

Effetti sul sonno della terapia ormonale con estrogeni e/o progesterone in donne in postmenopausa

H. HACHUL^{a,b}, L.R.A. BITTENCOURT^b, M.L. ANDERSEN^b,
M.A. HAIDAR^a, E.C. BARACAT^a, S. TUFIK^a



EFFECT OF HORMONE THERAPY WITH ESTROGEN AND/OR PROGESTERONE ON SLEEP PATTERN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Helena Hachul^{a,b}, Lia R.A. Bittencourt^b, Monica L. Andersen^b,
Mauro A. Haidar^a, Edmund C. Baracat^a, Sergio Tufik^a

^aDepartment of Gynecology, Federal University of Sao Paulo (UNIFESP/EPM), Sao Paulo, Brazil

^bDepartment of Psychobiology, Federal University of Sao Paulo (UNIFESP/EPM), Sao Paulo, Brazil

Int. J. of Gynecol. and Obstet. 103:207-212, 2008
0020-7292\$ - see front matter

©2008 International Federation of Gynecology and Obstetrics

Introduzione

I disturbi del sonno aumentano di frequenza quando la donna si avvicina alla menopausa o l'attraversa. Tra questi, l'insonnia (1), la scarsa efficienza del sonno (2), la difficoltà di mantenere il sonno (3), l'irregolarità della respirazione (4, 5), e le vampate di calore. La stretta relazione esistente tra i problemi del sonno e i diminuiti livelli degli ormoni riproduttivi nelle donne in menopausa ha suggerito la terapia ormonale per alleviarli, con buoni risultati, specialmente perché vengono ridotte le vampate di calore (6). La diminuita produzione di progesterone dopo la menopausa è stata associata anche alle irregolarità durante il sonno (8) della respirazione, che sono probabilmente il risultato di un ridotto *drive* respiratorio (8). Il progesterone micronizzato si è dimostrato in grado, quando associato agli estrogeni, di indurre una migliore qualità del sonno rispetto al medrossiprogesterone acetato (9).

Alcuni studi hanno valutato oggettivamente la qualità del sonno in donne in postmenopausa sottoposte a

terapia ormonale. Ancora, gli studi che si occupano dei rapporti tra qualità del sonno e livelli degli ormoni riproduttivi delle donne in menopausa non sono importanti solo per la comprensione della neuroendocrinologia di questo periodo della vita delle donne, ma possono anche gettare luce sul ruolo distinto che ogni ormone svolge nelle principali modificazioni che accompagnano la menopausa.

Questo studio unicentrico, prospettico, controllato contro placebo è stato disegnato per determinare gli effetti degli estrogeni coniugati sintetici e del medrossiprogesterone acetato sulla qualità soggettiva e oggettiva del sonno in donne in postmenopausa. Inoltre, abbiamo valutato i disturbi clinici e psicologici, nonché i livelli degli ormoni riproduttivi prima e dopo trattamento con estrogeni, progesterone, o una combinazione di questi ormoni.

Metodi

Partecipanti e disegno dello studio

Su 65 donne intervistate per questo studio in doppio cieco, controllato contro placebo, 33 sono state invitate a partecipare e a fornire il proprio consenso scritto.

to. I criteri di inclusione erano lo stato menopausale [almeno 1 anno di amenorrea prima dell'arruolamento, e un livello di ormone follicolostimolante (FSH) >30 mUI/ml]; età compresa tra 50 e 65 anni; indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*) medio, calcolato quale peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in metri, <30; e assenza di precedente esposizione ad ormoni esogeni. Nessuna delle partecipanti riferiva, quale motivo per prendere parte allo studio, una cattiva qualità del sonno. Criteri di esclusione erano: seri problemi di salute; spessore dell'endometrio >5 mm all'ecografia o risultato positivo di un test con progesterone; iperplasia mammaria atipica; storia di cancro endometriale o mammario; precedente terapia ormonale e uso di antidepressivi o di farmaci ipnotici. Lo studio è stato approvato dal Comitato etico istituzionale (approvazione No. 153/00).

Lo screening mediante intervista includeva il rilevamento delle misure antropometriche; la determinazione basale dell'indice di Kupperman [KI, uno strumento per quantificare con un punteggio i sintomi menopausali (10)] e dei livelli degli ormoni riproduttivi, oltre a un esame ginecologico ed ematologico completi.

Lo studio aveva un disegno inter-soggetti, mediante il quale ogni partecipante era sottoposta in sequenza a due trattamenti. Dopo una notte di adattamento, le donne erano sottoposte alla determinazione dei livelli ormonali e a un polisonnogramma (T1). Esse erano poi assegnate in maniera randomizzata a uno di 2 gruppi: il gruppo 1 era costituito da 14 partecipanti che ricevevano 0,625 mg/die estrogeni coniugati equini per via orale, e il gruppo 2 da 19 partecipanti che ricevevano invece un placebo. La randomizzazione era stratificata, onde ottenere un numero approssimativamente uguale di soggetti con seguenti difficoltà per quanto concerne il sonno, difficoltà evidenziate dal polisonnogramma: una latenza del sonno >30 minuti; uno stadio 0 del sonno (a riposo, ma svegli) per più del 10% del sonno monitorato; una latenza finale di oltre 10 minuti (11); e un punteggio AHI (*Apnea-Hypopnea Index*) >5.

