

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE



CORSO DI SPECIALIZZAZIONE IN GERIATRIA
ANNO ACCADEMICO 2022-2023

TESI DI SPECIALITA'

DEPRESSIONE LATE-ONSET E RISCHIO DI DECLINO
COGNITIVO: STUDIO OSSERVAZIONE IN PAZIENTI
AMBULATORIALI

RELATORE:

Chiar.ma Prof.ssa Monacelli Fiammetta

CANDIDATO:
Matteo Pruzzo

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	4
CAPITOLO I	
Depressione nell'anziano	
1.1 Epidemiologia.....	5
1.2 Diagnosi di disturbo dell'umore nel paziente anziano.....	6
1.3 Scale di valutazione.....	8
1.4 Eziopatogenesi e fattori di rischio della depressione late-onset...10	
1.5 Depressione e comorbidità.....	12
1.6 Caratteristiche cliniche della depressione Late-onset e differenza con quella Early-onset	14
CAPITOLO II	
Trattamento della depressione nel paziente geriatrico.....	17
CAPITOLO III	
Depressione late-onset e rischio di declino cognitivo.....	21
CAPITOLO IV	
4.1 Materiali e metodi utilizzati.....	24
4.2 Caratteristiche della popolazione esaminata.....	24
4.3 Obiettivi.....	25
4.4 Analisi statistica	25
CAPITOLO V	
Risultati	26
CAPITOLO VI	
Discussione.....	29
5. Conclusioni.....	32
6. BIBLIOGRAFIA.....	32

INTRODUZIONE

Il disturbo depressivo e il disturbo neurocognitivo sono due condizioni psicologiche frequenti nel paziente geriatrico, e spesso coesistenti, potendo condividere anche fattori eziologici comuni. Entrambe queste condizioni sono responsabili di elevata morbilità, disabilità e ridotta sopravvivenza. La depressione late-onset, ovvero quella che compare per la prima volta nell'età anziana, si accompagna spesso a sintomi di tipo cognitivo; tuttavia, molti pazienti non sviluppano successivamente una patologia neurodegenerativa, mentre in altri casi il disturbo dell'umore può essere un sintomo prodromico di una demenza. È stato visto inoltre che la depressione-late onset che si associa a impairment cognitivo, in particolare con deficit nelle funzioni cognitive, si associa spesso a scarsa risposta alla terapia antidepressiva. La depressione late-onset è una patologia che assume aspetti svariati, e si differenzia da quella del giovane adulto in termini di eziopatogenesi, presentazione clinica e prognosi. Vi è necessità di ulteriori studi per meglio caratterizzare i pazienti con depressione late-onset anche dal punto di vista del profilo cognitivo per poter meglio affrontare meglio questa patologia.

1. DEPRESSIONE NELL'ANZIANO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

La depressione è una delle maggiori cause di disabilità nel mondo e uno dei maggiori contribuenti al peso di patologie a livello globale. Essa è anche uno dei disturbi mentali più comuni dell'età geriatrica e un fattore di rischio maggiore per disabilità e mortalità[1]. Si stima che la prevalenza della depressione nella popolazione generale in persone con un'età maggiore di 65 anni si attesti attorno al 10%, con percentuali più alte e addirittura in crescita se si considerano *setting* differenti, come gli ambulatori di medicina generale o i reparti ospedalieri [2]. La relazione tra invecchiamento e depressione non sembra avere un rapporto lineare: infatti se alcune ricerche ne documentano una maggiore prevalenza nella classe di età 65-74 anni, altre l'hanno riscontrata in quelle più avanzate, probabilmente per i differenti protocolli di indagine utilizzati unitamente alle particolari difficoltà diagnostiche che si incontrano in un soggetto, come l'anziano, nel quale età e comorbilità rappresentano importanti fattori confondenti. Inoltre per quanto riguarda la depressione cosiddetta late-life, ovvero dell'età avanzata, è stato visto che il sottotipo di quella cosiddetta late-onset (LOD) rispetto a quella early-onset (EO) (le due entità vengono distinte in base al fatto che la depressione si manifesti come primo episodio nell'età geriatrica o sia una ricorrenza, rispettivamente), sembra mostrare una traiettoria longitudinale più sfavorevole ed essere associata ad una ridotta sopravvivenza, probabilmente a causa dell'associazione con infiammazione, multi morbidità e declino cognitivo[3]. Fattori associati con la depressione late-on set includono il sesso femminile, comorbilità somatiche croniche, il deterioramento cognitivo, la compromissione funzionale, assenza di contatti sociali stretti, eventi di vita stressanti, tratto di personalità e storia di depressione[4]

