). Specularmente, soddisfacente supporto sociale è stato associato a migliore risposta immunologica (maggiore lisi da parte dei linfociti natural killer, maggiore risposta proliferativa a mitogeni, migliore risposta immunitaria al vaccino per l'epatite B) (Kiecolt-Glaser et al., 1984; Kiecolt-Glaser and Glaser, 1992; Uchino et al., 1996). In donne ma non in uomini, elevati livelli di disaccordo coniugale sono stati associati a ridotta risposta del cortisolo al risveglio e con debole ritmo basale di cortisolo (Adam and Gunnar, 2001; Abercrombie et al., 2004; Barnett et al., 2005; Saxbe et al., 2008). Se replicato con l'utilizzo di metodiche più valide per la misurazione della cortisolemia, questo risultato potrebbe replicare e espandere alla popolazione psichiatrica i dati sull'associazione positiva tra rischio psicosociale e risposta neuroendocrina allo stress. Per la valutazione degli indicatori psicosociali sono stati usati indicatori soggettivi la cui validità è stata riconosciuta superiore rispetto a indicatori puramente oggettivi (Lennon and Rosenfield, 1992; Matthews et al., 2001; Mendelson, 2003).

## **Limiti**

- 1) Lo studio si è avvalso di un'unica misurazione di cortisolemia (più valide misurazioni dovrebbero prevedere più prelievi al giorno (Ditzen et al., 2008) e non ha considerato le correlazioni tra il sistema cardiovascolare, neuroendocrino ed immunologico. E' infatti riconosciuto che i tre sistemi siano tra loro interconnessi (Bauer et al., 2000; Sapolsky, 2000; Larson et al., 2001).
- 2) I dati sull'assunzione di farmaci glucocorticoidi e di patologie mediche

sono stati basati sulla raccolta anamnestica. Anche se il prelievo ematico è stato effettuato prima dell'inizio della terapia antidepressiva, l'assunzione di terapie psicoattive poco prima del ricovero non è stata inserita come covariata.

- 3) L' uniformità delle caratteristiche demografiche e cliniche non permette di generalizzare i risultati. Inoltre, il nostro campione non includeva donne con gravi stress psicosociali.
- 4) La limitata numerosità del campione ha limitato il potere statistico e non ha permesso di confrontare la relazione tra variabili biologiche e fattori di stress psicosociale tra donne in peri- e postmenopausa.
- 5) Il disegno trasversale dello studio non permettere di fare inferenze circa la relazione causale tra variabili biologiche e fattori di stress psicosociale.

## 7. CONCLUSIONI

La letteratura segnala l'importanza del supporto sociale e delle relazioni interpersonali familiari per il benessere mentale delle donne e suggerisce che il genere femminile sia più sensibile ai correlati biologici degli stressors psicosociali rispetto al genere maschile, in modo particolare durante la transizione menopausale.

Lo stress psicosociale è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di sindrome metabolica in postmenopausa indipendentemente da età e peso corporeo. Alla luce della letteratura che mostra che la depressione maggiore è un fattore di rischio cardiovascolare, donne depresse in postmenopausa potrebbero avere un rischio ancora più elevato di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Lo stress psicosociale è un fattore di rischio indipendente per esordio di depressione maggiore o di sintomi depressivi subclinici in donne in peri- e postmenopausa.

