

Действительно ли изменения во время менопаузы оказывают влияние на психическое здоровье?

Результаты проспективного долгосрочного Цюрихского исследования

Wulf Rössler^{1,2}, Vladeta Ajdacic-Gross¹, Anita Richer-Rössler³, Jules Angst¹, Michael P. Hengartner⁴

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University of Zurich, Zurich, Switzerland;

²Institute of Psychiatry, Laboratory of Neuroscience (LIM 27). University of São Paulo, Brazil;

³University of Basel Psychiatric Clinics, Center for Gender Research and Early Detection, Basel, Switzerland;

⁴Department of Applied Psychology, Zurich University of Applied Sciences, Zurich, Switzerland

Перевод: Шишкина О.А.

Редактура: к.м.н. Северова Е.А. (Смоленск)

Резюме

В проспективном долгосрочном цюрихском исследовании мы заново оценили предполагаемую связь между психическими проблемами у женщин и изменениями на протяжении стадий менопаузы. Было обследовано 168 женщин из общей популяции Швейцарии в возрасте от 21 до 50 лет. У женщин в возрасте 50 лет частота проявления приливов и ночной потливости в сочетании с нарушениями сна встречались значительно более часто у женщин в пери- и постменопаузальном периоде. Симптомы раздражительности и нервозности были увеличены только у женщин в перименопаузальный период, но это обстоятельство связано только с показателями черт нейротизма в возрасте 30 лет. Переходы в пери- или постменопаузальный период не были связаны ни с клиническими проявлениями критериев большого депрессивного эпизода, ни с критериями тревожных расстройств (DSM). Также отсутствовали взаимосвязи периода менопаузы и психопатологических синдромов, что было подтверждено исследованием по SCL-90-R. Не было выявлено корреляции при оценке продолжительности репродуктивного периода или возраста наступления менопаузы. Предшествующие проблемы с психическим здоровьем в возрасте между 21 и 41 годом, повышенные показатели черт нейротизма в возрасте 30 лет и одновременное наличие психосоциального дистресса достоверно сильно коррелировали с психическими расстройствами в возрасте от 41 до 50 лет. В зависимости от точки отсчета, которая была выбрана, случайно разделенные исходы длительной депрессии создавали ложные связи с менопаузальными изменениями. Мы пришли к заключению, что проблемы психических расстройств в возрасте между 41 и 50 годами, вероятно, не связаны напрямую с менопаузальными изменениями, и что ранее опубликованные данные о взаимосвязи могут быть ошибочными из-за неточного разделения, погрешностей в отчетности, нераскрытых многочисленных корректировок и псевдовзаимосвязей.

Ключевые слова: менопауза, депрессия, психопатология, ложный результат, нейротизм, психосоциальный дистресс

(World Psychiatry 2016; 15: 146-154)

Изменения в женском организме, связанные с менопаузой, обычно начинаются после сорока и длятся в среднем 5 лет. Средний возраст последнего менструального цикла (менопаузы) в Западных странах около 50 лет¹.

Менопауза представляет собой время в жизни женщины, которое может сопровождаться различными физическими и психологическими изменениями². Колебания и снижение уровня овариальных гормонов могут стать причиной физических симптомов, таких как приливы, ночная потливость, урогенитальная атрофия с недержанием мочи, вагинальная сухость, сексуальная дисфункция, остеопороз, и метаболические изменения. До недавнего времени считалось, что менопауза также является периодом повышенного риска психических проблем, особенно депрессии^{3,4}. Несмотря на то, что многие проспективные когортные исследования не смогли выявить статистически и практически значимых взаимосвязей между изменениями во время менопаузы и проблемами психического здоровья⁵⁻⁹ (осмотри также Vesco и других¹⁰), некоторые современные исследования предполагали, что взаимосвязь все же существует. Лонгитюдные исследования, проведенные в США, показали, что менопаузальные изменения включают в себя повышенный риск не только в отношении депрессивных симптомов¹¹⁻¹³, но и для большого депрессивного расстройства^{14,15}.

Может показаться, что нарастание количества депрессивных симптомов связано с гормональными изменениями во время менопаузы, особенно снижением и колебаниями уровня эстрадиола и соответствующее повышение уровней фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ)¹⁵, однако, некоторые лонгитюдные исследования выявили отсутствие связи изменений психики с уровнем женских половых гормонов^{14,16}. Таким образом, в настоящее время, в литературе нет однозначных сведений о связях между циркулирующими уровнями эстрадиола, ФСГ и депрессией^{3,17}.

Увеличение частоты расстройств настроения в этом возрасте связано, главным образом, с многочисленными психосоциальными изменениями, которые происходят в жизни женщин: такие как изменения в составе семьи, потеря и перемена социальных ролей, психотравмирующие жизненные события, и недостаток социальной поддержки^{6,10,18,19}. Кроме того, взаимосвязь между менопаузальными изменениями и депрессией кажется более подвержена влиянию предшествующих психических расстройств^{5,12,14}. Это подразумевает, что симптомы депрессии в период менопаузальных изменений могут представлять собой рецидив ранее существовавших расстройств или отражать общую уязвимость к развитию психических расстройств во время стрессовых событий жизни¹. Нейротизм, как личност-

ная черта, был неоднократно представлен в исследованиях как решающий фактор риска для развития психических проблем и психосоциальной дисфункции²⁰⁻²², но до сих пор не было проведено исследований, изучающих эту черту, для установления взаимосвязи психических симптомов и менопаузы.