La prevalenza della depressione late onset varia nelle diverse regioni mondiali, anche se le stime della sua prevalenza nell'età geriatrica variano in base agli studi. Recenti evidenze epidemiologiche hanno mostrato che la prevalenza media attesa per LLD è del 31.8%, ed essa era superiore nei paesi in via di sviluppo rispetto ai paesi sviluppati. L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) ha fatto una stima globale del disturbo

depressivo tra gli anziani che varia tra il 10 e il 20% [5]. Anziani con sintomi depressivi rappresentano il 19.47% nei paesi occidentali [6].

Per quanto riguarda l'Italia la prevalenza di disturbi depressivi è stata stimata sopra il 12% nella popolazione anziana [7]. Inoltre, la prevalenza dei sintomi depressivi nell'età anziana varia a seconda dei diversi setting, aumentando notevolmente nei soggetti ospedalizzati ed è di circa il 30% fra gli anziani istituzionalizzati.

1.2 DIAGNOSI DI DISTURBO DELL'UMORE NELL'ANZIANO

Nonostante l'alta prevalenza di cui si è parlato e l'alto tasso di disabilità e mortalità che causa, il disturbo depressivo nel soggetto anziano fatica spesso ad essere riconosciuto ed infatti risulta sotto-diagnosticato e addirittura non diagnosticato in circa il 50% dei casi[8]. Le ragioni di questo vanno ricercate in varie cause. La classificazione nosografica attualmente più diffusa e utilizzata per la diagnosi di depressione è quella del DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali) elaborato dall'American Psychiatric Association (APA), che ha subito recentemente una revisione dei criteri diagnostici dal DSM IV-TR al DSM-5. Esso si basa su di un approccio categoriale che rende pratica la comunicazione tra gli operatori e gli studi epidemiologici in quanto fa riferimento a categorie diagnostiche ben definite, ciascuna con eziologia, un corredo sintomatologico, un decorso clinico e una sua terapia. Appare chiaro però che, in particolare nell'età geriatrica, spesso si osservano quadri clinici complessi che sono difficilmente inquadrabili in una categoria ben definita oppure che possono non soddisfare i criteri del DSM per la diagnosi di depressione maggiore ma piuttosto configurare un quadro di depressione "sub-sindromica" o "sottosoglia"; inoltre nell'anziano spesso i sintomi con cui la malattia si manifesta sono differenti da quelli tipici del giovane adulto ed è frequente la compresenza di condizioni personali come comorbilità somatica, poli-farmacoterapia, condizioni ambientali e sociali che possono contribuire allo stato depressivo e che allo stesso tempo ne rendono più complessa la diagnosi[9]. È stato infatti evidenziato anche da una recente review che a fronte di una minore percentuale di diagnosi di disturbo depressivo maggiore nell'anziano rispetto al giovane adulto, vi è un ulteriore 10-15% di anziani che manifestano sintomi depressivi

significativi[10]; molti di questi quadri possono essere categorizzati come depressione “sottosoglia” che viene definita nel DSM-5 come umore depresso con almeno un sintomo di disturbo depressivo maggiore e la presenza di “disagio o deficit clinicamente significativo della durata di almeno due settimane”. In diversi studi presenti in letteratura sono stati evidenziati tassi di conversione del disturbo depressivo sottosoglia a depressione maggiore che vanno da un 10 al 20% in un periodo di follow-up di 12 mesi; inoltre è stato visto anche per la depressione sottosoglia, così come la depressione maggiore un impatto negativo su diversi outcomes nell’anziano come un aumento del rischio di deterioramento cognitivo e demenza e un aumento significativo della morbidità e della mortalità[11].