Il nostro studio fornisce dati preliminari per formulare future ipotesi sulle specifiche pathways bio-psico-sociali che leghino fattori di stress psicosociale a morbilità in donne durante la transizione menopausale.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- Abercrombie, H. C., J. Giese-Davis, S. Sephton, E. S. Epel, J. M. Turner-Cobb and D. Spiegel (2004). "Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients." *Psychoneuroendocrinology* **29**(8): 1082-1092.
- Adam, E. K. and M. R. Gunnar (2001). "Relationship functioning and home and work demands predict individual differences in diurnal cortisol patterns in women." *Psychoneuroendocrinology* **26**(2): 189-208.
- American Psychiatric, A. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. W. D. C. American Psychiatric Association. **4th Edition edition**.
- Austin, M. A., M. C. King, K. M. Vranizan, B. Newman and R. M. Krauss (1988). "Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis." *Am J Hum Genet* **43**(6): 838-846.
- Barnett, R. C., A. Steptoe and K. C. Gareis (2005). "Marital-role quality and stress-related psychobiological indicators." *Annals of Behavioral Medicine* **30**(1): 36-43.
- Bauer, M. E., K. Vedhara, P. Perks, G. K. Wilcock, S. L. Lightman and N. Shanks (2000). "Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids." *Journal of Neuroimmunology* **103**(1): 84-92.
- Beck, A. T. and R. A. Steer (1993). *Manual for the Beck Anxiety Inventory*. San Antonio, TX, Psychological Corporation.
- Berkman, L. F. and S. L. Syme (1979). "Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda County residents." *American Journal of Epidemiology* **109**(2): 186-204.
- Biondi, M. and P. Pancheri (1992). *Lo stress. Trattato italiano di psichiatria*. P. Pancheri and G. B. Cassano. Milano, Masson. **1**.
- Black, P. H. (2006). "The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II." *Medical Hypotheses* **67**(4): 879-891.
- Bromberger, J. T., H. M. Kravitz, K. Matthews, A. Youk, C. Brown and W. Feng (2009). "Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women." *Psychological Medicine* **39**(1): 55-64.
- Bromberger, J. T., K. A. Matthews, L. L. Schott, S. Brockwell, N. E. Avis, H. M. Kravitz, S. A. Everson-Rose, E. B. Gold, M. Sowers and J. F. Randolph, Jr. (2007). "Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)." *Journal of Affective Disorders* **103**(1-3): 267-272.
- Bromberger, J. T., P. M. Meyer, H. M. Kravitz, B. Sommer, A. Cordal, L. Powell, P. A. Ganz and K. Sutton-Tyrrell (2001). "Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study." *American Journal of Public Health* **91**(9): 1435-1442.
- Bruschi, F., M. Meschia, M. Soma, D. Perotti, R. Paoletti and P. G. Crosignani (1996). "Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy." *Obstetrics and Gynecology* **88**(6): 950-954.
- Burman, B. and G. Margolin (1992). "Analysis of the association between marital relationships and health problems: an interactional perspective."

- Psychological Bulletin **112**(1): 39-63.
- Carney, R. M. and K. E. Freedland (2003). "Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease." Biological Psychiatry **54**(3): 241-247.
- Carr, M. C. (2003). "The emergence of the metabolic syndrome with menopause." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **88**(6): 2404-2411.
- Carr, M. C., K. H. Kim, A. Zambon, E. S. Mitchell, N. F. Woods, C. P. Casazza, J. Q. Purnell, J. E. Hokanson, J. D. Brunzell and R. S. Schwartz (2000). "Changes in LDL density across the menopausal transition." Journal of Investigative Medicine **48**(4): 245-250.
- Chambless, L. E., G. Heiss, A. R. Folsom, W. Rosamond, M. Szklo, A. R. Sharrett and L. X. Clegg (1997). "Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993." American Journal of Epidemiology **146**(6): 483-494.
- Chandola, T., E. Brunner and M. Marmot (2006). "Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study." BMJ **332**(7540): 521-525.
- Chiodera, P., C. Salvarani, A. Bacchi-Modena, R. Spallanzani, C. Cigarini, A. Alboni, E. Gardini and V. Coiro (1991). "Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women." Hormone Research **35**(3-4): 119-123.
- Clancy, S. M. and S. J. Dollinger (1993). "Photographic depictions of the self: Gender and age differences in social connectedness." Sex Roles **29**(7-8): 477-495.
- Cohen, S. and T. A. Wills (1985). "Stress, social support, and the buffering hypothesis." Psychological Bulletin **98**(2): 310-357.
- Coyne, J. C. and A. DeLongis (1986). "Going beyond social support: the role of social relationships in adaptation." Journal of Consulting and Clinical Psychology **54**(4): 454-460.
- Coyne, J. C., M. J. Rohrbaugh, V. Shoham, J. S. Sonnega, J. M. Nicklas and J. A. Cranford (2001). "Prognostic importance of marital quality for survival of congestive heart failure." American Journal of Cardiology **88**(5): 526-529.
- Crawford, S. L., V. A. Casey, N. E. Avis and S. M. McKinlay (2000). "A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study." Menopause **7**(2): 96-104.
- Cross, S. E. and L. Madson (1997). "Models of the self: self-construals and gender." Psychological Bulletin **122**(1): 5-37.
- Cyranowski, J. M., T. L. Hofkens, E. Frank, H. Seltman, H. M. Cai and J. A. Amico (2008). "Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women." Psychosomatic Medicine **70**(9): 967-975.
- Despres, J. P. (1993). "Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome." Nutrition **9**(5): 452-459.
- Ditzen, B., I. D. Neumann, G. Bodenmann, B. von Dawans, R. A. Turner, U. Ehlert and M. Heinrichs (2007). "Effects of different kinds of couple interaction on cortisol and heart rate responses to stress in women." Psychoneuroendocrinology **32**(5): 565-574.
- Ditzen, B., S. Schmidt, B. Strauss, U. M. Nater, U. Ehlert and M. Heinrichs (2008). "Adult attachment and social support interact to reduce psychological but not