Nella prima fase dello studio, il trattamento con estrogeni o placebo veniva iniziato il primo giorno di

un ciclo di 28 giorni. Dopo 12 settimane, le donne venivano sottoposte a un secondo esame obiettivo e a un secondo ciclo di test, comprendente la misurazione dei livelli degli ormoni riproduttivi (dati non presentati) e un polisonnogramma [test 2 (T2)].

Nella seconda fase, oltre al loro precedente trattamento (estrogeno o placebo) tutte le donne ricevevano 5 mg di medrossiprogesterone acetato per via orale negli ultimi 14 giorni di ciascuno di 3 cicli di 28 giorni. Dopo 12 settimane, esse ritornavano per una nuova valutazione medica e un nuovo polisonnogramma [test 3 (T3)] (Fig. 1). Il dosaggio di 5 mg è stato scelto perché fornisce la massima protezione contro il cancro endometriale e notoriamente controlla il ciclo mestruale durante la perimenopausa. Tutte le partecipanti prendevano il farmaco a cena, per ridurre la possibilità di intolleranza gastrica, e perché la sua emivita di 18 ore assicurava un effetto durante l'intera notte.

Le donne erano seguite con interviste mensili e nel corso di queste visite ricevevano il farmaco per il mese successivo. L'intervista e i test erano gli stessi della visita iniziale. Gli effetti avversi riferiti erano sanguinamenti, mastalgia, e intolleranza gastrica, peraltro lievi e tali da non causare l'abbandono dello studio.

Prima di essere sottoposte alla polisonnografia nel corso delle visite 1, 2 e 3, le pazienti rispondevano a un questionario standardizzato riguardante tutti gli aspetti del loro sonno e disegnato per quantificare la qualità soggettiva del sonno (12). La gravità della sonnolenza soggettiva prima e durante il trattamento era stimata usando l'*Epworth Sleepiness Scale* (ESS), nella quale uno score maggiore di 9 era indicativo di una significativa sonnolenza diurna. Erano anche documentati i disturbi dell'attenzione e/o della memoria e gli stati ansiosi e/o depressivi. Lo score KI era usato principalmente per la valutazione rischio-beneficio.

Test e analisi

La polisonnografia era eseguita usando un polisonnografo computerizzato (Sleep Analyzer Computer, versione 9.3; Medilog SAC, Oxford Instruments,

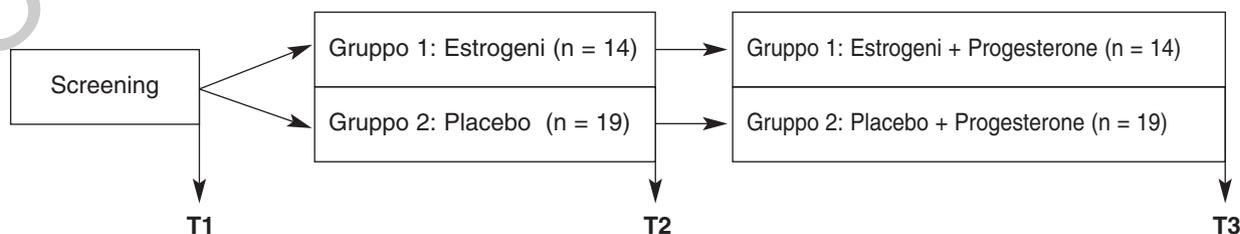


Fig. 1 - Carta di flusso dello studio. Abbreviazioni: T1, test 1; T2, test 2; T3, test 3.