Rifacendosi sempre alle entità cliniche elencate all’interno del DSM-5 si possono distinguere il disturbo depressivo maggiore (con o senza manifestazioni psicotiche), ed il disturbo depressivo persistente (distimia). Per la diagnosi di “disturbo depressivo maggiore” sono necessari i seguenti criteri: presenza, da almeno due settimane, di uno o entrambi i sintomi cardine – umore depresso e mancanza di interesse o piacere – e di almeno altri quattro disturbi “ancillari”: significativa perdita o aumento di peso o disturbi alimentari; alterazioni del sonno; agitazione o rallentamento psicomotorio; faticabilità o mancanza di energia; sentimenti autosvalutativi o sensi di colpa; scarsa concentrazione; pensieri ricorrenti di morte o idee di suicidio - in assenza di episodi maniacali. Un sintomo per essere considerato per la diagnosi deve essere di nuova comparsa o nettamente peggiorato rispetto allo stato premorboso del soggetto. Inoltre, il quadro clinico deve essere di entità tale da compromettere significativamente lo stato funzionale del soggetto. Da una prospettiva longitudinale, inoltre, e quindi analizzando la storia del paziente, si distinguerà un “episodio depressivo” da un “disturbo depressivo”. Per disturbo depressivo minore secondo il DSM-4, o “episodio depressivo con sintomi insufficienti” come definito dal DSM-5, invece dovrebbero essere presenti almeno due sintomi, compreso l’umore depresso, per almeno due settimane. In base al numero dei sintomi, la gravità di essi e al grado di compromissione dello stato funzionale il DSM-5 distingue depressione lieve, moderata o severa.

Il disturbo distimico consiste in umore depresso costante quasi ogni giorno per almeno due anni, con intervalli di benessere non più lunghi di due mesi. A questo si associano due o più dei seguenti sintomi: bassa autostima, astenia, alterazioni del sonno e/o

dell'appetito, sentimenti di disperazione, difficoltà di concentrazione o nel prendere decisioni[12].

Relativamente ai pazienti geriatrici, inoltre, si segnalano due modificazioni apportate nel DSM-5, ovvero l'eliminazione dell'appendice della depressione minore e l'eliminazione del "lutto" quale criterio di esclusione per la depressione maggiore.

Tornando alle difficoltà nell'individuare i sintomi e fare diagnosi di depressione nell'anziano si possono riconoscere inoltre le seguenti cause: la sintomatologia depressiva nel paziente anziano è spesso caratterizzata dalla prevalenza di sintomi somatici quali astenia, anoressia, insonnia, dolore, stipsi, ecc..) e d'ipocondria, piuttosto che da quelli della sfera psico-affettiva; difficile diagnosi differenziale tra sintomi fisici ed effetti collaterali di terapie farmacologiche; variazioni del pattern del sonno che simulano quelle dovute alla depressione; tendenza degli anziani a dissimulare i problemi di natura psicologica dando più importanza a quelli somatici, e quindi difficoltà ad individuare la depressione tra le tante patologie di cui l'anziano è affetto e che possono associarsi o determinare esse stesse i disturbi dell'umore. Anche il criterio diagnostico della compromissione del funzionamento, fondamentale per la diagnosi di disturbo depressivo secondo i criteri del DSM come visto, spesso può essere poco considerato nell'anziano che ha terminato la propria attività lavorativa e ridotto le interazioni sociali, e contribuire quindi al mancato riconoscimento di forme depressive che meritano trattamento.

Un altro fattore che rende spesso difficile la diagnosi di depressione nell'anziano è la presenza di deficit delle funzioni cognitive, che sono spesso associati al disturbo depressivo nell'anziano; a causa del deficit cognitivo e del disturbo mnesico l'anziano può sottostimare i sintomi depressivi, e per questo può essere necessario intervistare anche un caregiver come aiuto alla diagnosi [13].

