



Revista de la Asociación Española de
Neuropsiquiatría

ISSN: 0211-5735

aen@aen.es

Asociación Española de Neuropsiquiatría
España

Sesma Pardo, Eva; Finkle, Joshua; Gonzalez Torres, Miguel Ángel; Gaviria, Moisés

Depresión perimenopáusica: una revisión.

Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría, vol. 33, núm. 120, 2013, pp. 681-691

Asociación Española de Neuropsiquiatría

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265028725002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Depresión perimenopáusica: una revisión.

Perimenopausal depression: a review.

Eva Sesma Pardo ^a, Joshua Finkle ^b, Miguel Ángel Gonzalez Torres ^c, Moisés Gaviria ^d.

^aServicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España. ^bDepartamento de Psiquiatría. Universidad de Illinois-Chicago, Estados Unidos. ^cServicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España. ^dDepartamento de Psiquiatría. Universidad de Illinois-Chicago, Estados Unidos.

Correspondencia: Eva Sesma Pardo (eva.sesmapardo@osakidetza.net)

Recibido: 02/11/2012; aceptado con modificaciones: 11/05/2013

RESUMEN: A partir de la adolescencia, las mujeres presentan un riesgo 1'5 a 3 veces mayor que los hombres de padecer un trastorno depresivo. Este riesgo aumenta en el periodo de transición hacia la menopausia o perimenopausia, cuando la vulnerabilidad depresiva se hace especialmente intensa. Se han postulado mecanismos hormonales, psicológicos y socioculturales para entender la etiopatogenia de estos cuadros. El tratamiento de la depresión en la perimenopausia viene determinado por la gravedad clínica e incluye antidepresivos, psicoterapia y, en ocasiones, terapia hormonal sustitutiva mediante estrógenos. La depresión perimenopáusica constituye un problema infradiagnosticado e infratratado, que genera un alto nivel de sufrimiento y que merece una mayor atención por parte de los clínicos y el sistema sanitario. **PALABRAS CLAVE:** Depresión. Perimenopausia. Estrógenos.

ABSTRACT: From adolescence, women have a 1.5 to 3 times higher risk than men of suffering from a depressive disorder. This risk increases in the transition period to menopause or perimenopause, when the depressive vulnerability becomes especially intense. Hormonal, psychological and sociocultural factors have been suggested to understand the etiopathogeny of these disorders. Treatment of depression in perimenopause is determined by clinical severity and includes antidepressants, psychotherapy, and sometimes, hormone replacement therapy with estrogens. Perimenopausal depression is an underdiagnosed and poorly treated problem, which generates a high level of suffering and deserves greater attention by clinicians and health systems.

KEY WORDS: Depression. Perimenopause. Estrogens.

Introducción

La tasa de síntomas depresivos en mujeres en la edad media de la vida oscila entre el 8 y 40 % (1,2); la mayor prevalencia de depresión en las mujeres que en los hombres es uno de los hallazgos mejor documentados de la epidemiología psiquiátrica, siendo, según algunos estudios, de 1,5 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres para la depresión mayor, la distimia, la depresión breve recurrente y la depresión menor (3).

Tradicionalmente, se asume que la transición a la menopausia, o perimenopausia, es una etapa de mayor vulnerabilidad, que parece asociarse a la aparición tanto de síntomas como de trastornos depresivos, particularmente si existen antecedentes personales o familiares. Se trata de un periodo en el que factores hormonales, culturales y sociofamiliares podrían ejercer una influencia “depresógena”.

A continuación recordaremos los conceptos más utilizados en la bibliografía existente sobre depresión y perimenopausia.

La *menopausia* se define clínicamente como el tiempo en el que una mujer presenta amenorrea de 12 o más meses de duración sin una causa que lo justifique, siendo en EEUU la edad media 51,3 años influenciada ésta por la paridad, religión, índice de masa corporal y tabaquismo, mientras que en India y Filipinas la edad media es 44 años. Desde el punto de vista hormonal se caracteriza por un nivel de hormona folículo estimulante (FSH) mayor a 40 IU/L y de estrógenos inferior a 25 pg/ml (4-6).

