

Salute e benessere in ottica di medicina di genere: stato dell'arte

Disturbi mentali e problematiche di genere

Una prospettiva sui disturbi mentali gravi

Bergamo, 12 Ottobre 2024

Dr. Daniele Carretta

Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze

ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Disturbi mentali gravi: una condizione funzionale

Condizione funzionale che identifica i disturbi mentali che compromettono più gravemente il funzionamento individuale e che interessano a lungo la vita di ne è colpito.

Ne esistono diverse definizioni.

Generalmente ricondotti a questa categoria:

- Schizofrenia e altre psicosi croniche
- Disturbo bipolare
- Disturbo depressivo maggiore
- Gravi disturbi di personalità.

Esistono differenze di genere
per quanto riguarda i disturbi mentali gravi?

Il tema presenta delle ricadute nella pratica clinica?

Schizofrenia – Epidemiologia e clinica

Non ci sono differenze di prevalenza

Prevalenza tra gli uomini = 1,4 volte quella tra le donne

Esordio tra i 18 e i 25 anni per gli uomini,
tra i 25 e i 35 anni per le donne

Non ci sono differenze nell'età d'esordio

Esordio dopo i 40 anni più frequente tra le donne

Le donne in età fertile mostrano una minor prevalenza di sintomi negativi rispetto agli uomini di pari età
Dopo la menopausa le differenze si attenuano

Il carattere disabilitante della schizofrenia rende difficile l'accesso a cure appropriate per problemi somatici (inclusi gli interventi di screening, per le donne, per il cancro al seno e alla cervice uterina).

Schizofrenia - Fisiopatologia

Studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) identificano differenze tra sesso maschile e femminile a livello di numerose aree:

- Corteccia prefrontale
- Emisferi cerebellari
- Corteccia frontale
- Giro del cingolo
- Precuneo bilaterale
- Putamen sinistro

Le connessioni tra la prima e i secondi sono risultate più attive in donne affette da schizofrenia e con meno sintomi negativi rispetto ai controlli di sesso maschile

- Insula
- Area di Broca
- Ippocampo

Disturbo bipolare – Epidemiologia e clinica

- Il disturbo bipolare di tipo 1 ha uguale prevalenza tra uomini e donne
- Il disturbo bipolare di tipo 2 è più diffuso tra le donne
- In generale, l'esordio è più tardivo nelle donne
- Gli episodi maniacali sono più frequenti negli uomini; quelli depressivi nelle donne
- Le donne presentano una maggior frequenza di recidive di episodio acuto, episodi depressivi, episodi misti, manifestazioni psicotiche, decorso stagionale del disturbo e decorso a cicli rapidi
- Ai cambi di stagione gli uomini hanno più spesso episodi maniacali, le donne più spesso episodi depressivi
- Gli uomini presentano più spesso un disturbo da uso di sostanze comorbile
- Le donne presentano più spesso disturbi fisici (spt. patologie della tiroide – con un rischio di ipotiroidismo da sali di litio 5 volte maggiore che negli uomini; patologie metaboliche ed infiammatorie), disturbi della nutrizione e dell'alimentazione e disturbi d'ansia comorbili
- Tra gli affetti da disturbo bipolare, il suicidio è 20 volte più frequente che nella popolazione generale; e tra i bipolari, del 35% più frequente tra le donne rispetto agli uomini
- Le donne presentano una maggiore aderenza alle prescrizioni farmacologiche – non confermato da alcuni studi, possibile ruolo dello status di single e di malattia ad esordio più precoce della media

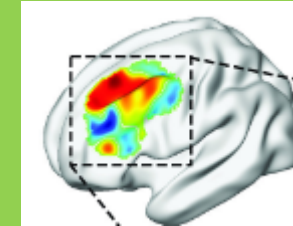
Disturbo bipolare – Disfunzioni cognitive

- Il disturbo bipolare elimina alcune differenze nelle funzioni neurocognitive fisiologicamente presenti tra uomini e donne non affetti:
 - le donne hanno performance migliori in alcuni ambiti della cognizione sociale
 - gli uomini hanno performance migliori nella memoria di lavoro spaziale
- L'impatto del disturbo bipolare sulle funzioni neurocognitive è diverso nei due sessi:
 - nelle fasi precoci del disturbo, gli uomini sono più compromessi delle donne in: apprendimento verbale, attenzione, memoria.
- Alcuni deficit neurocognitivi sono evidenti esclusivamente in uno dei due sessi:
 - gli uomini affetti da disturbo bipolare presentano, rispetto ai non affetti, una compromissione della memoria di lavoro spaziale; questo non accade per le donne.