Abingdon, Inghilterra). La respirazione veniva valutata monitorando i movimenti della parete toracica e l'addome per mezzo di pneumografi *strain-gauge*; e i flussi d'aria nasale e boccale mediante termistori. La saturazione arteriosa di ossigeno era misurata con un pulsiossimetro. La latenza del sonno era misurata quale intervallo tra il momento in cui veniva spenta la luce e il primo di tre intervalli consecutivi, o epoche, dello stadio 1 o di qualsiasi altro stadio del sonno (secondo criteri standard, per determinare gli stadi del sonno erano usate epoche di 30 secondi sull'elettroencefalogramma (EEG) (13). Era definita apnea la riduzione del flusso aereo di almeno l'80%, e ipopnea una riduzione >50%, o meno, se associata a una desaturazione del 3% o a risveglio; tali eventi erano contati se avevano una durata di più di 10 secondi. Il punteggio AHI era riferito al numero di eventi apnoici o ipopnoici per ora di sonno (uno score <5 essendo considerato il range normale). Venivano definiti risvegli gli improvvisi cambiamenti di frequenza di durata da 3 a 15 secondi sull'EEG. Gli eventi respiratori alterati erano classificati secondo i criteri stabiliti dall'*American Association of Sleep Medicine* (ASDA) (14). I movimenti periodici delle gambe (PLM, *Periodic Limb Movements*) erano definiti quali burst di attività del muscolo tibiale anteriore della durata di 0,5-5 secondi e di ampiezza pari ad almeno il 25% dei burst registrati durante la calibrazione. Per la classificazione PLM era necessaria una sequenza di 4 o più eventi PLM separati tra loro da 5-90 secondi. Il punteggio dell'indice PLM è riferito al numero di eventi PLM per ora di sonno (un punteggio <5 essendo considerato il range normale). Le altre caratteristiche del sonno studiate erano: (A) latenza del sonno; (B) latenza del sonno REM (*Rapid Eye Movement*), definito quale intervallo tra l'inizio del sonno e la prima epoca del sonno REM; (C) risveglio mattutino precoce, quando le partecipanti si svegliavano prima di quanto intendessero e avevano difficoltà di tornare a dormire; (D) efficienza del sonno, quale percentuale del tempo totale della registrazione impiegato dormendo; (E) percentuale del tempo totale della registrazione trascorso negli stadi 3 e 4 del sonno (definiti come presenza di attività ad alto voltaggio e ad onde lente nell'EEG durante tale periodo); (F) percentuale del tempo totale della registrazione trascorso nel sonno REM; (G) numero di risvegli per ora; e (H) numero di volte in cui il sonno passava da uno stadio a un altro (o cambiamento di stadio).

I livelli degli ormoni riproduttivi delle partecipanti sono riportati nella Tabella 1. Quelli sierici di progesterone, ormone follicolostimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH) ed estradiolo erano misurati per mezzo di *immunoassay* competitivi (Tosoh, Tokyo, Giappone). Le concentrazioni minime rilevabili erano di 0,1 ng/mL per il progesterone, 0,3 mUI/mL per l'F-

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE E CONCENTRAZIONI ORMONALI BASALI DELLE 33 PARTECIPANTI, ALL'INGRESSO NELLO STUDIO^a.

Variabile	Gruppo 1 (n = 14)	Gruppo 2 (n = 19)	P
Età, anni	57,8 (5,1)	26,9 (3,3)	NS
BMI, kg/(m) ²	0,88 (0,06)	10,5 (8,6)	NS
Rapporto W/H	103,7 (42,0)	27,9 (16,2)	NS
Postmenopausa, anni	28,4 (16,8)	20,5 (7,0)	NS
FSH, mUI/mL	0,1 (0,1)	54,5 (3,4)	NS
LH, mUI/mL	26,5 (3,0)	0,91 (0,05)	NS
Estradiolo, pg/mL	9,0 (11,5)	103,1 (38,7)	NS
Estrone, pg/mL	30,5 (29,5)	24,1 (8,3)	NS
Progesterone, ng/mL	20,8 (13,0)	0,1 (0,1)	NS

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea (*Body Mass Index*); FSH, ormone follicolostimolante (*Follicle-Stimulating Hormone*); LH, ormone luteinizzante (*Luteinizing Hormone*); NS, non significativo; W/H, rapporto vita/fianchi (*Waist/Hip ratio*).

^aI valori sono espressi come media (SD). Il gruppo 1 ha ricevuto estrogeni per 12 settimane, poi estrogeni più progesterone per altre 12 settimane; il gruppo 2 ha ricevuto placebo per 12 settimane, poi placebo più progesterone per altre 12 settimane.

SH, 1,0 mUI/mL per l'LH, e 15 pg/mL per l'estradiolo. L'estrone veniva determinato mediante radioimmunoassay (*Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA*).

I confronti delle variabili qualitative tra i due gruppi erano eseguiti per mezzo del test del χ^2 o del test di Fisher, quando i presupposti del test del χ^2 non erano soddisfatti. Il test del χ^2 era usato anche per confrontare campioni indipendenti all'interno dei due gruppi. I confronti delle variabili quantitative, cioè dei valori ottenuti ad ogni visita, erano eseguiti usando il test non-parametrico *K* di Friedman per campioni indipendenti, seguito, quando necessario, da confronti multipli. I risultati sono espressi quale media \pm SD o come prevalenza (per i disturbi soggettivi). Era considerato significativo $P < 0,05$.

Risultati

Tutte le partecipanti hanno completato il protocollo dello studio. Le caratteristiche basali e i valori degli ormoni riproduttivi sono riportati nella Tabella 1.

I due gruppi erano costituiti da partecipanti appaiate per età, indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*), livello di ormone follicolostimolante (FSH), punteggio ESS, e disturbi del sonno, e non erano significativamente differenti quanto a caratteristiche antropometriche, anni dalla menopausa, disturbi clinici, punteggio KI, o risultati della polisonnografia.