1.3 SCALE DI VALUTAZIONE

Vi sono alcuni strumenti di screening che aiutano nell'individuazione dei disturbi dell'umore nell'anziano e per monitorare l'efficacia del trattamento; essi sono la Geriatric Depression Scale (GDS); la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D); la *Cornel Scale for depression in dementia* (CDS); il Patient Health Questionnaire 2 (PHQ-2); la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) e la Beck Depression Inventory Scale (BDIS)[14]. Questi strumenti hanno diversa sensibilità e specificità, oltre che

accuratezza in base ai diversi setting e in pazienti con diversi gradi di impairment cognitivo; la GDS è stata validata in soggetti molto anziani (>80 anni) e anche con deficit cognitivo. Essa è costituita da 30 items che escludono la rilevazione dei sintomi somatici psicotici. Le risposte sono di tipo binario (SI/NO) ed è stata validata anche una short form a 15 items. Il punteggio può variare da zero (non depresso) a 30 (massima gravità della depressione) con un cut-off di 11. Il punteggio che va da zero a 10 indica assenza di depressione, quello che va da 11 a 16 è suggestivo di depressione lieve-moderata, mentre punteggi che vanno da 17 in su indicano una depressione grave. la Geriatric Depression Scale (GDS) è forse quella che si adatta meglio al contesto gerontologico in quanto evoca preoccupazioni cognitive e si basa su una modalità di risposta dicotomizzata. Inoltre, questo questionario è incentrato sui sentimenti delle ultime settimane, consentendo di misurare i cambiamenti recenti rispetto al comportamento precedente ed evitando la confusione con una percezione generale del processo di invecchiamento[15].

La CES-D di Radloff è permette di valutare la presenza e la gravità della depressione. Consiste di un questionario di 20 domande che origina da una revisione degli strumenti esistenti. Sebbene sviluppata per studi di popolazione, si è dimostrata di particolare utilità nella valutazione dei sintomi depressivi dei soggetti anziani. È in grado di identificare la depressione clinica e di differenziare i soggetti depressi da quelli che richiedono supporto per problemi emozionali. Come strumento di screening è stata valutata in soggetti non ricoverati e tra pazienti gravemente depressi. Esiste una versione breve a 10 domande che presenta una buona correlazione e una buona fedeltà alla versione originale⁶. Ogni domanda prevede quattro possibili risposte: “raramente o mai”; “per un po’ o poco”; “occasionalmente o moderatamente”; “la maggior parte dei giorni o tutti i giorni” [16].