Disturbo bipolare – Fisiopatologia

Le differenze nella clinica tra uomini e donne sembrano essere influenzate da:

- Dall'effetto degli ormoni sessuali
- Dal funzionamento della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC)



- Donne con disturbo bipolare in compenso hanno mostrato aumentati livelli di progesterone e allopregnenolone circolanti durante la fase luteinica; uno studio pilota su 51 donne affette da episodio maniacale ha mostrato un ruolo per il trattamento con medrossiprogesterone (in aggiunta alla terapia con stabilizzatori dell'umore) nel favorire la remissione della sintomatologia.
- La stimolazione della DLPFC con rTMS per depressione in disturbo bipolare presenta una maggior efficacia nelle donne rispetto agli uomini.
- Possibile ruolo di mediazione di:
 - livelli di estradiolo circolante
 - differenze riscontrate tra i due sessi nell'espressione genica in questa sede (ad es. nella neurotrasmissione serotoninergica, nella trasduzione del segnale indotta dai lipidi circolanti, nella proliferazione delle cellule gliali -indotta dalla prolattina).

Disturbi depressivi – Epidemiologia

- I disturbi depressivi hanno tra le donne un'incidenza quasi doppia rispetto agli uomini sino alla menopausa, in seguito è simile.
- La gravità è generalmente maggiore nelle donne, sia sul piano sintomatologico che del decorso clinico, con episodi più protratti e più facilmente ricorrenti.
- Le donne presentano un'età di esordio minore e una peggiore qualità di vita.
- Le donne presentano una maggior frequenza di tentativi di suicidio, mentre gli uomini una maggior frequenza di suicidi compiuti (3M: 1F).
- Le donne presentano più spesso sintomi d'ansia comorbili, mentre tra gli uomini sono più frequenti i disturbi da uso di sostanze.

Disturbi depressivi – Fisiopatologia

Similmente al disturbo bipolare, vengono chiamati in causa:

- ormoni sessuali
- differenze di genere nell'attività della corteccia cerebrale

- L'incidenza dei disturbi depressivi è simile tra donne in menopausa e uomini, con un possibile ruolo per i livelli di estradiolo circolante (interagisce con la neurotrasmissione serotoninergica).

Studi di risonanza magnetica funzionale hanno evidenziato una diversa attivazione nelle aree cerebrali sia in relazione al sesso, sia in relazione all'età di insorgenza del disturbo depressivo maggiore (MDD).

Nei pazienti con MDD esordito tra i 18 e i 29 anni
Sono state riscontrate differenze di genere nelle attività della corteccia frontale, temporale e parietale.

Nei pazienti con MDD esordito tra i 30 e i 45 anni
Sono state riscontrate differenze di genere nelle attività della corteccia cerebellare.

Nessuna di queste variazioni è risultata correlata alla gravità del disturbo depressivo maggiore