Большинство проведенных на сегодняшний день исследований по этому вопросу пострадали от ограничений, связанных с дизайном исследований. Особенно, многие лонгитюдные исследования, которые демонстрировали значительное влияние изменений при менопаузе на симптомы депрессии. В них рассматривали депрессию как дихотомичный исход (т.е., наличие или отсутствие). В то время как имеются неоспоримые доказательства того, что депрессия^{23,24}, и психопатологические симптомы в целом²⁵ непрерывны по своей природе. Более того, многие исследования были сфокусированы исключительно на депрессии и охватывали короткий интервал, т.е. 5-10 лет. Такой короткий период не позволяет ответить на вопрос о наличии хронических психических расстройств. Более того, нам не известны исследования, изучавшие проспективное влияние нейротизма на психические проблемы, приписанные изменениям при менопаузе.

Мы использовали данные долгосрочного исследования группы женщин в городе Цюрихе, охватывающего 30-летний период и включающего участников, начиная с 20 летнего возраста. В исследовании были поставлены следующие вопросы:

а) Увеличивается ли тяжесть психопатологических синдромов на протяжении менопаузальных изменений?;

б) Имеется ли достоверное повышение показателей распространенности большого депрессивного эпизода или тревожных расстройств, отвечающих DSM-критериям?;

в) Если изменения в психическом здоровье действительно происходят в период менопаузы, имеется ли взаимосвязь между предшествующей уязвимостью к психопатологии, личностным чертам нейротизма, текущим психосоциальным дистрессом и пожилым возрастом?;

д) Может ли исследование депрессии как дихотомичного процесса привести к ложноположительным результатам?

МЕТОДЫ

Выборка и методы

Цюрихское исследование включало когорту 4547 субъектов (2201 мужчин и 2346 женщин) представителей округа Цюриха в Швейцарии, обследованных в 1978 г. с помощью пересмотренного контрольного списка симптомов SCL-90R (Symptom Check-list 90-Revised)²⁶, когда они были в возрасте 19 лет (мужчины) и 20 лет (женщины).

Участники мужского и женского пола были отобраны с помощью разных подходов. В Швейцарии, каждый мужчина обязан пройти военную комиссию в возрасте 19 лет. С согласия военных властей, но независимо от их процедуры обследования, мы в случайном порядке осмотрели 50% всех призывников округа Цюриха в этой возрастной группе. Уровень отказов был 0,3%. Участники женского пола были выявлены из полного списка избирателей округа Цюриха. И опять, 50% из них были обследованы в случайном порядке и получили опросники по почте; 75% получивших анкеты ответили.

Мы выбрали подгруппу из 591 субъектов для интервью. В ней две трети респондентов имели высокие показатели (коэффициент общей тяжести 85 перцентилей или более по SCL-90-R) и одна треть, состоящая из случайной выборки тех, у кого баллы были ниже

85 перцентилей. Было проведено семь «волн» интервью: в 1979 (292 мужчины и 299 женщины), 1981 г. (220 мужчин и 236 женщин), 1986 (225 мужчин и 232 женщины), 1988 (200 мужчин и 224 женщины), 1993 (192 мужчины и 215 женщин), 1999 (162 мужчины и 205 женщин), и 2008 г. (144 мужчины и 191 женщины).

Для настоящего исследования мы включили только женщин, которые постоянно участвовали до 2008 г. (в возрасте 50 лет) и тех, у кого еще была менструация в 1999 г. (в возрасте 41 года), для исключения случаев преждевременной менопаузы. Это сформировало конечную выборку из 168 субъектов.

Материалы и методы

Вся информация о менструации и менопаузе была получена при интервьюировании в 1999г. и 2008г., когда участницам было по 41 и 50 лет, ретроспективно. Интервью были проведены в соответствии со Структурированным опросником и оценкой психопатологии социальных последствий психологических нарушений для эпидемиологии (SPIKE)²⁷. Это малоструктурированный опросник, разработанный для эпидемиологических опросов в психиатрических исследованиях, оценки социально-демографических, психопатологических данных, зависимости от психоактивных веществ, лекарств, использования медицинских услуг, ухудшения состояния и социальной активности. Его достоверность и надежность многократно описаны²⁸.

«Менопаузальный» статус был всесторонне оценен в последнем интервью в 2008 г. Мы определили как находящиеся в постменопаузе тех женщин, у кого последняя менструация была более чем 12 месяцев назад. В группу «перименопаузы» вошли женщины, у которых менструация была в течение последних 12 месяцев, но у которых не было менструации в течение последних двух месяцев, а также, женщин, у которых менструальный цикл был менее месяца назад, но женщина сообщала о нерегулярной менструации. В группу «пременопаузы» вошли женщины, у которых большинство последних менструаций происходило в пределах последнего месяца, и у кого не отмечалось нарушений менструального цикла в течение последних 12 месяцев.

На протяжении 2008 г. с помощью интервьюирования по опроснику SPIKE были оценены и проанализированы следующие симптомы: приливы/или ночная потливость, нарушения засыпания, сниженное настроение, раздражительность и/или нервозность, тревога и/или паника, физическая и психическая усталость, сексуальные проблемы, недержание мочи, вагинальная сухость, боль в суставах. Участницы оценивали дистресс, связанный со всеми этими симптомами с помощью пяти бальной шкалы Likert, ранжированной от 1 («отсутствует») до 5 («сильно беспокоит»).

Также мы оценили психопатологические симптомы с помощью SCL-90-R, в которой дистресс от каждого из симптомов был измерен по пяти бальной шкале Likert, ранжированной от 1 («отсутствует») до 5 («сильно беспокоит»). В каждом интервью был охвачен последний четырехнедельный период. 90 пунктов опросника были сгруппированы в девять субшкал (тревожность, депрессия, враждебность, межличностная чувствительность, обсессивность-компульсивность, паранойальность, фобическая тревожность, психотизм и соматизация). По баллам каждой субшкалы высчитаны средние показатели по пунктам. Психопатологическая уязвимость была оценена у каждого участника с 1979 по 1999 г. с помощью индекса среднего показателя общей тяжести SCL-90-R. Шкала SCL-90-R показала хорошую внутреннюю последовательность и тест-ретестовую надежность^{29,30}.