1.4 EZIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO DELLA DEPRESSIONE LATE-ONSET

L'eziologia dei disturbi affettivi nell'età senile è multifattoriale e complessa e differisce da quella early onset, coinvolgendo meccanismi non solo di tipo biologico (genetici, neurotrasmettitoriali, endocrini), ma anche sociali ambientali e psicologici. Dal punto di vista dei meccanismi biologici sono state avanzate diverse ipotesi; intanto le caratteristiche genetiche che hanno un ruolo importante nella depressione, sembrano avere meno peso nella forma late-onset rispetto a quella early onset[17]. Un altro fattore biologico giudicato importante nello sviluppo di depressione è quello dei ridotti livelli di attività noradrenergica e serotoninergica in particolare nell'anziano dove abbiamo un'aumentata attività della monoamino ossidasi (MAO), enzima chiave nel metabolismo di tali neurotrasmettitori; bassi livelli di trasportatori della serotonina sono stati trovati nelle regioni frontali, parietali e corticali di pazienti con LLD e sintomi depressivi. Inoltre, anche una disfunzione del sistema dopaminergico; La disfunzione del sistema dopaminergico provoca alterazioni nei sistemi cognitivi, di valenza positiva e sensomotorio, con conseguenti sintomi depressivi. Bassi potenziali di legame del trasportatore della dopamina sono stati riscontrati anche nel nucleo accumbens e nel putamen dei pazienti con LLD rispetto ai controlli sani. Pertanto, si suggerisce che il sintomo di anedonia riscontrato nella LLD sia associato a una ridotta neurotrasmissione della dopamina nel sistema di ricompensa. Un altro meccanismo eziopatogenetico che è stato messo in luce è quella della infiammazione; infatti in soggetti depressi sono stati riscontrati elevati valori di citochine pro-infiammatorie quali IL-1 β , IL-6, and IL-8, rispetto ai pazienti non depressi; le citochine infiammatorie possono partecipare alla patogenesi della depressione attraverso multipli meccanismi, tra i quali la disregolazione del sistema glutamatergico, la riduzione dei livelli di serotonina e danneggiando l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Inoltre, IL-6 non solo riduce i livelli di serotonina ma danneggia anche la plasticità dei nervi sinaptici, che di conseguenza si traduce in un deterioramento cognitivo nella LLD. Inoltre, in pazienti con depressione late-onset è stata dimostrata una correlazione tra i livelli di proteina c-reattiva e l'anedonia, due importanti sintomi depressivi. Inoltre, fattori neurotrofici come il Brain-derived neurotrophic factors (BDNF), un fattore protettivo contro i danni alla plasticità sinaptica causati dallo stress, che sono significativamente inferiori nei pazienti con LLD rispetto

agli individui sani. Dal punto di vista endocrino-metabolico uno dei fattori principali sembra essere l'ipercortisolemia legata all'invecchiamento, conseguente ad una iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che è in grado di causare modificazioni funzionali e strutturali nell'ippocampo ed un aumento dell'attività elettrica dell'amigdala, condizioni che sono state associate all'insorgenza di disturbi depressivi. Pazienti più anziani con depressione hanno mostrato un maggiore grado di disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene rispetto ai controlli più giovani. Anche modificazioni morfologiche età relate di specifiche strutture cerebrali sono state associate alla comparsa di disturbi depressivi nell'anziano; è stato osservato nei soggetti anziani depressi rispetto a quelli non depressi una più marcata atrofia sia nella sostanza bianca che nella sostanza grigia dei lobi frontali e dei lobi temporali (ippocampo, amigdala), andando quindi a coinvolgere il sistema limbico. Inoltre l'invecchiamento cerebrale stesso rappresenterebbe un fattore di rischio: è stato osservato che nel cervello del soggetto depresso di qualunque età e in quello dell'anziano non depresso esistono alterazioni simili, ovvero la ridotta latenza del sonno REM, la già citata iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la ridotta concentrazione cerebrale di neurotrasmettitori monoaminergici e la riduzione dei siti di legame della serotonina nonché dei siti di legame dei recettori beta-adrenergici nella corteccia frontale, e queste osservazioni hanno suggerito che l'invecchiamento in sé possa predisporre alla depressione.

A queste basi neurobiologiche nella genesi dei disturbi depressivi nell'anziano si vanno ad associare le componenti psicologiche e socio-ambientali di condizioni tipiche del soggetto anziano che possono essere vissute in maniera stressante come il pensionamento, la riduzione delle risorse finanziarie, la vedovanza, l'isolamento sociale, oltre all'insorgenza di patologie somatiche dolorose o disabilitanti, la poli terapia farmacologica, la limitazione delle autonomie funzionali, tutte condizioni che possono favorire l'insorgenza dello stato depressivo. In particolare, anche in base a questi aspetti si può delineare una differente eziologia tra la depressione early onset dove hanno maggiore peso disturbi della personalità, storia familiare di malattia psichiatrica e una relazione disfunzionale con la madre nel passato e quella late-onset dove hanno un ruolo maggiore le patologie e le condizioni acquisite[18]. È stato dimostrato che il support sociale è un fattore predittivo molto forte dei sintomi depressivi ad insorgenza tardiva.