- cortisol responses to stress." Journal of Psychosomatic Research **64**(5): 479-486.
- Ebmeier, K. (2006). "[The role of stress in the beginning of delayed and early depression in elderly subjects]." Encephale **32 Pt 4**: S1095-1098.
- Evans, D. L., D. S. Charney, L. Lewis, R. N. Golden, J. M. Gorman, K. R. Krishnan, C. B. Nemeroff, J. D. Bremner, R. M. Carney, J. C. Coyne, M. R. DeLong, N. Frasure-Smith, A. H. Glassman, P. W. Gold, I. Grant, L. Gwyther, G. Ironson, R. L. Johnson, A. M. Kanner, W. J. Katon, P. G. Kaufmann, F. J. Keefe, T. Ketter, T. P. Laughren, J. Leserman, C. G. Lyketsos, W. M. McDonald, B. S. McEwen, A. H. Miller, D. Musselman, C. O'Connor, J. M. Petitto, B. G. Pollock, R. G. Robinson, S. P. Roose, J. Rowland, Y. Sheline, D. S. Sheps, G. Simon, D. Spiegel, A. Stunkard, T. Sunderland, P. Tibbits, Jr. and W. J. Valvo (2005). "Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations." Biological Psychiatry **58**(3): 175-189.
- Ewart, C. K., C. B. Taylor, H. C. Kraemer and W. S. Agras (1991). "High blood pressure and marital discord: not being nasty matters more than being nice." Health Psychology **10**(3): 155-163.
- Field, N. P. and M. Friedrichs (2004). "Continuing bonds in coping with the death of a husband." Death Studies **28**(7): 597-620.
- First, M. B., R. L. Spitzer, M. L. Gibbon and J. B. W. Williams (2002). Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition, New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute. (**SCID-I/P**).
- Freeman, E. W., M. D. Sammel, L. Liu, C. R. Gracia, D. B. Nelson and L. Hollander (2004). "Hormones and Menopausal Status as Predictors of Depression in Women in Transition to Menopause." Archives of General Psychiatry **61**(1): 62-70.
- Freeman, E. W., S. J. Sondheimer, M. Polansky and B. Garcia-Espagna (2000). "Predictors of response to sertraline treatment of severe premenstrual syndromes." Journal of Clinical Psychiatry **61**(8): 579-584.
- Glynn, L. M., N. Christenfeld and W. Gerin (1999). "Gender, social support, and cardiovascular responses to stress." Psychosomatic Medicine **61**(2): 234-242.
- Gohlke-Barwolf, C. (2000). "Coronary artery disease--is menopause a risk factor?" Basic Research in Cardiology **95 Suppl 1**: I77-83.
- Goodwin, M. and J. Trocchio (1987). "Cultivating positive attitudes in nursing home staff." Geriatr Nurs **8**(1): 32-34.
- Grewen, K. M., B. J. Anderson, S. S. Girdler and K. C. Light (2003). "Warm partner contact is related to lower cardiovascular reactivity." Behavioral Medicine **29**(3): 123-130.
- Grundy, S. M., H. B. Brewer, Jr., J. I. Cleeman, S. C. Smith, Jr. and C. Lenfant (2004). "Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition." Circulation **109**(3): 433-438.
- Gunnar, M. R., C. A. Gonzalez, B. L. Goodlin and S. Levine (1981). "Behavioral and pituitary--adrenal responses during a prolonged separation period in infant rhesus macaques." Psychoneuroendocrinology **6**(1): 65-75.
- Harlow, S. D., E. S. Mitchell, S. Crawford, B. Nan, R. Little and J. Taffe (2008). "The ReSTAGE Collaboration: defining optimal bleeding criteria for onset of