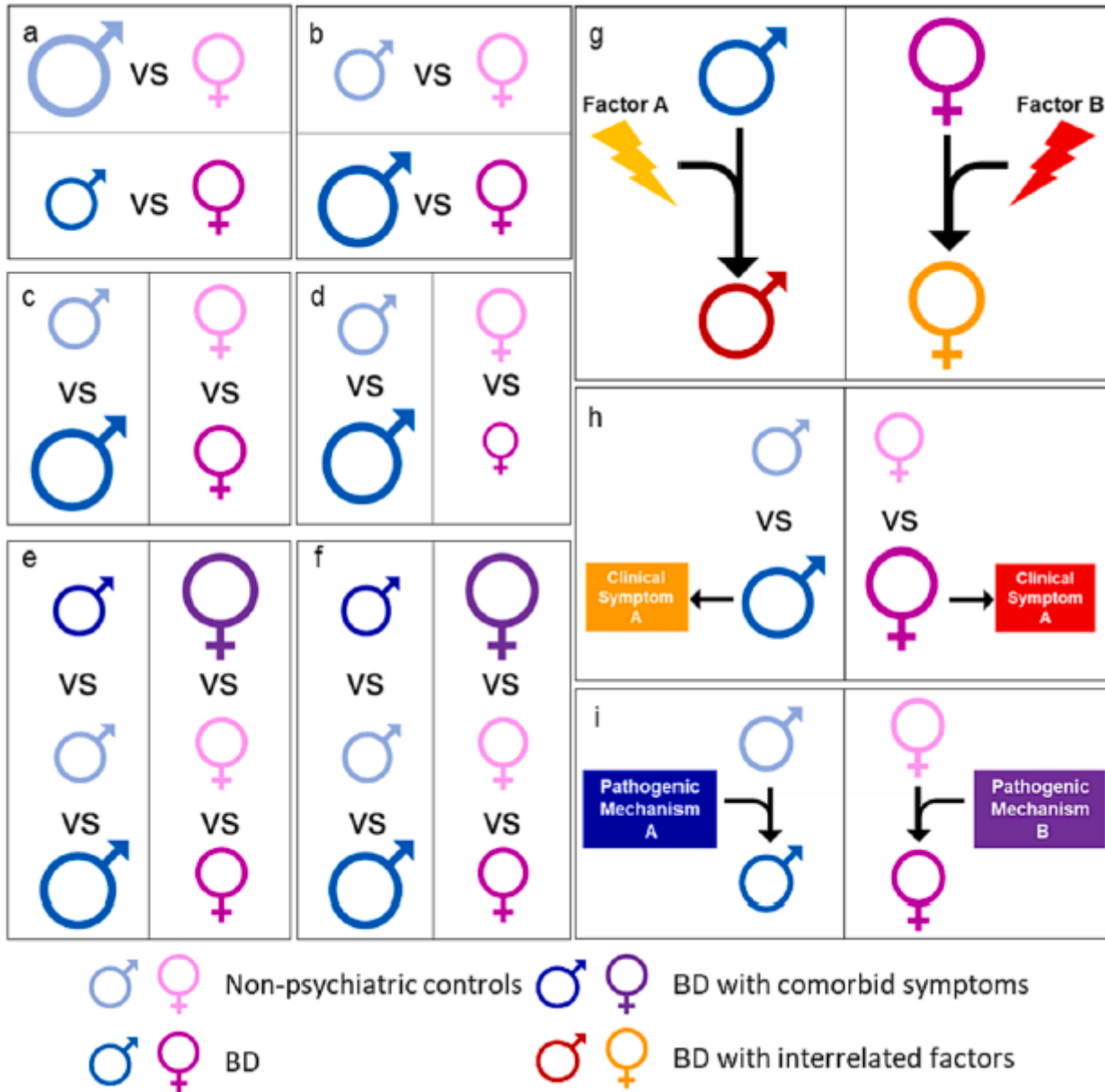


Fig. 1. Major patterns of sex differences between patients with bipolar disorder and controls within and across sex. Nine possible forms of sex differences are summarized as follows: **a** Physical sex differences that are present in non-psychiatric controls but disappear in individuals with BD. **b** Sex differences that are present in BD but are absent in non-psychiatric controls. **c** Only one sex shows alterations in biological hallmarks between patients with BD and the controls. **d** The two sexes show opposite alterations in one biological symbol between patients with BD and the controls. **e** and **f** Pre-existing sex differences in BD can be reversed when a particular comorbid symptom, such as psychotic symptoms, emerge. **g** Two interrelated factors are altered in both sexes in BD, but their sequence of occurrence is switched between the two sexes. This example is referring to the biased preferences in the occurrence and consequence of BD and psychotic features in two sexes. **h** When compared to controls, both sexes display the same molecular changes in BD, but these changes were linked to different clinical symptoms in each sex (i.e., an elevated systemic cortisol metabolism was present in BD, but the release of cortisol after mental challenges was blunted in male BD patients, while cortisol fluctuations were associated with the number of depressive episodes in female patients). **i** Both sexes display the same alteration in BD, but they were driven by different pathogenic mechanisms.