TABELLA 2 - ANALISI DEI PUNTEGGI DELL'INDICE DI KUPPERMAN^a.

Gruppo	Test 1 (basale)	Test 2 (dopo 12 settimane)	Test 3 (dopo altre 12 settimane)
Gruppo 1	17,4 (8,6)	17,1 (9,5)	2,9 (2,7) ^b
Gruppo 2	7,3 (5,2) ^{b,c}	3,1 (2,9) ^b	6,7 (5,1) ^{b,c}

^aI valori sono espressi come media (SD). Il gruppo 1 ha ricevuto estrogeni per 12 settimane, poi estrogeni più progesterone per altre 12 settimane; il gruppo 2 ha ricevuto placebo per 12 settimane, poi placebo più progesterone per altre 12 settimane.

^b $P < 0,001$, rispetto al valore al test 1.

^cTra i due gruppi c'era una differenza statistica.

In entrambi i gruppi il punteggio KI totale era notevolmente più basso ai test 2 e 3 che a quello 1 (Tab. 2). Sebbene nel gruppo 1 (gruppo estrogeni, poi estrogeni più progesterone) il punteggio fosse leggermente più alto al test 3 che a quello 2, la differenza del punteggio totale tra il test 1 e i test 2 o 3 era statisticamente maggiore nel gruppo 1 che nel gruppo 2 (gruppo placebo, poi placebo più progesterone).

Le persone che somministravano i test e registravano i dati non erano a conoscenza dei disturbi e del trattamento delle partecipanti. Sebbene un'analisi dei polisonnogrammi non abbia rivelato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la latenza del sonno durante il periodo dello studio, minori disturbi del sonno venivano riferiti in entrambi i gruppi dopo il trattamento con progesterone (Tab. 3). I principali disturbi accusati erano i frequenti risvegli, il russamento, le gambe senza riposo, l'eccessiva sonnolenza diurna e, soprattutto, la difficoltà di addormentamento (riferita dal 42,8% delle partecipanti del gruppo 1 e dal 2,6% di quelle del gruppo 2). Nel gruppo 1, la prevalenza di vampate di calore e apnea appariva diminuita al test 2 (dopo il trattamento estrogenico) ($P < 0,01$), e quella sia della sonnolenza che delle gambe senza riposo lo era al test 3 (dopo trattamento sia con estrogeni che con progesterone). Nel gruppo 2, rispetto ai valori basali, il trattamento con progesterone riduceva la prevalenza sia delle vampate di calore che del bruxismo (digrignamento e schiacciamento con i denti) ($P < 0,01$) al test 3. Per quanto riguarda le altre caratteristiche del sonno studiate, non vi erano differenze significative tra valori basali e valori ai test 2 o 3, ma una percentuale minore di donne riferivano russamento, apnea o risveglio dal sonno, dopo avere assunto il progesterone. I confronti tra i gruppi hanno evidenziato una prevalenza significativamente più bassa di vampate di calore e russamento al test 2, e di apnea al test 3, sia nel gruppo 1 che nel gruppo 2 ($P < 0,01$).

La Tabella 3 riporta anche la prevalenza dei disturbi relativi a umore, memoria e attenzione. Alla fine dello studio c'era una riduzione della prevalenza dei disturbi dell'attenzione, ma essa era maggiore nel gruppo 1 ($P < 0,03$) che nel gruppo 2 ($P < 0,01$). Inoltre, il trattamento con solo progesterone dava luogo a una minore percentuale di donne che lamentavano disturbi d'ansia o mnestici ($P < 0,01$).

Sebbene entrambi i gruppi avessero al basale una normale efficienza del sonno (Tab. 4), 12 delle 33 partecipanti – 5 del gruppo 1 e 7 del gruppo 2 – avevano un punteggio PLM superiore a 5. Le sole differenze statisticamente significative alla fine dello studio erano punteggi PLM più bassi nel gruppo 1 e un minor numero di risvegli in entrambi i gruppi. Il punteggio PLM risultava ridotto in 8 donne dopo il trattamento con estrogeni e progesterone. Al basale, 14 delle 33 partecipanti avevano un punteggio AHI superiore a 5 – 4 nel gruppo 1 e 10 nel gruppo 2. Tale punteggio appariva migliorato in 3 delle 4 partecipanti del gruppo 1 dopo il trattamento con estrogeni ($P < 0,05$) e in 8 delle rimanenti 11 dopo il trattamento con progesterone ($P < 0,06$). Dopo essere state trattate con progesterone, le donne accusavano durante il sonno un minor numero di risvegli che al basale ($P < 0,03$). Differenze statisticamente significative non sono state osservate nelle altre caratteristiche del sonno, sia tra trattamenti che tra gruppi.