La *perimenopausia* es el intervalo de periodos menstruales irregulares que antecede a la menopausia, por lo que también es nombrada como transición a la menopausia. Los criterios aceptados actualmente para el diagnóstico de perimenopausia son: un cambio en la duración del ciclo menstrual de más de siete días, un incremento notable del flujo menstrual o un cambio en la duración de la menstruación. Otros autores se refieren a la perimenopausia como un periodo de tiempo de cuatro a seis años anteriores a la menopausia en el que los ciclos menstruales y el flujo de sangre son irregulares. La edad media de inicio de la perimenopausia es 47,5 años, con una duración media de 3,8 años. Desde el punto de vista hormonal, la perimenopausia se define por un nivel de FSH > 25 IU/L y de estradiol < 40 pg/ml (7,8).

Tabla 1.
Perimenopausia y menopausia: definiciones clínicas y endocrinológicas

Perimenopausia	<p>A nivel clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menstruaciones irregulares o amenorrea prolongada que dura menos de 12 meses - Irregularidades menstruales de más de 7 días (respecto a lo que es habitual en esa mujer) con o sin amenorrea mayor a 3 meses - Periodo de amenorrea de entre 3 y 11 meses <p>A nivel hormonal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de FSH > 25 IU/l - Nivel de estradiol < 40 pg/ml
Menopausia	<p>A nivel clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amenorrea de 12 o más meses de duración sin una causa que lo justifique <p>A nivel hormonal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de hormona folículoestimulante (FSH) > 40IU/l - Nivel de estrógenos < 25 pg/ml

La depresión es una patología frecuente, especialmente en las mujeres, que presentan un riesgo hasta tres veces mayor que los hombres de padecer un episodio depresivo mayor a lo largo de su vida (9). El avance de la edad incrementa la frecuencia de síntomas depresivos y el período de la vida previo a la menopausia, o perimenopausia, se acompaña de un riesgo aún mayor de clínica depresiva, posiblemente en relación con cambios biológicos, psicológicos y sociales que acompañan el proceso (10). Una mayoría de los estudios que abordan la patología afectiva en este período vital se han centrado en el trastorno depresivo mayor, pero los síntomas depresivos subsindrómicos podrían tener un impacto muy significativo en la perimenopausia (11).

En el presente trabajo, revisaremos los cambios hormonales que se presentan durante la perimenopausia y su relación con los síntomas y trastornos afectivos, así como los diversos abordajes terapéuticos que se han estudiado.

Perimenopausia y cambios hormonales

La perimenopausia se caracteriza por una serie de cambios en las concentraciones de las hormonas gonadales, que reflejan la disfunción en los ovarios y el cese próximo de la función reproductiva. A medida que el número de folículos contenidos en los ovarios decrece, disminuye la respuesta a la FSH secretada por la glándula pituitaria. Esto conlleva un aumento en las cantidades de FSH como consecuencia de un intento de la glándula pituitaria por estimular los folículos resistentes, manteniendo la producción de estrógenos y la ovulación. Sin embargo, debido a que el desarrollo folicular es errático durante esta etapa, las concentraciones de FSH pueden fluctuar ampliamente en cada ciclo ovárico (12,13).

El perfil de producción de estrógenos y sus cantidades también se ven alterados durante el periodo perimenopáusico. Las concentraciones de estradiol permanecen relativamente estables o tienden a aumentar con la edad, hasta el inicio de la perimenopausia, y a permanecer así hasta la perimenopausia tardía, al parecer como consecuencia de las cantidades elevadas de FSH. El 17- β -estradiol, producido en las células de la granulosa de los ovarios, disminuye de forma importante; mientras, la estrona (que se produce por la conversión de testosterona y androstendiona) pasa a ser el principal tipo de estrógeno circulante. En consecuencia, se observa un incremento en el índice estrona/estradiol. Al igual que ocurre con la FSH, las concentraciones circulantes de estrógenos varían durante esta transición, con una caída más precipitada cercana al último periodo menstrual. Los niveles de progesterona disminuyen a medida que aumentan los ciclos anovulatorios. Se debe tener en cuenta que la perimenopausia es un proceso dinámico, con cambios paulatinos y no un evento que ocurre de forma abrupta (14,15).

Clínica

Durante la perimenopausia, la mujer puede presentar síntomas vasomotores, alteraciones del sueño, sintomatología depresiva, alteraciones en la esfera sexual, pérdida de la densidad ósea y disminución de las funciones cognitivas. Todas estas manifestaciones se han estudiado en relación con los cambios hormonales propios de este periodo; sin embargo, la fisiopatología que subyace a los síntomas no se conoce del todo.