Личность респондентов была оценена Фрайбургским личностным опросником (Freiburg Personality Inventory)³¹ в 1988, когда женщинам было 30 лет. Мы использовали эмпирически полученную шкалу нейро-

тизма состоящую из 16 пунктов, которые показали хорошую достоверность и надежность^{32,33}.

В каждом интервью, на протяжении 12 месяцев были оценены проявления большого депрессивного эпизода или тревожных расстройств на базе информации, предоставленной SPIKE. Критерии большого депрессивного эпизода, агорофобии, социальной фобии, специфической фобии и обсессивно-компульсивного расстройства соответствовали категориям DSM-III-R, хотя критерии генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства соответствовали DSM-III (смотри Англст и др.³⁴ для большей информации).

Оценка психосоциального дистресса была основана на восприятии субъективной неудовлетворенности участниками, с использованием пяти бальной шкалы Likert по шкале от 1 («отсутствует») до 5 («сильно беспокоит»), по пяти психосоциальным областям: занятость, финансовая ситуация, наличие друзей, здоровье, сотрудничество, и семья. Поскольку взаимодействие этих шести переменных было высоким, мы использовали одну переменную, полученную вычислением среднего балла по шести областям.

Статистический анализ

Мы провели серию регрессионных анализов порядковой логистики с различными пяти бальными шкалами менопаузальных симптомов, введенных отдельно как зависимая переменная. Менопаузальный статус рассматривался как независимая переменная. Расчеты найденных переменных были изложены в соответствии с множественным регрессионным анализом критерием R².

Все остальные взаимосвязи были проанализированы лонгитюдно, с использованием переменных, оцененных в 1999 г. (в возрасте 41 года) и в 2008 г. (в возрасте 50 лет). Для этой цели мы использовали серии обобщенных оценок уравнений. Этот анализ был проведен для установления соответствия регрессивным моделям, которые учитывают внутрисубъектные связи, являю-

щиеся неотъемлемой частью лонгитюдных исследований, основанных на повторных измерениях³⁵. Психопатология и психические расстройства были внесены как зависимая переменная. Вследствие распределения асимметрии вправо для континуума психопатологических синдромов в SCL-90-R, гамма-распределение с регистрируемой связанной функцией лучшим образом подходило для наших данных. Модели с дихотомичными зависимыми переменными (например, диагнозы эпизода большой депрессии и тревожных расстройств) соответствовали биномиальному распределению и логит связанной функцией. Для уменьшения эффектов влияния наблюдений, мы использовали надежный калькулятор оценки параметров матрицы ковариаций. Менопаузальный статус был включен в качестве независимой переменной.

Для всех обобщенных оценочных уравнений, в дополнение к регулировке внутри-предметных взаимосвязей, возрастной период был включен как межпредметное влияние для оценки эффекта процесса старения, так как участники проходили период от 41 до 50 лет. Это стандартная процедура при долгосрочном анализе данных, когда предполагается, что исходы будут повышаться или уменьшаться с течением времени³⁶. В конечном итоге, для оценки воздействия промежуточных переменных, таких как психосоциальный дистресс и психопатологическая уязвимость, мы выявили серии моделей множественности факторов, в которых все интересующие предикторы были включены одновременно как основные эффекты. Анализы, рассматривающие влияние дихотомизации, были взвешены, чтобы компенсировать возможные потери.

Все статистические анализы были проведены с помощью SPSS версии 20 для Макинтош.

Результаты

Из 168 женщин, у которых менструальный цикл был регулярным в возрасте от 41 года в 1999 г., 54 человека (32,1%) были рассмотрены в 2008г (в возрасте 50 лет) как находящиеся в пременопаузе, 65 (38,7%) в периме-

Таблица 1. Перекрестные связи между менопаузальным статусом и симптомами, оцененными по SPIKE в возрасте 50 лет

	Менопаузальный статус	OR (95% CI)	P	R ²
Приливы, Ночная потливость	Пери-менопауза	2.79 (1.33, 5.84)	0.007	0.067
	Пост-менопауза	3.04 (1.35, 8.86)	0.007	
Нарушения сна	Пери-менопауза	2.26 (1.00, 5.10)	0.049	0.005
	Пост-менопауза	2.58 (1.07, 6.25)	0.035	
Сниженное настроение	Пери-менопауза	1.40 (0.60, 3.25)	0.433	0.005
	Пост-менопауза	1.29 (0.50, 3.28)	0.599	
Раздражительность, нервозность	Пери-менопауза	2.34 (1.02, 5.35)	0.044	0.044
	Пост-менопауза	1.8 (0.41, 4.46)	0.871	
Тревожность, паника	Пери-менопауза	1.45 (0.47, 4.46)	0.518	0.005
	Пост-менопауза	1.49 (0.44, 5.09)	0.523	
Физическая и ментальная усталость	Пери-менопауза	2.00 (0.84, 4.74)	0.117	0.021
	Пост-менопауза	1.61 (0.61, 4.13)	0.333	
Сексуальные проблемы	Пери-менопауза	1.25 (0.52, 3.04)	0.617	0.007
	Пост-менопауза	1.59 (0.61, 4.13)	0.340	
Недержание мочи	Пери-менопауза	3.14 (0.65, 15.24)	0.041	0.156
	Пост-менопауза	4.32 (0.86, 21.91)		0.077
Вагинальная сухость	Пери-менопауза	1.56 (0.65, 3.72)	0.316	0.039
	Пост-менопауза	2.86 (1.14, 7.20)	0.025	
Боль в суставах	Пери-менопауза	1.51 (0.57, 3.98)	0.409	0.041
	Пост-менопауза	0.69 (0.21, 2.25)	0.544	

SPIKE-Структурированное психопатологическое интервью и оценка социальных последствий психологических нарушений для эпидемиологии. Пременопаузальный статус служил связанной категорией.