Discussione

Lo studio ha dimostrato che il miglioramento, mediato dalla terapia ormonale, dei disturbi soggettivi del sonno correlati alla menopausa può essere indipendente dagli effetti oggettivi sulle caratteristiche del sonno. I suoi principali risultati sono che il trattamento con estrogeni più progesterone era efficace nel ridurre i sintomi menopausali, soprattutto sopprimendo le vampate di calore e il bruxismo. Il trattamento con solo progesterone comportava un minor numero di risvegli oggettivi per ora, minori disturbi d'ansia e mnestici, russamento o apnea.

Alla luce del gran numero di donne che accusano sintomi menopausali, che notoriamente includono disturbi respiratori in rapporto col sonno, e delle vaste ricerche endocrinologiche miranti ad alleviarli (16, 17), è sorprendente la scarsità di letteratura sui disturbi del sonno nelle donne in menopausa.

Gli studi polisunnografici hanno trovato che nelle donne in menopausa con vampate di calore notturne l'efficienza del sonno è minore che nelle donne in postmenopausa senza questi sintomi (4), e altri hanno riscontrato una forte relazione tra vampate di calore riferite e disturbi del sonno (20). Tuttavia, le segnalazio-

TABELLA 3 - RISPOSTE SOGGETTIVE A UN QUESTIONARIO RIGUARDANTE I SINTOMI MENOPAUSALI^a.

Disturbo	Gruppo 1				Gruppo 2				Confronto tra coppie tra i due gruppi (P)		
	Test 1 (basale)	Test 2 (dopo 12 sett.)	Test 2 (dopo altre 12 sett.)	P	Test 1 (basale)	Test 2 (dopo 12 sett.)	Test 2 (dopo altre 12 sett.)	P	Test 1 (basale)	Test 2 (dopo 12 sett.)	Test 2 (dopo altre 12 sett.)
Vampate di calore	78,5	14,2 ^{bd}	0 ^{b,c,d}	0,01	68,4	57,8 ^d	42,1 ^d	NS	NS	0,01	0,01
Difficoltà ad addormentarsi	42,8	40,0	38,4	NS	52,6	37,5	47,0	NS	NS	NS	NS
Frequenti risvegli	50,0	60,0	50,0	NS	52,6	62,5	41,1 ^c	0,01	NS	NS	NS
Gambe senza riposo	50,0	62,5	38,4 ^b	0,01	42,1	50,0	58,8	NS	NS	NS	NS
Bruxismo	21,4	11,1	0 ^{b,c,d}	0,01	10,5	18,7	13,3 ^a	NS	NS	NS	0,01
Russamento	42,8	40,0 ^d	58,3	NS	73,6	71,4 ^d	58,8 ^{b,c}	0,05	NS	0,01	NS
Apnea	14,2	0 ^{b,d}	18,1 ^c	0,01	26,3	25,0 ^d	7,7 ^{b,c}	0,01	NS	0,01	NS
Ssore ESS >9	50,0	50,0 ^d	30,7 ^{b,c}	NS	31,5	26,6 ^d	35,2	NS	NS	0,01	NS
Ansia	64,2	60,0	61,7 ^d	NS	52,6	68,7	47,0 ^{cd}	0,01	NS	NS	0,04
Disturbi mnestici	64,2	70,0	77,0 ^d	NS	63,1	75,0	53,0 ^{cd}	0,01	NS	NS	0,01
Depressione	28,5	22,2	18,1	NS	31,5	37,5	23,5	NS	NS	NS	NS
Disturbi nell'attenzione	35,7	33,3 ^d	16,6 ^{b,c,d}	0,01	42,1	50,0 ^d	41,1 ^d	NS	NS	0,03	0,01

Abbreviazioni: ESS, Epworth Sleepiness Scale; NS, non significativo.

^aI valori sono espressi come prevalenza del disturbo. Il gruppo 1 ha ricevuto estrogeni per 12 settimane, poi estrogeni più progesterone per altre 12 settimane; il gruppo 2 ha ricevuto placebo per 12 settimane, poi placebo più progesterone per altre 12 settimane. ^bDifferenza statistica rispetto al valore al test 1. ^cDifferenza statistica rispetto al valore al test 2. ^dDifferenza statistica tra i 2 gruppi.

TABELLA 4 - CARATTERISTICHE DEL SONNO RILEVATE CON LA POLISONNOGRAFIA^a.