Los *sofocos*, experimentados por más del 80% de las mujeres, suelen manifestarse mediante sensación de calor acompañada de ansiedad, irritabilidad, sudoración, palpitaciones y a veces crisis de pánico. Se asocian a cambios vasomotores fisiológicos y a menudo se acompañan de dificultades de termorregulación (16-18).

Los *trastornos del sueño* están presentes en el 30-40% de las mujeres y se asocian con frecuencia a los sofocos y a la inactividad física (19,20).

El *dolor en las articulaciones y la rigidez* se presenta en el 67% de las mujeres y se relacionan frecuentemente con la queja subjetiva de “sentirse vieja” (21).

La *disfunción sexual* está presente desde el 42 al 88% de las mujeres durante la perimenopausia y en la postmenopausia; aparece menor interés, cambio de los sentimientos hacia la pareja, la sequedad y las molestias vaginales. Varios estudios apuntan que la alteración en la esfera sexual está en estrecha relación con el declive de los niveles de estradiol (22,23).

Depresión y perimenopausia

El estado de ánimo depresivo aumenta significativamente durante la perimenopausia, parece ser un periodo de mayor vulnerabilidad depresiva; el 20% de las mujeres premenopáusicas informan de síntomas depresivos, en la perimenopausia la prevalencia se eleva al 30-40% y en la postmenopausia la prevalencia desciende de nuevo al 20%. Algunos de los factores de riesgo que se han relacionado con la presencia de síntomas depresivos o depresión en la perimenopausia son tener historia de inestabilidad afectiva o síntomas depresivos, historia de síndrome premenstrual, un menor nivel educativo y económico, menopausia quirúrgica, y una mayor duración de la perimenopausia, lo cual pudiera ser secundario a una exposición prolongada a las fluctuaciones hormonales. También se ha relacionado con la presencia de síntomas típicos de la perimenopausia como los sofocos, el insomnio, la ansiedad, los problemas sexuales y urogenitales (24,25).

Numerosas hipótesis han sido sugeridas con el fin de explicar la etiopatogenia de la clínica depresiva, siendo las principales las alteraciones hormonales y los factores psicosociales y culturales.

Tabla 2.
Factores etiopatogénicos implicados en la depresión en la perimenopausia

Factores hormonales	Factores psicosociales y culturales
<ul style="list-style-type: none"> - Descenso de estradiol - Aumento de hormona folículoestimulante - Aumento de hormona luteinizante 	<ul style="list-style-type: none"> - Personalidad previa - Connotaciones culturales de la menopausia - Presencia de acontecimientos vitales negativos

En los que respecta a las *alteraciones hormonales*, debemos tener en cuenta que los estrógenos aumentan los niveles de serotonina y la actividad de la noradrenalina en el sistema nervioso central y que los receptores estrogénicos se encuentran distribuidos por todo el cerebro, teniendo los estrógenos un papel regulador del humor. Algunos autores han señalado que las fluctuaciones de los niveles de estradiol en la perimenopausia y su influencia sobre la serotonina podrían intervenir en la aparición de ánimo depresivo ya que los meses inmediatamente anteriores y posteriores al último periodo menstrual -que serían los de mayor riesgo depresivo- se caracterizan por un descenso acusado de estrógenos (26).

Del mismo modo, un estudio encontró que la depresión perimenopáusica puede reflejar alteraciones episódicas de la función ovárica (27). En otro estudio, las mujeres que presentaban una elevación rápida de los niveles de FSH -un signo de envejecimiento ovárico- tenían mayor probabilidad de presentar depresión (28). Hay poca información sobre cuál es la relación de los síntomas de la menopausia con las alteraciones hormonales que se dan en la transición a la misma. Sin embargo, incluso en estudios en los que no se encontraba una relación entre los síntomas depresivos y la perimenopausia, se encontró una asociación entre la presencia de síntomas perimenopáusicos como los sofocos y los síntomas depresivos, sugiriendo que la alteración hormonal pudiera mediar ambos tipos de síntomas. En otro estudio, a pesar de que tampoco se observó una asociación significativa entre los niveles de estradiol durante la menopausia y síntomas depresivos, se apreció una relación significativa entre la depresión y los sofocos, sudores nocturnos y problemas para dormir. Estos autores sugerían una “teoría/efecto dominó”, según la cual la depresión o algunos síntomas depresivos serían secundarios a los síntomas vasomotores hormonales, como los sofocos o sudores nocturnos (29). Otros autores también han sugerido que los síntomas depresivos podrían ser debidos a la disforia secundaria a los síntomas vasomotores y al aumento de los factores estresantes psicosociales durante este periodo (30).