	Менопаузальный статус		OR (95% CI)	P
	1999	2008		
Большой депрессивный эпизод	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.71 (0.34, 1.51)	0.375
	Пре	Пост	0.57 (0.24, 1.37)	0.209
Тревожные расстройства	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	1.10 (0.55, 2.20)	0.788
	Пре	Пост	0.92 (0.43, 1.97)	0.824

	Менопаузальный статус		B (95% CI)	P
	1999	2008		
Тревожность	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.027 (-0.157, 0.210)	0.774
	Пре	Пост	-0.091 (-0.283, 0.101)	0.352
Депрессия	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.090 (-0.131, 0.311)	0.426
	Пре	Пост	0.000 (-0.220, 0.220)	0.998
Враждебность	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.052 (-0.086, 0.191)	0.460
	Пре	Пост	-0.071 (-0.187, 0.045)	0.228
Межличностная сенситивность	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.051 (-0.146, 0.248)	0.612
	Пре	Пост	-0.003 (-0.226, 0.221)	0.982
Обсессивность-компульсивность	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.029 (-0.182, 0.240)	0.789
	Пре	Пост	-0.045 (-0.271, 0.182)	0.700
Паранояльность	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	-0.005 (-0.199, 0.189)	0.958
	Пре	Пост	-0.063 (-0.268, 0.1141)	0.543
Фобическая тревожность	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.026 (-0.085, 0.137)	0.644
	Пре	Пост	-0.005 (-0.139, 0.128)	0.937
Психотизм	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	-0.009 (-0.140, 0.121)	0.887
	Пре	Пост	-0.031 (-0.163, 0.102)	0.651
Соматизация	Пре	Пре	Референсное	
	Пре	Пери	0.066 (-0.084, 0.217)	0.388
	Пре	Пост	-0.066 (-0.253, 0.120)	0.486

SCL-90-R опросник симптомов 90-пересмотренный

нопаузе, и 45 (26,8%) в постменопаузе. Оставшиеся 4 женщины (2,4%) не могли быть отнесены ни к одной из групп из-за отсутствия данных.

В возрасте 50 лет, когда был оценен гинекологический статус, преобладание в течение 12 месяцев критериев большого депрессивного эпизода у женщин в пре-, пери-, и постменопаузальном периоде было выявлено в 18,5%, 13,8%, и 11,1% случаев соответственно, в то время как преобладание в течение 12 месяцев критериев тревожных расстройств было в 24,1%, 23,1% и 22,2% соответственно. Показатель распространенности на протяжении жизни в пре-, пери-, и постменопаузальный период у женщин был 53,7%, 55,4%; и 42,2% соответственно для большого депрессивного эпизода, и 63,0%, 63,1% и 60,0% соответственно, для тревожных расстройств. Ни одно из различий в распространенности показателей между тремя группами не достигло статистической значимости по критерию Пирсона: все $p > 0.10$.

Перекрестные связи между симптомами менопаузы и менопаузальным статусом в возрасте 50 лет представлены в Таблице 1. Частота приливов и/или ночной потливости была значительно повышена у женщин, классифицированных как пери- и постменопаузальных (OR=2.79 и OR=3.04 соответственно) при сравнении с женщинами в пременопаузальном периоде. Нарушения сна были наиболее характерны в пери- и постменопаузальных периодах (OR=2.26 и OR=2.58 соответственно), в то время как раздражительность и/или нервозность были значительно повышены только в перименопаузальном периоде (OR=2.34). Вагинальная сухость была значительно повышена только в постменопаузальном периоде (OR=2.86). Оценки объясняемых расхождений в этих результатах колебались от 3,9% для вагинальной сухости до 6,7% при приливах/ночной потливости (что соответствует диапазону от маленького до среднего эффекта). Ни депрессивное

Таблица 4 Лонгитюдные взаимосвязи между менопаузальным статусом, важными ко-вариантами и течением психопатологии в соответствии с SCL-90-R на протяжении времени у участников возрасте от 41 до 50 лет			
	Предикторы	Вальд χ^2 (df)	p
Тревожность	Менопаузальный статус (41-50)	0.185 (2)	0.912
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	71.854 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	8.936 (1)	0.003
	Влияние старения (41-50)	0.023 (1)	0.880
Депрессия	Менопаузальный статус (41-50)	1.648 (2)	0.439
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	52.741 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	46.843 (1)	<0.001
	Влияние старения (41-50)	1.784 (1)	0.182
Враждебность	Менопаузальный статус (41-50)	1.137 (2)	0.566
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	30.656 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	12.277 (1)	<0.001
	Влияние старения (41-50)	6.120 (1)	0.013
Межличностная сенситивность	Менопаузальный статус (41-50)	0.351 (2)	0.839
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	72.042 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	24.688 (1)	<0.001
	Влияние старения (41-50)	13.010 (1)	<0.001
Обсессивность-компульсивность	Менопаузальный статус (41-50)	0.064 (2)	0.968
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	90.216 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	12.735 (1)	<0.001
	Влияние старения (41-50)	0.055 (1)	0.814
Паранояльность	Менопаузальный статус (41-50)	1.072 (2)	0.585
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	61.703 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	10.777	0.001
	Влияние старения (41-50)	4.300 (1)	0.038
Фобическая тревожность	Менопаузальный статус (41-50)	0.017 (2)	0.992
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	77.636 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	3.205 (1)	0.073
	Влияние старения (41-50)	0.027 (1)	0.869
Психотизм	Менопаузальный статус (41-50)	1.299 (2)	0.522
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	40.104 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	14.828 (1)	<0.001
	Влияние старения (41-50)	1.113 (1)	0.292
Соматизация	Менопаузальный статус (41-50)	2.044 (2)	0.360
	Психопатологическая уязвимость (21-41)	22.973 (1)	<0.001
	Психосоциальный дистресс (41-50)	14.773 (1)	<0.001
	Влияние старения (41-50)	2.704 (1)	0.100
SCL-90-R-перечень симптомов 90-пересмотренный			