Caratteristica	Gruppo 1				Gruppo 2				Confronto tra coppie tra i due gruppi (P)		
	Test 1 (basale)	Test 2 (dopo 12 sett.)	Test 2 (dopo altre 12 sett.)	P	Test 1 (basale)	Test 2 (dopo 12 sett.)	Test 2 (dopo altre 12 sett.)	P	Test 1 (basale)	Test 2 (dopo 12 sett.)	Test 2 (dopo altre 12 sett.)
Latenza del sonno, min	5,5 (21,6)	12,0 (1,9)	10,7 (7,2)	NS	14,9 (14,9)	12,1 (15,3)	10,7 (16,9)	NS	NS	NS	NS
Latenza del sonno REM, min	80,4 (36,6)	93,3 (33,1)	97,4 (59,3)	NS	97,7 (43,8)	97,7 (38,3)	103,1 (63,2)	NS	NS	NS	NS
Risveglio precoce, min	8,1 (10,8)	2,8 (3,8)	6,9 (11,6)	NS	4,7 (8,2)	6,4 (11,0)	3,9 (6,7)	NS	NS	NS	NS
Efficienza del sonno, % del tempo totale	83,2 (7,6)	82,4 (8,1)	83,1 (6,9)	NS	83,2 (7,7)	84,8 (8,2)	84,1 (7,4)	NS	NS	NS	NS
Sonno sati 3 e 4, % del tempo totale	18,4 (8,9)	21,9 (7,8)	20,8 (7,9)	NS	19,3 (5,6)	21,2 (13,0)	22,6 (7,1)	NS	NS	NS	NS
REM, % del tempo totale	21,7 (4,0)	19,8 (5,7)	18,1 (3,0)	NS	20,3 (5,5)	18,6 (6,3)	18,6 (4,6)	NS	NS	NS	NS
Risvegli, numero/ora	8,5 (4,6)	4,4 (4,3)	2,8 (2,5) ^b	0,01	16,9 (15,1) ^D	7,3 (11,1) ^B	4,9 (5,3) ^B	0,03	0,04	NS	NS
Punteggio AHI	4,2 (3,9)	4,1 (4,1)	3,6 (2,9)	NS	6,5 (4,2)	5,0 (5,8)	5,4 (6,3)	NS	NS	NS	NS
SaO ₂ min, %	81,0 (6,2)	85,5 (6,7)	84,9 (7,7)	NS	83,4 (6,3)	83,4 (6,6)	84,2 (5,2)	NS	NS	NS	NS
Punteggio PLM	4,3 (2,6)	8,1 (10,8)	2,8 (3,7) ^C	0,04	6,2 (7,7)	3,7 (6,0)	2,8 (3,9)	NS	NS	NS	NS
No. di cambi di stato del sonno	87,2 (23,3)	77,8 (23,1)	83,0 (15,1)	NS	91,3 (49,9)	3,5 (30,0)	97,9 (4,4)	NS	NS	NS	NS

Abbreviazioni: AHI, indice apnea-ipopnea (Apnea-Hypopnea Index); NS, non significativo; PLM, movimento periodico delle gambe (Periodic Leg Movement); SaO₂ min, saturazione arteriosa in ossigeno al minuto. ^aI valori sono espressi come prevalenza del disturbo. Il gruppo 1 ha ricevuto estrogeni per 12 settimane, poi estrogeni più progesterone per altre 12 settimane; il gruppo 2 ha ricevuto placebo per 12 settimane, poi placebo più progesterone per altre 12 settimane. ^bDifferenza statistica rispetto al valore al test 1. ^cDifferenza statistica rispetto al valore al test 2. ^dDifferenza statistica tra i 2 gruppi.

Effetti sul sonno della terapia ormonale con estrogeni e/o progesterone in donne in postmenopausa

ni di disturbi del sonno da parte delle interessate possono riflettere un distress soggettivo piuttosto che un oggettivo grave turbamento del sonno. Uno studio di Young et al. (5) del 2003, e uno di Freedman e Roehrs et al. (18) del 2004 hanno messo in evidenza, al pari del nostro, che in queste donne, anche quelle con sintomi menopausali, la qualità del sonno non era diminuita. Questi ultimi autori hanno specificamente riportato che nelle donne in post-menopausa le vampate di calore non davano origine ad alterazioni dell'architettura del sonno, sonnolenza, senso di affaticamento, o prestazioni psicomotorie.

Essi escludevano oltre un terzo dei potenziali soggetti, in quanto presentavano disturbi del sonno non in rapporto con la menopausa. Attraverso un rigoroso screening delle partecipanti allo studio essi allontanavano i possibili fattori confondenti.

Nel presente studio, i punteggi KI erano migliorati in entrambi i gruppi ai test 2 e 3. La terapia ormonale può determinare un miglioramento fisico e psicologico, indipendentemente da qualsiasi miglioramento del sonno (19); tuttavia, il miglioramento dei sintomi menopausali è un prezioso fattore predittivo di un benefico effetto sul sonno (21). In particolare, la prevalenza dei disturbi riguardanti le vampate di calore era significativamente ridotta dalla terapia estrogenica, e quella estroprogestinica portava alla loro completa scomparsa. Questo notevole effetto può essere messo in relazione con la qualità soggettiva del sonno. Le donne del gruppo 2 riferivano un minor numero di risvegli notturni, pur non notando alcuna modificazione della loro sonnolenza diurna.