En lo que respecta a *factores psicosociales y culturales*, tenemos que tener en cuenta que la menopausia se da en una época de la vida que conlleva una serie de connotaciones culturales, sociales y personales que pueden influir en el estado

ánimico de la mujer. La teoría psicosocial defiende que la presencia de síntomas afectivos durante la perimenopausia puede explicarse por los problemas maritales, las enfermedades físicas y los problemas económicos. Por otra parte, es un tiempo en el que se dan una serie de factores estresantes, como por ejemplo el síndrome del nido vacío, tener que cuidar de padres ancianos e incluso aceptar su pérdida, que pueden influir en el humor y en estados depresivos (31). Algunos trabajos encontraron que independientemente de la presencia de sofocos, las mujeres perimenopáusicas deprimidas referían con frecuencia significativamente mayor la presencia de eventos vitales negativos y una menor autoestima cuando se las comparaba a un grupo de mujeres perimenopáusicas no deprimidas (32). Por otra parte, un buen soporte sociofamiliar, la satisfacción laboral y la existencia de una pareja positiva y solidaria podría servir como factor de protección, particularmente en las mujeres vulnerables. Un factor crítico que ha sido pobremente estudiado es la personalidad previa y los estilos adaptativos de las mujeres perimenopáusicas. En un estudio se encontró que las mujeres que catalogaban a la menopausia como un acontecimiento estresante se caracterizaban por un mayor neuroticismo y por una mayor búsqueda de soporte social (33).

Finalmente, también hay que tener en cuenta el medio cultural de la mujer, pudiéndose hipotetizar que la sintomatología depresiva sería más frecuente en las culturas en las que la menopausia tiene connotaciones negativas, como en EEUU donde el envejecer es devaluado, en contraste con lugares como Japón, donde el envejecimiento es la transición a una etapa de vida muy valorada. Hay culturas en las que la menopausia acarrea un mayor respeto y autoridad, mientras que en otras tiene connotaciones negativas (34). En un estudio se encontró que los síntomas depresivos se relacionan con una actitud negativa hacia la menopausia, pero también con niveles bajos de educación, percepción de estatus económico, estado de salud y soporte social (35).

Un trabajo realizado para valorar la calidad de vida en la perimenopausia encontró que las mujeres perimenopáusicas con síntomas leves calificaron su calidad de vida como 0,65 y aquellas que presentaron síntomas severos dieron una calificación de 0,3, donde 0 equivale a la muerte y 1 equivale a un perfecto estado de salud; las mujeres con síntomas severos experimentan un sustancial deterioro de su calidad de vida (36,37).

Abordaje terapéutico

En primer lugar, muchos trabajos apuntan a que se trata de una entidad clínica infradiagnosticada e infratratada. Menos de la mitad de los casos reciben tratamiento por los síntomas depresivos, ya que muchos de los cambios del humor son

considerados como “normales” dentro del proceso de envejecimiento durante la menopausia y son valorados como síntomas transitorios que se resolverán con el paso del tiempo. Sin embargo, los datos descritos anteriormente sobre el impacto en la calidad de vida, sugieren la necesidad de un abordaje más activo (38-39).

En lo que respecta al tratamiento de la depresión en la perimenopausia, los principales retos son la capacidad de identificar qué mujeres están en riesgo de presentar clínica depresiva y la elección del tratamiento que ofrezca mejor resultado con menos efectos secundarios.