настроение, ни соотношение тревога/паника (оба $R = 0.005$) не были связаны с менопаузальным статусом.

Когда нейротизм был добавлен в анализ, было установлено, что переход в перименопаузу не связан с раздражительностью / нервозностью, если нейротизм был выявлен (повышение одного стандартного отклонения при нейротизме: $OR=1.67$, 95% CI: 1.16-2.39, $p=0.006$). Таким образом, нейротизм, выявленный в 30 летнем возрасте полностью объяснял связь между переходом в перименопаузу и раздражительностью / нервозностью в возрасте 50 лет. В отличие от менопаузального статуса, нейротизм в возрасте 30 лет также строго предопределял частоту депрессивного настроения ($OR=1.94$, 95% CI: 1.33-2.82, $p=0.001$) и тревоги/паники ($OR=1.81$, 95% CI: 1.15-2.83, $p=0.010$) в возрасте 50 лет.

Лонгитюдные объединения между менопаузальным статусом и распространенностью психических расстройств в возрасте от 41 до 50 лет показаны в Таблице 2. В исследовании не установлено каких-либо статистически значимых взаимосвязей. Иными словами, повышения или уменьшения распространенности критериев большого депрессивного эпизода или тревожных расстройств между 41 и 50 годами не отличались среди женщин, прошедших пременопаузальный период и

теми, кто находился в промежутке между пре- и перименопаузой. Отсутствие связи было отмечено при проведении анализа с поправкой на психопатологическую уязвимость, продолжительность репродуктивного периода, или возраст наступления менопаузы. С другой стороны, анализ восприимчивости выявил, что личностные черты нейротизма, выявленные в возрасте 30 лет значительным образом предопределяли повышенные показатели распространенности большого депрессивного эпизода ($OR=1.37$, $p=0.045$) и тревожных расстройств ($OR=1.93$, $p<0.001$)

Большой депрессивный эпизод, агорафобия, социальная фобия, специфическая фобия и обсессивно-компульсивное расстройство были диагностированы по критериям DSM-III-R, генерализованное тревожное и паническое расстройство в соответствии с критериями DSM-III.

Лонгитюдные взаимосвязи между менопаузальным статусом и психопатологическими синдромами отображены в Таблице 3. Не было выявлено значительного повышения или снижения распространенности синдромов с течением времени во взаимосвязи с менопаузальным статусом. Эти выводы сделаны на основании не только недостаточной статистической значимости,

Таблица 5 Влияние дихотомизации и выбора произвольного исключения депрессии по SCL-90-R регулирует протекание психопатологической уязвимости				
Исключения по шкале от 1.0 до 5.0	Менопаузальный статус	OR	95% CI	p
Депрессия ≥ 1.5	Пост-менопауза	0.85	0.60, 1.22	
	Пери-менопауза	1.05	0.74, 1.50	
	Пре-менопауза	Референсное		
Депрессия ≥ 2.0	Пост-менопауза	1.54	0.94, 2.54	0.089
	Пери-менопауза	1.57	1.04, 2.38	0.033
	Пре-менопауза	Референсное		
Депрессия ≥ 2.5	Пост-менопауза	1.11	0.58, 2.10	0.754
	Пери-менопауза	1.29	0.78, 2.12	0.319
	Пре-менопауза	Референсное		
Депрессия ≥ 3.0	Пост-менопауза	0.29	0.10, 0.90	0.032
	Пери-менопауза	0.79	0.43, 1.46	0.452
	Пре-менопауза	Референсное		
Непрерывно	Менопаузальный статус	Среднее значение	95% CI	p
Депрессия по шкале от 1.0 до 5.0	Пост-менопауза	1.78	1.67, 1.89	0.255
	Пери-менопауза	1.81	1.70, 1.91	
	Пре-менопауза	1.74	1.64, 1.86	

но и само влияние было незначительным (все $d < 0.2$). Отсутствие связи установлено с поправкой на продолжительность репродуктивного периода и возраст наступления менопаузы.

Лонгитюдные взаимосвязи между менопаузальным статусом, важными ко-вариантами и течением психопатологии на протяжении времени у участников возрасте от 41 до 50 лет представлены в Таблице 4. Обнаружено, что изменения в менопаузальном статусе не были связаны с течением психопатологии. Напротив, предшествующая психопатологическая уязвимость, т.е. тяжесть предшествующих психопатологических синдромов в возрасте между 21 и 41 годами, была значимо связана со всеми синдромами. Когда нейротизм был включен в анализ при оценке в возрасте 30 лет, он объяснял значительное повышение по всем психопатологическим синдромам между 41 и 50 годами (все $p < 0.001$). Одновременно было выявлено, что психосоциальный дистресс достоверно влиял на течение всех синдромов, за исключением тревожных фобий. Прогрессирование нейротизма с возрастом достоверно связано с развитием враждебности, межличностной сенситивности и паранойальности.