- early menopausal transition." Fertility and Sterility **89**(1): 129-140.
- Heinrichs, M., T. Baumgartner, C. Kirschbaum and U. Ehlert (2003). "Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress." Biological Psychiatry **54**(12): 1389-1398.
- Holst, S., K. Uvnas-Moberg and M. Petersson (2002). "Postnatal oxytocin treatment and postnatal stroking of rats reduce blood pressure in adulthood." Auton Neurosci **99**(2): 85-90.
- Hoppmann, C. A. and P. L. Klumb (2006). "Daily goal pursuits predict cortisol secretion and mood states in employed parents with preschool children." Psychosomatic Medicine **68**(6): 887-894.
- House, J. S., K. R. Landis and D. Umberson (1988). "Social relationships and health." Science **241**(4865): 540-545.
- House, J. S., C. Robbins and H. L. Metzner (1982). "The association of social relationships and activities with mortality: prospective evidence from the Tecumseh Community Health Study." American Journal of Epidemiology **116**(1): 123-140.
- Janowitz, W. R., A. S. Agatston, G. Kaplan and M. Viamonte, Jr. (1993). "Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women." American Journal of Cardiology **72**(3): 247-254.
- Jenner, J. L., J. M. Ordovas, S. Lamon-Fava, M. M. Schaefer, P. W. Wilson, W. P. Castelli and E. J. Schaefer (1993). "Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study." Circulation **87**(4): 1135-1141.
- Jensen, J., L. Nilas and C. Christiansen (1990). "Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins." Maturitas **12**(4): 321-331.
- Jezova, D., E. Jurankova, A. Mosnarova, M. Kriska and I. Skultetyova (1996). "Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences." Acta Neurobiol Exp (Wars) **56**(3): 779-785.
- Jezova, D., D. Tokarev and M. Rusnak (1995). "Endogenous excitatory amino acids are involved in stress-induced adrenocorticotropin and catecholamine release." Neuroendocrinology **62**(4): 326-332.
- Juhan-Vague, I., S. D. Pyke, M. C. Alessi, J. Jespersen, F. Haverkate and S. G. Thompson (1996). "Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities." Circulation **94**(9): 2057-2063.
- Kershaw, E. E. and J. S. Flier (2004). "Adipose Tissue as an Endocrine Organ." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **89**(6): 2548-2556.
- Kiecolt-Glaser, J. K. and R. Glaser (1992). "Psychoneuroimmunology: can psychological interventions modulate immunity?" Journal of Consulting and Clinical Psychology **60**(4): 569-575.
- Kiecolt-Glaser, J. K., R. Glaser, J. T. Cacioppo, R. C. MacCallum, M. Snydersmith, C. Kim and W. B. Malarkey (1997). "Marital conflict in older adults: endocrinological and immunological correlates." Psychosomatic Medicine **59**(4): 339-349.
- Kiecolt-Glaser, J. K., D. Ricker, J. George, G. Messick, C. E. Speicher, W. Garner and R. Glaser (1984). "Urinary cortisol levels, cellular immunocompetency,