Vi sono poi farmaci di uso comune nella popolazione anziana che possono favorire l'insorgenza di sintomi depressivi o peggiorare una patologia depressiva, e tra questi i principali sono rappresentati da: metildopa ed altri antiparkinsoniani, benzodiazepine, reserpina, betabloccanti, cimetidina, clonidina, idralazina, corticosteroidi, estrogeni, progesterone, tamoxifene, vinblastina e vincristina. Per questo nell'ambito della valutazione multidimensionale del paziente anziano depresso andrebbe sempre effettuata un'attenta revisione della terapia e, se possibile, la sospensione delle suddette terapie [19].

1.5 DEPRESSIONE E COMORBILITA'

Come già detto nell'anziano spesso la depressione si va a sommare ad altre malattie, e infatti i pazienti con LOD hanno un maggiore carico di comorbilità[20]. Le patologie che più spesso si associano alla depressione nell'anziano sono le cerebro-vasculopatie, la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, il cancro, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, osteoporosi, l'ansia, demenza; anche il dolore cronico e la disabilità determinata dalle patologie croniche possono essere alla base della sintomatologia depressiva; tra depressione e comorbilità nell'anziano vi è dunque un rapporto causale di tipo bidirezionale. A questo proposito la maggiore prevalenza nelle donne di patologie croniche a bassa mortalità ma ad alto potenziale invalidante e la maggiore sopravvivenza in condizioni di disabilità spiegherebbero in parte il fatto che anche in età avanzata è il sesso femminile ad essere più colpito da depressione.

Quello tra la depressione nell'anziano e i fattori di rischio cardiovascolari è un rapporto che è stato già chiarito, fino ad arrivare all'entità clinica della depressione vascolare. La depressione late-onset è infatti associata a disfunzione endoteliale e maggiore presenza di aterosclerosi, che a sua volta è associato ad un maggior carico lesionale da iperintensità della sostanza bianca e a microangiopatia dei gangli della base[21]. In questo senso è tipica la depressione post-stroke, la cui gravità non è sempre correlabile all'entità dei deficit neurologici residui. In presenza di cerebro vasculopatia sottocorticale diffusa, i sintomi depressivi sono caratterizzati da rallentamento psico-motorio, apatia e alterazione delle funzioni esecutive, ad indicare un danno del sistema fronto-striatale e delle sue connessioni con il sistema limbico e l'ippocampo, mentre le forme di depressione

associate a lesioni in specifiche aree corticali o sottocorticali definibili come strategiche si accompagnano a deficit sensitivi e motori in rapporto al tipo di danno subito[22].

Un'altra forte associazione è quella della depressione nell'anziano con le malattie cardiovascolari; molti studi hanno dimostrato nell'anziano un'elevata associazione fra depressione e coronaropatia, infarto del miocardio, scompenso cardiaco[23].

In particolare, lo scompenso cardiaco è stato dimostrato essere un fattore di rischio indipendente per depressione e nei pazienti con scompenso cardiaco la prevalenza di depressione è molto elevata[24]. I meccanismi che correlano la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco con la depressione sono molteplici e si possono dividere in fisiopatologici e comportamentali; le cause sono da identificare nell'impatto negativo che queste patologie hanno sulla qualità di vita del paziente anziano e le limitazioni funzionali, oltre che i frequenti controlli clinico, la poli-farmacoterapia e la paura di andare incontro ad eventi avversi e morte. Inoltre è da tenere conto che l'anziano cardiopatico con depressione va incontro a una prognosi peggiore, e la causa di ciò risiede in fattori fisiopatologici (alterata funzionalità del sistema autonomico che può dar luogo ad aritmie e disturbi di conduzione, minore capacità di adeguare il ritmo cardiaco ad esigenze funzionali; aumentata aggregabilità piastrinica nonché disfunzione endoteliale che aumentano il rischio trombotico; uno stato pro infiammatorio e alterazioni neuroendocrine con iperstimolazione del sistema nervoso simpatico) e fattori comportamentali (cattivo controllo alimentare, inattività fisica, scarsa aderenza ai regimi terapeutici, eventuale ricorso a fumo e alcool).