A la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado, son diversos los factores a tener en cuenta, destacando entre ellos la gravedad del trastorno y la presencia de patología somática o factores de riesgo que contraindiquen el uso de algunos fármacos.

a) Psicoterapia

Los abordajes psicoterapéuticos de diferentes orientaciones se utilizan en la práctica clínica diaria con frecuencia en estos cuadros clínicos, especialmente las intervenciones de apoyo. Sin embargo, faltan estudios que valoren específicamente la eficacia de la psicoterapia en el tratamiento de los síntomas depresivos en la perimenopausia. En un estudio piloto, la terapia cognitivo conductual fue eficaz para aliviar los síntomas relacionados con el estrés psicosocial (40).

b) Fármacos antidepresivos

No se dispone de suficientes datos que permitan indicar un antidepresivo concreto que ofrezca mejor resultado clínico, de impacto de enfermedad en términos de funcionamiento y calidad de vida, o de coste para los trastornos depresivos en la perimenopausia.

Los antidepresivos convencionales han demostrado ser eficaces a las seis semanas en mujeres peri o posmenopáusicas, recomendándose un periodo de mantenimiento de 6-12 meses tras la mejoría clínica. Se ha señalado que los ISRS serían más eficaces cuando la clínica depresiva es primaria y no va acompañada de síntomas vasomotores ni otros síntomas menopáusicos (41). Con respecto a los antidepresivos duales ISRN, datos procedentes de un estudio observacional con venlafaxina sugieren que este antidepresivo mejora el estado general, reduce los síntomas depresivos y puede reducir los síntomas vasomotores en pacientes depresivas perimenopáusicas (42).

La mayor parte de los casos de depresión son manejados adecuadamente en atención primaria sin precisar la derivación a dispositivos de salud mental; sin embargo, se calcula que solo el 50% de los sujetos con depresión mayor que son tratados en atención primaria responden al primer antidepresivo, un 20% dejan de tomarlo por los efectos secundarios y un 30% lo abandona por falta de respuesta.

c) Tratamiento hormonal sustitutivo

El papel del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en los trastornos del humor perimenopáusicos aún no está claramente establecido. Se ha sugerido que

un THS de corta duración (3-6 semanas) podría aliviar la sintomatología depresiva asociada a los síntomas vasomotores durante la perimenopausia, sin embargo no se ha objetivado ningún efecto beneficioso sobre la depresión en mujeres posmenopáusicas (43,44). Del mismo modo, se han descrito en diversos trabajos efectos positivos en lo que respecta a la reducción de los síntomas vasomotores, mejoría significativa de las alteraciones del sueño y de la disfunción sexual, así como alivio moderado de la rigidez articular y del dolor generalizado (45,46).

Sin embargo en los trabajos de seguimiento de pacientes con THS se han objetivado algunos eventos indeseables como aumento de eventos cardiovasculares, aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama (el riesgo se incrementa aún más si se añaden progestágenos a los estrógenos), aumento del riesgo de cáncer endometrial (el efecto se reduce con el uso concurrente de progestágenos) (47-49). Recientes trabajos han estudiado la relación entre la THS y la Enfermedad de Alzheimer (EA); los resultados apuntan a que si se administra la THS a mujeres mayores de 60-65 años aumenta el riesgo de padecer EA, mientras que si se administra antes de los 50 años, podría ejercer un efecto neutro o protector ante la enfermedad (50).

En los últimos años la prescripción de terapia hormonal sustitutiva ha aumentado considerablemente, pudiendo buscar en esta herramienta terapéutica la “fuente de la eterna juventud”, sin embargo, los hallazgos descritos anteriormente recomiendan valorar su indicación sopesando minuciosamente sus riesgos y beneficios.