Noi ipotizziamo che le donne che presentano problemi di sonno durante la menopausa siano quelle che più probabilmente cercano la terapia ormonale. Gli estrogeni sembrano migliorare i disturbi dell'umore, sebbene le impressioni soggettive non sempre siano suffragate da risultati oggettivi (22). Young et al. (5) non hanno trovato, al contrario di Sarti et al. (6), alcuna associazione tra uso della terapia ormonale e migliore qualità del sonno. Poiché gli estrogeni sembrano ridurre l'insonnia, noi ci siamo domandati se potessero avere un effetto placebo, e se tale effetto potesse durare per l'intero corso dello studio. In ogni caso, nelle donne che assumevano estrogeni noi abbiamo osservato, dopo 12 settimane, una diminuzione del numero di apnee.

Gli effetti ventilatori a breve termine del medrossiprogesterone acetato indicano che la somministrazione periodica potrebbe essere sufficiente per migliorare la ventilazione, e potrebbe essere perfino migliore di quella continua (4). Pickett et al. (23) hanno osservato che le donne in premenopausa che assumono estrogeni coniugati più medrossiprogesterone avevano meno disturbi respiratori durante il sonno. Nel nostro, studio l'apnea risultava significativamente ridotta dal

trattamento con progesterone. Nonostante questo miglioramento soggettivo delle apnee e una riduzione del russamento, nel nostro studio non abbiamo però osservato alcun miglioramento significativo o del punteggio AHI. La diminuita prevalenza di risvegli al test 3 potrebbe essere dovuta al ben documentato effetto ipnotico del progesterone. Gli effetti del progesterone sui disturbi respiratori in rapporto con il sonno (7) sono ancora promettenti, sebbene vadano eseguiti ulteriori studi.

Il sonno oggettivo non era significativamente migliorato dopo il trattamento estrogenico o estro/progestinico, pur essendoci un trend verso un miglioramento della qualità oggettiva del sonno. Noi non abbiamo evidenziato importanti alterazioni delle registrazioni polisunnografiche, sebbene esistano studi in cui si è osservato che gli estrogeni inducevano una significativa attenuazione dei sintomi menopausali (19). Questa discrepanza può essere dovuta a differenze nelle popolazioni studiate (ad es., se le donne erano in perimenopausa o in postmenopausa, avevano una menopausa spontanea o indotta chirurgicamente, o erano più giovani o meno giovani) e nei metodi impiegati (ad es., differente posologia, forma e durata del trattamento ormonale).

La nostra fiducia nei nostri dati è rafforzata dal fatto che abbiamo impiegato un ben caratterizzato disegno, randomizzato, in doppio cieco, e controllato contro placebo. L'intervista in occasione dello screening includeva un'anamnesi medica completa, una valutazione dei livelli ormonali delle donne, e una descrizione dettagliata del loro stato menopausale. Inoltre, in tutte le partecipanti sono state eseguite 3 polisunnografie. Siamo stati quindi in grado di dimostrare i ruoli distinti degli estrogeni, del progesterone, e della loro combinazione sul sonno e sui sintomi correlati alla menopausa.

Cosa interessante, sebbene i punteggi PLM basali fossero nei limiti normali in entrambi i gruppi, la terapia ormonale di combinazione ha ridotto il numero di eventi rappresentati dalle gambe senza riposo e dai PLM con risveglio. Alcuni studi hanno riportato gli effetti del trattamento estro progestinico sui PLM. Polokantola et al. (24) hanno osservato che gli estrogeni migliorano la qualità soggettiva del sonno, indipendentemente dai PLM o dai risvegli a essi correlati. Recentemente, abbiamo dimostrato, in donne in menopausa con alti punteggi PLM, che gli estrogeni diminuivano i PML e aumentavano il sonno REM, oltre a migliorare complessivamente la sintomatologia menopausale (25).

Nonostante il piccolo numero di donne che hanno preso parte allo studio e la possibilità di un errore di tipo 2, questi risultati indicano che nelle donne in postmenopausa la terapia ormonale di combinazione estro

progestinica migliora il sonno soggettivo. Poiché i disturbi del sonno sono comuni durante la menopausa, gli studi futuri dovranno comprendere indagini complete delle misure del sonno sia soggettive che oggettive, prima della somministrazione della terapia ormo-

nale. Inoltre, per una reale valutazione degli effetti della terapia ormonale sui disturbi del sonno e per disaccoppiare tali effetti da quelli normalmente prodotti dall'invecchiamento, è importante selezionare con cura le partecipanti agli studi.