Таблица 5 показывает как выбор различных показателей для дихотомии депрессии может влиять на соотношения коэффициентов. Относительно пременопаузы, мы обнаружили значительное влияния перехода в перименопаузу ($OR=1.57$, $p=0.033$) только когда значение по шкале депрессии по SCL-90-R была ≥ 2.0 . Для всех остальных точек разделения (например, ≥ 1.5 , ≥ 2.5 и ≥ 3.0), не было выявлено статистически значимой положительной связи с переходом в перименопаузу. Фактически, когда проводилось разделение при ≥ 3.0 , соотношение коэффициентов было негативным для перехода в постменопаузу по сравнению с пременопаузальной фазой ($OR=0.29$, $p=0.032$). Это указывало на то, что женщины, которые находились в постменопаузе имели сниженный риск депрессии. Когда депрессия считалась как непрерывная переменная, не было установлено различий ($p=0.255$). Более того, все средние значения в менопаузе были в сущности незначительными (все $d < 0.1$), что доказывало то, что недостаток статистической значимости был не просто результатом несоответствующей силы связи, а скорее четким отрицательным показателем отсутствия практического значения³⁷.

Обсуждение

Это первое проспективное исследование выборки, охватывающее 30 летний период и сосредоточенное на широком диапазоне психопатологических, психосоциальных и физических проблем, предположительно связанных с переходом в менопаузу.

В возрасте 50 лет приливы/ночная потливость и нарушения сна были более характерны в пери- и постменопаузальный период, чем в пременопаузальный, в то время как раздражительность и/или нервозность были повышены только у женщин в перименопаузальном периоде. Однако, взаимосвязь между раздражительностью/нервозностью и перименопаузой в значительной степени объяснялась нейротизмом в возрасте 30 лет, что позволяет предполагать провокацию симптома личностной уязвимостью.

Наши дальнейшие лонгитюдные исследования обнаружили, что изменения в менопаузальном статусе не были связаны с течением психопатологических синдромов и с распространенностью большого депрессивного эпизода или тревожных расстройств в возрасте от 41 до 50 лет. Течение психопатологических синдромов, однако, было связано с психопатологической уязвимостью и с текущими психосоциальными проблемами до возраста 41 года. Выводы подчеркивают значение корректировки ко-вариантов при изучении влияния менопаузы на психическое здоровье. В частности, когда нейротизм, выявленный в возрасте 30 лет, был включен в анализ, это значительно предугадало повышение психопатологии в возрасте от 41 до 50 лет. Этот результат предполагает, что нейротизм является надежным маркером стойкой уязвимости к психопатологии^{22,38}. В соответствии с полученными данными нейротизм имеет достоверное генетическое совпадение с депрессией, расстройствами интернализации, и даже с общей психопатологией³⁹⁻⁴¹.

Некоторые недавние лонгитюдные исследования выявили, что частота депрессии связана с переходом из пре- в перименопаузу^{11,13,15,42}. В двух исследованиях было выявлено больше симптомов в пост- против пременопаузальной фазы^{11,14}. С другой стороны, несколько других лонгитюдных исследований не выявили статистического или практического повышения симптомов психических расстройств во взаимосвязи с менопаузальным переходом^{5-9,43,44}. Возможно, различная мето-

дология исследований лучшим образом объясняют эти расхождения между ними.

Во-первых, и это наиболее важно, недавние лонгитюдные исследования, которые объясняли позитивные взаимосвязи между депрессией и менопаузальным статусом использовали дихотомию или дихотомизированные исходы: «депрессия» против «не депрессия»^{12-15, 42}. Когда психопатологическая симптоматика редуцирована в противоположность ее отсутствию, нельзя посчитать повышенную или пониженную тяжесть симптомов с течением времени. Более того, так как психопатология является объемной по своей природе²⁵, лечебный процесс ее однозначно располагает к значительным отклонениям как в методологическом¹⁶ так и в концептуальном⁴⁵ смысле. Как показано в нашем исследовании, дихотомизация непрерывной переменной может нести с собой серьезные недостатки и, поэтому ее следует избегать⁴⁶⁻⁴⁸. Большинство исследователей и клиницистов возможно не знают, что дихотомизация происходит в самом нижнем пределе основного непрерывного конструктора (как правило, когда непрерывные переменные дихотомизированы в процессе скрининга), что приводит к тому, что соотношения коэффициентов могут быть сильно раздуты⁴⁹.

Другим важным недостатком некоторых предыдущих исследований является то, что они рассматривали первый приступ двоянной депрессии как единственный без ретроспективной оценки депрессии по истории жизни^{13,15}. Сейчас хорошо известно, что ретроспективные оценки грубо недооценивают истинную распространенность психических расстройств на протяжении жизни^{34,50,51}, поэтому мы предполагаем, что эта оценка «первого приступа» может быть предвзятой, и что многие женщины были классифицированы как не имевшие дебюта депрессии на предшествующих стадиях. По факту, некоторые из них могли перенести депрессивный эпизод, о котором не вспомнили при опросе или не смогли расценить его правильно (смотри также Andrews и др.⁵²).