Un'altra associazione della depressione ad insorgenza nell'età anziana che è stata studiata è quella con il fenotipo della fragilità come sindrome clinica caratterizzata da un aumento della vulnerabilità organica e della perdita di resistenza agli agenti stressanti a causa di una ridotta riserva in diversi sistemi fisiologici. La depressione late-onset e la fragilità sono associate ad out-come negativi, ed entrambe predispongono ad una peggiore qualità di vita, a un maggiore carico di patologie, a maggiore declino cognitivo e tassi più alti di disabilità. La presenza di disturbi depressivi nell'anziano è stata fortemente associata a fragilità incidente, e un rischio di sviluppare fragilità da 2 a 4 volte più elevato è stato dimostrato in soggetti anziani depressi rispetto a quelli non depressi[25].

Questo può essere in parte spiegato con il fatto che l'anziano depresso tende a diventare maggiormente sedentario e all'isolamento sociale, con il risultato di sviluppare più facilmente sintomi fisici di fragilità come debolezza, ridotta velocità del passo e affaticamento. Per queste ragioni nella valutazione dell'anziano depresso va sempre eseguito uno screening per fragilità e se presente trattata per ridurre l'effetto sinergico negativo che questa ha con la patologia depressiva.

1.6 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA DEPRESSIONE LATE-ONSET E DIFFERENZE CON QUELLA EARLY-ONSET

Da un punto di vista clinica la depressione late-onset dell'anziano differisce da quella del giovane adulto per diversi aspetti, in parte già accennati. Innanzitutto, la depressione senile si presenta, nella maggior parte dei casi, in comorbidità, rendendone "atipica" la presentazione clinica. L'umore depresso, la perdita di piacere o interesse e i sentimenti di colpa che sono sintomi chiave della depressione, nell'anziano risultano meno evidenti rispetto alla sintomatologia somatica o cognitiva che costituiscono spesso il "core" della sintomatologia depressiva nell'anziano. Allo stesso tempo alcuni sintomi come appunto la perdita di interessi, l'anergia e l'insonnia vengono spesso sottovalutati nell'anziano perché ritenuti come un corredo "fisiologico" dell'invecchiamento. Diversi studi mostrano come somatizzazione, ansietà, ipocondria e ideazione suicidaria siano aspetti tipici della depressione dell'anziano. Frequentemente ci si imbatte in nell'anziano in una sintomatologia che rimanda più a disturbi somatici e ad una patologia organica, occultando la sfera affettiva (depressione mascherata). I sintomi psicosomatici più comuni sono rappresentati da astenia, dolori migranti osteoarticolari, palpitazioni, tachicardia, cefalee, dolori addominali, senso di testa vuota e confusa, dispnea, senso di soffocamento, lombalgia, disturbi gastro-intestinali. L'ansia è un sintomo comune in corso di depressione anche nel giovane adulto; negli anziani però i sintomi ansiosi si presentano in comorbidità con la depressione in circa il 60-90% dei casi e si correlano ad una maggiore gravità dei sintomi. Spesso anche il cosiddetto disturbo d'ansia generalizzato, classificato tra i disturbi d'ansia nel DSM, risponde al trattamento con antidepressivi; esso è di comune riscontro nell'anziano ed è caratterizzato da ansia e

preoccupazione eccessive riguardo lo svolgimento delle attività quotidiane usuali che il soggetto percepisce come troppo difficili da gestire e vive con disagio, oppure riguardo lo stato di salute dei familiari, problemi finanziari, il timore che possa accadere qualcosa di spiacevole, provocando nel soggetto uno stato di nervosismo, irrequietezza, irritabilità, insonnia e tensione. L'attivazione conseguente allo stimolo appare spesso eccessiva e causa diminuzione delle prestazioni, difficoltà di concentrazione, agitazione, affaticamento. In altri casi come abbiamo detto prevalgono sintomi cognitivi, che sono un altro sintomo cardine della depressione late-onset, andando a configurare il quadro che viene classicamente definito come "pseudodemenza" o sindrome depressiva con demenza reversibile (DrdS)[26];