Bibliografia

1. SHAVER JL, ZENK SN. *Sleep disturbance in menopause*. J Womens Health Gend Based Med 2000;9(2):109-18.
2. BAKER A, SIMPSON S, DAWSON D. *Sleep disruption and mood changes associated with menopause*. J Psychosom Res 1997;43 (4): 359-69.
3. WOODWARD S, FREEDMAN RR. *The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep*. Sleep 1994;17(6):497-504.
4. SAARES RANTA T, POLO KANTOLA P, RAUHALA E, POLO O. *Medroxyprogesterone in postmenopausal females with partial upper airway obstruction during sleep*. Eur Respir J 2001;18(6):989-95.
5. YOUNG T, RABAGO D, ZGIERSKA A, AUSTIN D, LAUREL E. *Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study*. Sleep 2003;26(6):667-72.
6. SARTI CD, CHIANTERA A, GRAZIOTTIN A, OGNI-SANTI F, SIDOLI C, MINCIGRUCCI M, et al. *Hormone therapy and sleep quality in women around menopause*. Menopause 2005;12(5):545-51.
7. ANDERSEN ML, BITTENCOURT LR, ANTUNES IB, TUFIK S. *Effects of progesterone on sleep: a possible pharmacological treatment for sleep breathing disorders?* Curr Med Chem 2006; 13(29):3575-82.
8. SAARES RANTA T, AITTOKALLIO T, POLO KANTOLA P, HELENIUS H, POLO O. *Effect of medroxyprogesterone on inspiratory flow shapes during sleep in postmenopausal women*. Respir Physiol Neurobiol 2003;134(2):131-43.
9. MONTPLAISIR J, LORRAIN J, DENESIE R, PETIT D. *Sleep in menopause: Differential effects of two forms of hormone replacement therapy*. Menopause 2001 ;8(1):10-26.
10. KUPPERMAN HS, WETCHLER BB, BLATT MHG. *Contemporary therapy of the menopausal syndrome*. JAMA 1959;171:1627-37.
11. KRYGER MH, ROTH T, DEMENT WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: WB Saunders; 2005. p. 338-47.
12. PIRES MLN, BENEDITO SILVA M, MELLO MT, DEL GIGLIO S, POMPÉIA C, TUFIK S. *Sleep habits and complaints of adults in the city of Sao Paulo, Brazil, in 1987 and 1995*. Braz J Med Biol Res 2007;40(11): 505-15.
13. RECHTSCHAFFEN A, KALES A, editors. *A manual of standardized technology techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, California, USA: UCLA Brain Information Service, Brain Research Institute; 1968.
14. American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurements techniques in clinical research*. Sleep 1999;22(5):667-89.
15. American Sleep Disorders Association (ASDA) Atlas Task Force. *Recording and scoring leg movements*. Sleep 1993; 16(8): 748-59.
16. GUILLEMINAULT C, PALOMBINI L, POYARES D, CHOWDHURI S. *Chronic insomnia, premenopausal women and sleep disordered breathing: part 2. Comparison of nondrug treatment trials in normal breathing and UARS post menopausal women complaining of chronic insomnia*. J Psychosom Res 2002;53(1):617-23.
17. HACHUL DE CAMPOS H, BRANDAO LC, DALMELDA V, GREGO BHC, BITTENCOURT LR, TUFIK S, et al. *Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia*. Climacteric 2006;9(4):312-9.
18. FREEDMAN RR, ROEHRS TA. *Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes*. Fertil Steril 2004;82(1):138-44.
19. PURDIE DW, EMPSON AC, CRICHTON C, MACDONALD L. *Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing*. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(9):735-9.
20. MOE KE. *Hot flashes and sleep in women*. Sleep Med Rev 2004;8(6):487-97.
21. POLO KANTOLA P, ERKKOLA R, HELENIUS H, IRJALA K, POLO O. *When does estrogen replacement therapy improve sleep quality?* Am J Obstet Gynecol 1998;178(5):1002-9.
22. MOLINE ML, BROCH L, ZAK R, GROSS V. *Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause*. Sleep Med Rev 2003;7(2):155-77.
23. PICKETT CK, REGENSTEINER JG, WOODDARD WD, HAGERMAN DD, WEIL JV, MOORE LG. *Progesterone and estrogen reduce sleep disordered breathing in post menopausal women*. J Appl Physiol 1989;66(4):1656-61.
24. POLO KANTOLA P, RAUHALA E, ERKKOLA R, IRJALA K, POLO O. *Estrogen replacement therapy and nocturnal periodic limb movements: a randomized controlled Trial*. Obst Gynecol 2001;97(4): 548-54.
25. HACHUL H, BARACAT EC, SOARES JR JM, HAIDAR MA, DE MELLO MT, TUFIK S, et al. *Estrogen therapy reduces nocturnal periodic limb movements*. Maturitas 2007;58(3): 319-22.



→ ACCESSO

Utente

Password



- Profilo utente
- Registrazione

→ RIVISTA

- Presentazione
- Media Planner
- Ultimo numero
- Archivio numeri precedenti
- Ricerca
- Abbonamento
- Forthcoming Events

→ INFO

- Informazioni per gli autori
- Sito web della società scientifica

Gentile Lettore,

*il **Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia**
è consultabile anche on-line.*

Al sito si accede direttamente all'indirizzo

www.giog.it

oppure attraverso il link della nostra casa editrice

www.gruppocic.it

nella sezione "Giornali, Riviste, Newsletter".

La ricerca bibliografica si effettua tramite: titolo, autore, anno di pubblicazione, abstract e tipologia di articolo (case report, clinical case, ecc.).

*Nell'archivio sono presenti tutti i numeri del **2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008.***

L'Editore