Conclusiones

La perimenopausia es considerada como un periodo vital de mayor vulnerabilidad depresiva; se cree que esto puede deberse a los cambios en las concentraciones circulantes de las hormonas gonadales así como a factores psicosociales y culturales. Diversas investigaciones han demostrado el impacto que tiene la clínica depresiva en la perimenopausia sobre la calidad de vida, y la necesidad de prescribir el tratamiento más adecuado (antidepresivos y/o psicoterapia) para el paciente, valorando la indicación de la terapia hormonal sustitutiva tras sopesar riesgos/beneficios.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001;52(3):345-56.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (2) Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 1997;45:19-30.
- (3) Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003;74:5-13.
- (4) Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, 7th edition. 2003, Elsevier.
- (5) Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A (1998). "Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause". *J Clin Epidemiol* 51(12):1271-76.
- (6) Kaufman DL, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Shapiro S. Cigarette smoking and age of natural menopause. *American Journal of Public Health* 1980;70(4):420-22.
- (7) Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. 2009, Elsevier.
- (8) Blake J: Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:799-839.
- (9) Freeman EW, Samuel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-82.
- (10) Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN, Steffens DC, McBride CM, Skinner CS, et al. Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosom Med* 2001;63:603-8.
- (11) Gyllstrom ME, Schreiner PJ, Harlow BL. Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:275-92.
- (12) Burger HG, Dudley EC, Hopper JL et al. Prospectively measured levels of serum FSH, estradiol and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4025-30.
- (13) Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP et al. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2742-45.
- (14) Santoro N. The menopause transition. *Am J Med* 2005;118(12 Suppl):8S-13S.
- (15) Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995;21:103-13.
- (16) Stearns V, Ullmer L, Lopez JF et al. Hot flushes. *Lancet* 2002 Dec;360: 1851-61.
- (17) Freedman RR. Physiology of hot flushes. *Am J Human Biol* 2001;13:453-64.
- (18) Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:66-70.
- (19) Dzaja A, Arber S, Hislop J et al. Women's sleep in health and disease. *J Psychiatr Res* 2005 Jan;39(1):55-76.
- (20) Moe KE. Hot flushes and sleep in women. *Sleep Med Rev* 2004 Dec;8(6):487-97.
- (21) Szoek CE, Cicuttini F, Guthrie J et al. Self-reported arthritis and the menopause. *Climacteric* 2005 Mar;8(1):49-55.
- (22) Dennerstein Lorraine, Leherth Philippe, Burger Henry et al. Sexuality. *Am J Med* 2005;118(12 Suppl):59S-63S.
- (23) Leiblum Sandra R, Koochaki Patricia E, Rodenberg Cynthia A et al. Hypoactive sexual

desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause* 2006;13(1):46-56.

(24) Kaufert PA, Gilbert P & Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992;14:143-55.

(25) Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:623-32.

(26) Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(1):62-70.

(27) Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:1842-46.

(28) Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):29-36.

(29) Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;4:243-49.

(30) Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995;21:103-13.

(31) Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM et al. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: results from the Massachusetts women's health survey. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-20.

(32) Avis NE, Kaufert PA, Lock M, McKinlay SM, Vass K. The evolution of menopausal symptoms. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993 Jan;7(1):17-32.

(33) Hershey DA, Henkens K, Van Dalen HP. Aging and financial planning for retirement: interdisciplinary influences viewed through a cross-cultural lens. *Int J Aging Hum Dev* 2010;70(1):1-38.

(34) Kobayashi KM, Funk L. Of the family tree: congruence on filial obligation between older parents and adult children in Japanese Canadian families. *Can J Aging* 2010 Mar;29(1):85-96.

(35) Takagi E, Silverstein M, Crimmins E. Intergenerational coresidence of older adults in Japan: conditions for cultural plasticity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2007 Sep;62(5):330-39.

(36) Dennerstein L, Dudley E, Guthrie J. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and re-entering the home. *Psychol Med* 2002;32:545-50.

(37) Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004 Dec;7(4):375-89.

(38) Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:623-32.

(39) Daly E, Gray A, Barlow D et al. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993 Oct 2;307:836-40.

(40) Larroy García C, Gómez-Calcerrada SG. Cognitive-behavioral intervention among women with slight menopausal symptoms: a pilot study. *Span J Psychol* 2011 May;14(1):344-55.

(41) Iglesias García C, Ocio León S, Ortigosa Digón JC, et al. Comparison of the effectiveness of venlafaxine in peri- and postmenopausal patients with major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2010 Nov-Dec;38(6):326-31.

(42) Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Evaluation of double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients in menopause transition. *J Med* 2004;35(1-6):151-62.

(43) Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have Tet al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled. *Biol Psychiatry* 2004 Feb 15; 55(4):406-12.

(44) Resnick S, Maki P, Rapp S, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(5):1802-10.

(45) De Noaves Soares C, Almeida OP, Joffe H et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34.

(46) Schmidt Peter J. Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *Am J Med* 2005 December 19; 118 (12 Suppl 2): 54-8.

(47) Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321.

(48) The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.

(49) Collins JA, Blake JM & Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005;11(6):545-60.

(50) Craig MC, Murphy DG. Estrogen therapy and Alzheimer's dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Sep;1205:245-53.