Последующие смещения результатов были, судя по всему, включены в предыдущие исследования. Например, Freeman и соавт.¹² сообщали, что переход в перименопаузу был позитивно связан с дихотомизированными показателями по Шкале Центра Эпидемиологического Исследований Депрессии (CES-D) (OR=0.24, $p=0.01$), но по основной тенденции были отрицательно связаны с диагнозом большой депрессии (OR=0.24, $p=0.21$). Это удивительно, потому что высокие показатели по шкале CES-D должны выявлять диагноз большого депрессивного эпизода⁵³. Более того, в их бивариантном анализе, ранние (OR=1.33, $p=0.10$) и поздние (OR=1.79, $p=0.10$) менопаузальные изменения не были достоверно связаны с депрессией. Зато, после многочисленных корректировок и, возможно, подгонки результатов регрессивного анализа, они достигли значительного уровня индекса $p < 0.05$ как для ранних (OR=1.55, $p=0.03$) и поздних изменений (OR=2.89, $p=0.01$). С другой стороны, в их повторном анализе данные сужены до «женщин без депрессии в анамнезе»¹⁵. Эти авторы в более поздней работе ссылались на несоординированный двумерный анализ (OR=2.50, $p=0.01$), опуская в обсуждении, что скорректированный многомерный анализ не выявил достоверных результатов для диагностики большой депрессии (OR=1.60, $p=0.34$). Аналогично, Cohen и соавт.¹³ заявили, что переход в период менопаузы значительно повысил риск для дихотомизированной депрессии. Однако это было сделано только после того, как они скорректировали группы обследованных по возрасту и по наличию неблагоприятных жизненных событий, не показав нескорректированных взаимосвязей в своем докладе.

Кроме того, исследования, демонстрирующие позитивные результаты должны обеспечивать убедитель-

ные доказательства для их практической значимости³⁷. С большими выборками (например, $N > 400$), статистическая значимость может быть легко достигнута для любого эффекта. Один пример значимости малого размера переменной, который привел к статистической значимости в очень большой выборке ($N=67,434$) можно найти в недавнем метаанализе⁵⁴, который выявил защитный эффект позднего возраста менопаузы по отношению к депрессии, благодаря более продолжительному воздействию эстрогенов. В этом метаанализе, различие для двухлетнего повышения было только 0.98 (95% CI: 0.96-0.99), что является разницей только в 2%. Это различие практически неактуально⁵⁵, и его статистическая значимость кажется просто результатом выборки огромного размера⁵⁶.

Некоторые авторы определили, что эпизод депрессии в течение жизни является важным предиктором депрессии в период менопаузальных изменений^{5,12,14}. Наши результаты предполагают, что выявление психопатологической уязвимости по шкале нейротизма является важным предиктором психопатологии в возрасте между 41 до 50 лет, не являющимися следствием менопаузы сами по себе. Лица, с высокими показателями по нейротизму, являются более восприимчивыми к негативным влияниям ежедневных стрессов и критическим событиям жизни⁵⁷⁻⁵⁹. Следовательно, если негативная аффективная симптоматика выявляется во время менопаузальных изменений, они могут отражать затруднения в способности уязвимых женщин в совладании и адаптации к новым условиям, сопровождающим эти изменения. Выявленные данные свидетельствуют о том, что психопатологические симптомы во время менопаузы могут быть вызваны психосоциальным напряжением, таким как стрессовые события жизни, а не гормональными изменениями^{1,43}. Наши данные поддерживают концепцию, которая считает текущий психосоциальный дистресс в возрасте от 41 до 50 лет тесно связанным с более выраженной психопатологией во время этого периода жизни, независимо от стадии менопаузы или предшествующей психопатологической уязвимости.

Мы признаем некоторые ограничения нашего исследования. Во-первых, размеры нашей выборки были изначально средними, а в последующем были уменьшены из-за отсева. Во-вторых, цюрихское исследование не было организовано специально для изучения изменений во время менопаузы у женщин. Следовательно, мы не можем обеспечить детальную оценку этого изменения. Кроме того, информация о психопатологических и психосоциальных факторах, которая была представлена в настоящем исследовании, опиралась на измерения сделанные в 1999 и 2008гг. Промежуток времени между интервью был огромным, а менопаузальный статус был оценен только дважды. В-третьих, мы не проводили оценки гормонального статуса.

Тем не менее, в соответствии с тремя комплексными обзорами^{1,2,60}, наши данные показывают, что психические проблемы в возрасте между 41 и 50 годами не находятся в прямой зависимости от изменений в женском организме, связанных с менопаузой. Все лонгитюдные исследования, которые выявили взаимосвязи между психопатологией и изменениями в менопаузе, использовали бинарные или дихотомизированные исходы, что является проблематичным с точки зрения как методологии⁴⁶, так и концепции⁴⁵. Как показано в нашем исследовании, дихотомизация непрерывных переменных может привести исследователя к ложным положительным или отрицательным связям.

Мы предполагаем, что взаимосвязь между психопатологией и менопаузой должна быть тщательно пересмотрена. Будущие исследования должны учитывать не только имеющиеся в анамнезе случаи психических расстройств и наличие текущих стрессоров, но и такие личностные черты как нейротизм, потому что эти

черты, скорее всего, влияют на риск вновь возникающих психопатологических симптомов в возрасте менопаузальных изменений.