- and loneliness in psychiatric inpatients." Psychosomatic Medicine **46**(1): 15-23.
- Kiecolt-Glaser, J. K., C. E. Speicher, J. E. Holliday and R. Glaser (1984). "Stress and the transformation of lymphocytes by Epstein-Barr virus." Journal of Behavioral Medicine **7**(1): 1-12.
- Kirschbaum, C., T. Klauer, S. H. Filipp and D. H. Hellhammer (1995). "Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress." Psychosomatic Medicine **57**(1): 23-31.
- Krotkiewski, M., P. Bjorntorp, L. Sjostrom and U. Smith (1983). "Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution." Journal of Clinical Investigation **72**(3): 1150-1162.
- Laaksonen, D. E., H. M. Lakka, L. K. Niskanen, G. A. Kaplan, J. T. Salonen and T. A. Lakka (2002). "Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study." American Journal of Epidemiology **156**(11): 1070-1077.
- Lakka, H. M., D. E. Laaksonen, T. A. Lakka, L. K. Niskanen, E. Kumpusalo, J. Tuomilehto and J. T. Salonen (2002). "The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men." JAMA **288**(21): 2709-2716.
- Landgraf, R. and I. D. Neumann (2004). "Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication." Frontiers in Neuroendocrinology **25**(3-4): 150-176.
- Lanza di Scalea, T. and J. Bromberger (under review). "Multiple roles by ethnicity and menopausal status." American Journal of Epidemiology.
- Lapidus, L., C. Bengtsson, B. Larsson, K. Pennert, E. Rybo and L. Sjostrom (1984). "Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden." British Medical Journal (Clinical Research Ed.) **289**(6454): 1257-1261.
- Larson, M. R., R. Ader and J. A. Moynihan (2001). "Heart rate, neuroendocrine, and immunological reactivity in response to an acute laboratory stressor." Psychosomatic Medicine **63**(3): 493-501.
- Lennon, M. C. and S. Rosenfield (1992). "Women and mental health: the interaction of job and family conditions." Journal of Health and Social Behavior **33**(4): 316-327.
- Li, Z., J. R. McNamara, J. C. Fruchart, G. Luc, J. M. Bard, J. M. Ordovas, P. W. Wilson and E. J. Schaefer (1996). "Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes." Journal of Lipid Research **37**(9): 1886-1896.
- Lightman, S. L. and W. S. Young, 3rd (1989). "Lactation inhibits stress-mediated secretion of corticosterone and oxytocin and hypothalamic accumulation of corticotropin-releasing factor and enkephalin messenger ribonucleic acids." Endocrinology **124**(5): 2358-2364.
- Lindheim, S. R., T. A. Buchanan, D. M. Duffy, M. A. Vijod, T. Kojima, F. Z. Stanczyk and R. A. Lobo (1994). "Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test." Journal of

- the Society for Gynecologic Investigation **1**(2): 150-154.
- Lindoff, C., F. Petersson, I. Lecander, G. Martinsson and B. Astedt (1993). "Passage of the menopause is followed by haemostatic changes." Maturitas **17**(1): 17-22.
- Lindquist, O. (1982). "Intraindividual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Goteborg, Sweden." Preventive Medicine **11**(2): 162-172.
- Luckow, A., A. Reifman and D. N. McIntosh (1998). Gender differences in coping: A meta-analysis. American Psychological Association. San Francisco, CA.
- Lynch, N. A., A. S. Ryan, D. M. Berman, J. D. Sorkin and B. J. Nicklas (2002). "Comparison of VO<sub>2</sub>max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women." Menopause **9**(6): 456-462.
- Malarkey, W. B., J. K. Kiecolt-Glaser, D. Pearl and R. Glaser (1994). "Hostile behavior during marital conflict alters pituitary and adrenal hormones." Psychosomatic Medicine **56**(1): 41-51.
- Markus, H. R. and S. Kitayama (1991). "Culture and the Self: Implications for Cognition, Emotion, and Motivation." Psychological Review **98**(2): 224-253
- Matthews, K. A., L. H. Kuller, K. Sutton-Tyrrell and Y. F. Chang (2001). "Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women." Stroke **32**(5): 1104-1111.
- Matthews, K. A., E. Meilahn, L. H. Kuller, S. F. Kelsey, A. W. Caggiula and R. R. Wing (1989). "Menopause and risk factors for coronary heart disease." New England Journal of Medicine **321**(10): 641-646.
- Matthews, K. A., L. L. Schott, J. Bromberger, J. Cyranowski, S. A. Everson-Rose and M. F. Sowers (2007). "Associations between depressive symptoms and inflammatory/hemostatic markers in women during the menopausal transition." Psychosomatic Medicine **69**(2): 124-130.
- McEwen, B. S. (1998). "Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load." Annals of the New York Academy of Sciences **840**: 33-44.
- Mendelson, C. (2003). "Creating healthy environments: household-based health behaviors of contemporary Mexican American women." Journal of Community Health Nursing **20**(3): 147-159.
- Mendelson, C. (2003). "The roles of contemporary Mexican American women in domestic health work." Public Health Nursing **20**(2): 95-103.
- Moyer, E. D. and M. C. Powanda (2004). "Plasma proteins as indices of physiologic age and cumulative stress, as well as of disease, inflammation, infection and injury." Inflammopharmacology **12**(3): 217-221.
- Muldoon, M. F., R. H. Mackey, M. T. Korytkowski, J. D. Flory, B. G. Pollock and S. B. Manuck (2006). "The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **91**(2): 718-721.
- Niedenthal, P. M. and D. R. Beike (1997). "Interrelated and isolated self-concepts." Pers Soc Psychol Rev **1**(2): 106-128.
- Nishizawa, H., I. Shimomura, K. Kishida, N. Maeda, H. Kuriyama, H. Nagaretani, M. Matsuda, H. Kondo, N. Furuyama, S. Kihara, T. Nakamura, Y. Tochino, T. Funahashi and Y. Matsuzawa (2002). "Androgens decrease plasma

- adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein." Diabetes **51**(9): 2734-2741.
- Park, Y. W., S. Zhu, L. Palaniappan, S. Heshka, M. R. Carnethon and S. B. Heymsfield (2003). "The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994." Archives of Internal Medicine **163**(4): 427-436.
- Parker, K. J., A. F. Schatzberg and D. M. Lyons (2003). "Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression." Hormones and Behavior **43**(1): 60-66.
- Pascot, A., I. Lemieux, D. Prud'homme, A. Tremblay, A. Nadeau, C. Couillard, J. Bergeron, B. Lamarche and J. P. Despres (2001). "Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity." Journal of Lipid Research **42**(12): 2007-2014.
- Pfeilschifter, J., R. Koditz, M. Pfohl and H. Schatz (2002). "Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause." Endocrine Reviews **23**(1): 90-119.
- Poehlman, E. T., M. J. Toth and A. W. Gardner (1995). "Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study." Annals of Internal Medicine **123**(9): 673-675.
- Pouliot, M. C., J. P. Despres, A. Nadeau, S. Moorjani, D. Prud'Homme, P. J. Lupien, A. Tremblay and C. Bouchard (1992). "Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels." Diabetes **41**(7): 826-834.
- Pradhan, A. D., J. E. Manson, J. E. Rossouw, D. S. Siscovick, C. P. Mouton, N. Rifai, R. B. Wallace, R. D. Jackson, M. B. Pettinger and P. M. Ridker (2002). "Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study." JAMA **288**(8): 980-987.
- Raikkonen, K., K. A. Matthews and L. H. Kuller (2002). "The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence?" Metabolism: Clinical and Experimental **51**(12): 1573-1577.
- Raikkonen, K., K. A. Matthews and L. H. Kuller (2007). "Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions." Diabetes Care **30**(4): 872-877.
- Razay, G., K. W. Heaton and C. H. Bolton (1992). "Coronary heart disease risk factors in relation to the menopause." Quarterly Journal of Medicine **85**(307-308): 889-896.
- Ridker, P. M. and P. Haughie (1998). "Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease." Journal of Investigative Medicine **46**(8): 391-395.
- Rifai, N. (2001). "C-reactive protein and coronary heart disease: diagnostic and therapeutic implications for primary prevention." Cardiovasc Toxicol **1**(2): 153-157.
- Robles, T. F. and J. K. Kiecolt-Glaser (2003). "The physiology of marriage:

- pathways to health." Physiology and Behavior **79**(3): 409-416.
- Ross, R., L. Leger, D. Morris, J. de Guise and R. Guardo (1992). "Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables." Journal of Applied Physiology **72**(2): 787-795.
- Rozanski, A., J. A. Blumenthal, K. W. Davidson, P. G. Saab and L. Kubzansky (2005). "The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology." Journal of the American College of Cardiology **45**(5): 637-651.
- Sapolsky, R. M. (1992). "Cortisol concentrations and the social significance of rank instability among wild baboons." Psychoneuroendocrinology **17**(6): 701-709.
- Sapolsky, R. M. (2000). "Stress hormones: good and bad." Neurobiology of Disease **7**(5): 540-542.
- Saxbe, D. E., R. L. Repetti and A. Nishina (2008). "Marital satisfaction, recovery from work, and diurnal cortisol among men and women." Health Psychology **27**(1): 15-25.
- Schmidt, P. J., N. Haq and D. R. Rubinow (2004). "A Longitudinal Evaluation of the Relationship Between Reproductive Status and Mood in Perimenopausal Women." American Journal of Psychiatry **161**(12): 2238-2244.
- Schmidt, P. J., L. Nieman, M. A. Danaceau, M. B. Tobin, C. A. Roca, J. H. Murphy and D. R. Rubinow (2000). "Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report." American Journal of Obstetrics and Gynecology **183**(2): 414-420.
- Seyle, H. (1951). Stress. Torino, Einaudi.
- Simon, R. W. (1992). "Parental role strains, salience of parental identity and gender differences in psychological distress." Journal of Health and Social Behavior **33**(1): 25-35.
- Soules, M. R., S. Sherman, E. Parrott, R. Rebar, N. Santoro, W. Utian and N. Woods (2001). "Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001." Menopause **8**(6): 402-407.
- Stanton, M. E., Y. R. Gutierrez and S. Levine (1988). "Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats." Behavioral Neuroscience **102**(5): 692-700.
- Stephoe, A., J. Wardle and M. Marmot (2005). "Positive affect and health-related neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory processes." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **102**(18): 6508-6512.
- Suarez, L., K. Cardarelli and K. Hendricks (2003). "Maternal stress, social support, and risk of neural tube defects among Mexican Americans." Epidemiology **14**(5): 612-616.
- Sutton-Tyrrell, K., H. C. Lassila, E. Meilahn, C. Bunker, K. A. Matthews and L. H. Kuller (1998). "Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause." Stroke **29**(6): 1116-1121.
- Swaab, D. F., A. M. Bao and P. J. Lucassen (2005). "The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration." Ageing Res Rev **4**(2): 141-194.
- Tchernof, A., A. Nolan, C. K. Sites, P. A. Ades and E. T. Poehlman (2002). "Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women." Circulation **105**(5): 564-569.

- Toth, M. J., A. Tchernof, C. J. Rosen, D. E. Matthews and E. T. Poehlman (2000). "Regulation of protein metabolism in middle-aged, premenopausal women: roles of adiposity and estradiol." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **85**(4): 1382-1387.
- Troxel, W. M., K. A. Matthews, L. C. Gallo and L. H. Kuller (2005). "Marital quality and occurrence of the metabolic syndrome in women." Archives of Internal Medicine **165**(9): 1022-1027.
- Uchino, B. N., J. T. Cacioppo and J. K. Kiecolt-Glaser (1996). "The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health." Psychological Bulletin **119**(3): 488-531.
- Uvnas-Moberg, K. (1996). "Neuroendocrinology of the mother-child interaction." Trends Endocrinol Metab **7**(4): 126-131.
- Uvnas-Moberg, K. (1997). "Oxytocin linked antistress effects--the relaxation and growth response." Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum **640**: 38-42.
- Uvnas-Moberg, K. (1998). "Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions." Psychoneuroendocrinology **23**(8): 819-835.
- Verbrugge, L. M. (1979). "Female illness rates and illness behavior: testing hypotheses about sex differences in health." Women and Health **4**(1): 61-79.
- Vitaliano, P. P., J. M. Scanlan, J. Zhang, M. V. Savage, I. B. Hirsch and I. C. Siegler (2002). "A path model of chronic stress, the metabolic syndrome, and coronary heart disease." Psychosomatic Medicine **64**(3): 418-435.
- Walton, C., I. F. Godsland, A. J. Proudler, V. Wynn and J. C. Stevenson (1993). "The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women." European Journal of Clinical Investigation **23**(8): 466-473.
- Wilson, P. W., W. B. Kannel, H. Silbershatz and R. B. D'Agostino (1999). "Clustering of metabolic factors and coronary heart disease." Archives of Internal Medicine **159**(10): 1104-1109.
- Witteman, J. C., D. E. Grobbee, F. J. Kok, A. Hofman and H. A. Valkenburg (1989). "Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause." BMJ **298**(6674): 642-644.
- Zamboni, M., F. Armellini, M. P. Milani, M. De Marchi, T. Todesco, R. Robbi, I. A. Bergamo-Andreis and O. Bosello (1992). "Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships." International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders **16**(7): 495-504.