Trattamento farmacologico - farmacocinetica

Escrezione

- Minor perfusione renale, minor filtrazione glomerulare, minor secrezione tubulare, minor riassorbimento tubulare.

In generale, altezza, peso, superficie corporea e composizione del corpo rendono conto della maggior parte delle differenze correlate al sesso.

- Maggior percentuale di grasso corporeo
- Differenze nella perfusione di alcuni organi (maggior perfusione di: tessuto adiposo, cuore, fegato; minor perfusione di rene e muscolo – in percentuale della GC)

Trattamento farmacologico - antidepressivi

Sex differences in depression treatment - Sramek et al

Dialogues in Clinical Neuroscience - Vol 18 · No. 4 · 2016

to serotonergic antidepressants than males. Secondly, postmenopausal females appear to have a diminished response to antidepressants compared with younger females. All the issues reviewed in this paper are thought to play a role in producing sex-specific differences in response to antidepressant therapy, although the discrete role of any one variable is far from clear. In those situations where differences in response related to sex have been suggested, the magnitude of that difference is of questionable clinical importance. Published studies on the same class of antidepressants have produced conflicting results regarding sex effects. Conflicting results may stem from various sources, including study-related methodological differences and variance in the measurement of treatment responses.

Clearer data exists regarding sex differences in antidepressant metabolism, related to absorption, distribution, and elimination. Sex-specific variance has been identified in numerous biological functions influencing pharmacokinetic determinations, including plasma levels, production of gastric acid, gastric emptying times, lev-

els of plasma protein, enzyme activity, and drug transport and clearance rates. However, it is not clear that such differences translate into clinical practice guidelines, as our earlier example of venlafaxine indicates.

A better understanding of the interactions between these many complex systems is probably required to understand sex differences in depression prevalence and treatment response. At the present time, no specific guidelines can be offered, thus the clinician must remain vigilant to the possibility of sex effects either on the levels of exposure achieved with therapeutic dosing or on the clinical efficacy when treating depressed patients. As is true across many types of pharmacotherapy for psychiatric disorders, available guidance provides only a framework for the use of antidepressant pharmacotherapy for the practicing clinician rather than a codified set of instructions applicable to practice. □

Acknowledgments/Conflict of Interest: The authors acknowledge Andrew Kuhlman for his assistance in compiling, writing, and editing this manuscript. The authors state no conflict of interest in the creation of this manuscript.

uomini e

gici

lle donne

Trattamento farmacologico - antipsicotici

Le donne rispondono più degli uomini al trattamento antipsicotico, indipendentemente dalla condizione pre o post menopausale o dalla gravità della sintomatologia complessiva o negativa.

La mancanza di differenze relativamente alla condizione di menopausa tende a far escludere un ruolo degli ormoni estrogeni.

Il risultato sembra dipendere da una minor risposta al placebo delle donne e degli uomini con meno di 47 anni

Possibile ruolo di confondenti multipli: effetto psicosociale del trattamento con placebo nei pazienti meno giovani, peggior decorso della malattia nei pazienti con esordio giovanile, che sono più frequentemente maschi.

In ogni caso, una maggior responsività può suggerire un impiego di dosi di antipsicotico minori nelle donne rispetto agli uomini, data la loro maggior suscettibilità agli effetti indesiderati.

Conclusioni

Esistono differenze di genere
per quanto riguarda i disturbi mentali gravi?

La letteratura mostra numerose differenze
nell'epidemiologia, nella clinica e nelle basi molecolari,
anche se talora controverse e di non facile interpretazione.

Conclusioni

Il tema presenta delle ricadute nella pratica clinica?

Al momento le evidenze disponibili non hanno determinato delle regolari differenze prescrittive.

Le differenze di genere devono tuttavia stimolare l'attenzione del clinico a considerare alcuni aspetti specifici (ad es. maggior predisposizione agli effetti indesiderati, differenze nella prognosi).

Fa eccezione il tema dei trattamenti psichiatrici in gravidanza ed allattamento.

Domande?

Grazie per l'attenzione