Библиография

1. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371:760-70.
2. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden MA et al. Menopause. *Nature Rev Dis Prim* 2015;15:004.
3. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause*, 2010;17:823-7.
4. Riecher-Rossler A, de Geyster C. The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health. *Swiss Med Wkly* 2007;137:565-72.
5. 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 Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-20.
6. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002;55:1975-88.
7. Mishra GD, Brown WJ, Dobson AJ. Physical and mental health: changes during menopause transition. *Qual Life Res* 2003;12:405-12.
8. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:223-32.
9. Dennerstein L., Leher P, Burger H et al. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:685-91.
10. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L et al. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007;10:448-65.
11. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007;103:267-72.
12. Freeman EW, Sammel MD, Liu L et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62-70.
13. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-90.
14. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011;41:1879-88.
15. Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. Associations of hormone and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-82.
16. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB et al. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Women's Health* 2007;16:667-77.
17. Viviani-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: is there a link? *Maturitas* 2014; 79:142-6.
18. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:598-607.
19. Weissman MM. Depression and gender: implications for primary care. *J Gend Specif Med* 2000;3:53-7.
20. Barlow DH, Sauer-Zavala S, Carl JR et al. The nature, diagnosis, and treatment of neuroticism: back to the future. *Clin Psychol Sci* 2014;2:344-65.
21. Hengartner MP. The detrimental impact of maladaptive personality on public mental health: a challenge for psychiatric practice. *Front Psychiatry* 2015;6:87.
22. Lahey BB. Public health significance of neuroticism. *Am Psychol* 2009;64:321-56.
23. Aggen SH, Neale MC, Kendler KS. DSM criteria for major depression: evaluating symptom patterns using latent-trait item response models. *Psychol Med* 2005;35:475-87.
24. Hankin BL, Fraley RC, Lahey BB et al. Is depression best viewed as a continuum or discrete category? A taxometric analysis of childhood and adolescent depression in a population-based sample. *J Abnorm Psychol* 2005;114:96-110.
25. Haslam N, Holland E, Kuppens P. Categories versus dimensions in personality and psychopathology: a quantitative review of taxometric research. *Psychol Med* 2012;42:903-20.
26. Derogaris L.R. Symptom Checklist 90, R-Version Manual I: scoring, administration, and procedures for the SCL-90. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine, Clinical Psychometrics Research Unit, 1977.
27. Angst J, Döbler-Vikola A, Binder J. The Zurich study - a prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndromes. I. Problem, methodology. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1984;234:13-20.
28. Angst J, Gamma A, Neuenschwander M et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2005;14:68-76.
29. Derogaris L.R. Symptom Checklist-90-revised. In: American Psychiatric Association (ed). Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Association (ed). Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Association, 200:81-4.
30. Schmitz N, Hartkamp N, Kiuse J et al. The Symptom Check-List90-R (SCL-90-R): a German validation study. *Qual Life Res* 2000;9:185-93.
31. Fahrenberg J, Hampel R, Selg H. Ds Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI. Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1. 4., revidierte Auflage. Göttingen: Hogrefe, 1984.
32. Angst J, Clayton P. Premorbid personality of depressive, bipolar, and schizophrenic patients with special reference to suicidal issues. *Compr Psychiatry* 1986;27:511-32.
33. Hengartner MP, Ajdacic-Gross V, Wyss C et al. Relationship between personality and psychopathology in a longitudinal community study: a test of the predisposition model. *Psychol Med* 2016;46:1693-705.
34. Angst J, Paksarian D, Cui L et al. The epidemiology of common mental disorders from age 20 to 50: results from the prospective Zurich cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:24-32.
35. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988;44:1049-60.
36. Twisk JWR. Applied longitudinal data analysis for epidemiology: a practical guide. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
37. Kirk RE. Practical significance: a concept whose time has come. *Educ Psychol Meas* 1996;56:746-59.
38. Ormel J, Jeronimus BF, Kotov R et al. Neuroticism and common mental disorders: meaning and utility of a complex relationship. *Clin Psychol Rev* 2013;33:686-97.
39. Genetics of Personality Consortium, de Moor MH, van den Berg SM et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism, and the polygenic association with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 2015;72:642-50.
40. Hettema JM, Neale MC, Myers JM et al. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *Am J Psychiatry* 2006;163:857-64.
41. Tackett JL, Lahey BB, van Hulle C et al. Common genetic influences on negative emotionality and a general psychopathology factor in childhood and adolescence. *J Abnorm Psychol* 2013;122:1142-53.
42. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-44.
43. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992;14:143-55.
44. Woods NF, Mitchell ES. Patterns of depressed mood in midlife women; observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health* 1996;19:111-23.
45. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:155-79.
46. MacCallum RC, Zhang S, Preacher KJ et al. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychol Methods* 2002;7:19-40.
47. Nagengast O, Raymond J, Guilbert F et al. Analysis by categorizing or dichotomizing continuous variables is inadvisable: an example from the natural history of unruptured aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:437-40.
48. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006;25:127-41.
49. Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cut-point. *Epidemiology* 1992;3:434-40.
50. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010;40:899-909.
51. Takayanagi Y, Spira AP, Roth KB et al. Accuracy of reports of lifetime mental and physical disorders: results from the Baltimore Epidemiological Catchment Area study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:273-80.

52. Andrews G, Poulton R, Scoog I. Lifetime risk of depression: restricted to a minority or waiting for most? *Br J Psychiatry* 2005;187:495-6.
53. Lewinsohn PM, Seeley JR, Roberts RE et al. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults. *Psychol Aging* 1997;12: 277-87.
54. Georgakis MK, Thomopoulos TP, Diamantaras AA et al. Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:139-49.
55. Hengartner MP. Estrogen-based therapies and depression in women who naturally enter the menopause before population average: a comment on Georgakis et al 2016. *JAMA Psychiatry* (in press).
56. Cohen J. The earth is round ($p < .05$). *Am Psychol* 1994;49:997-1003.
57. Hengartner MP, Van der Linden D, Bohleber L et al. Big Five personality traits and the General Factor of Personality as moderators of stress and coping reactions following an emergency alarm on a Swiss university campus. *Stress Health* (in press).
58. Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:631-6.
59. Mroczek DK, Almeida DM. The effect of daily stress, personality, and age on daily negative affect. *J Pers* 2004;72:355-78.
60. Judd FK, Hickey M, Bryant C. Depression and midlife: are we over-pathologising the menopause? *J Affect Disord* 2012;136:199-211.