Nell'anziano scarsa concentrazione e deficit memoria possono inoltre essere scambiate per invecchiamento fisiologico o decadimento cognitivo, quando invece possono sottendere condizione depressiva. Nell'anziano, un sintomo piuttosto frequente in corso di depressione è il deficit di attenzione, che viene percepito e descritto dal paziente come disturbo di memoria ma che si risolve alla remissione del quadro psichiatrico. Le prestazioni dei pazienti anziani depressi alle prove testistiche riflettono il rallentamento psicomotorio, che viene manifestato principalmente come prestazioni patologiche alle prove di attenzione e di memoria. Inoltre, nei soggetti anziani depressi è presente il fenomeno dello slow-start, ovvero essi raggiungono la loro migliore performance dopo un determinato tempo di latenza, mentre al contrario i pazienti dementi utilizzano al meglio la loro concentrazione e motivazione nelle prime fasi dell'assessment per poi peggiorare in quelle successive. La diagnosi differenziale tra esordio di una demenza e pseudodemenza depressiva può comunque essere molto difficile, anche perché nella fase preclinica della demenza i pazienti presentano spesso sintomi depressivi concomitanti a disturbi cognitivi lievi, prevalentemente di tipo mnesico. Per la diagnosi differenziale sono necessarie valutazioni seriate nel tempo dei deficit cognitivi e dei sintomi depressivi ed un'attenta anamnesi neuropsicologica. È necessario inoltre impostare una terapia adeguata con antidepressivi e valutare, qualora il quadro vada incontro a remissione, l'eventuale risoluzione dei deficit cognitivi. Inoltre, è stato dimostrato che il deterioramento cognitivo reversibile nella depressione da moderata a grave in tarda età sembra essere un forte predittore di demenza[27].

Altri due sottotipi di depressione ad insorgenza tardiva che sono stati messi in luce dalla letteratura sono la “Sindrome depressiva-disesecutiva geriatrica” (GDDS) e la “sindrome depressiva vascolare” (VDS); la prima è stata concettualizzata come una forma depressiva con prominente disfunzione delle aree fronto-striatali coinvolte appunto nelle funzioni esecutive, e presenta impairment cognitivo significativo con disfunzioni esecutive, rallentamento psicomotorio e apatia, limitata sintomatologia neurovegetativa e meno agitazione e sentimenti di colpa, ridotto insight di malattia, insieme a presenza di tratti psicotici; questa patologia è gravata inoltre da scarsa risposta ai trattamenti depressivi, scarsa remissione ed alto tasso di recidive; inoltre le disfunzioni esecutive e la velocità di elaborazione ridotta persistono anche dopo la remissione della sintomatologia depressiva. La VDS è un sottotipo di LLD patogenesi diversa che si può evidenziare quando è possibile identificare un collegamento tra un episodio depressivo ed un evento cerebrovascolare o un ictus; essa è supportata dall’osservazione che, al contrario della depressione ad insorgenza precoce, la late-life depression è spesso associata a comorbidità di tipo cerebrovascolare e da danni microvascolari, come già sottolineato in precedenza, come dimostrato anche da studi di neuroimaging[28]. Dal punto di vista clinica la depressione vascolare tende ad avere un’età di insorgenza più tardiva rispetto alle altre e tende a presentarci con rallentamento psicomotorio, mancanza di iniziativa ed apatia, a non avere una storia familiare di depressione e ad essere associata con storia di ipertensione; di comune riscontro è anche in questa forma un impairment cognitivo, in particolare caratterizzato da deficit nelle funzioni esecutive (in particolare la flessibilità cognitiva e l’inibizione) e velocità di elaborazione ridotta. In generale pazienti con depressione vascolare hanno maggiore impairment cognitivo e disabilità di pazienti della stessa età con depressione di tipo non vascolare[29].

2. TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE NEL PAZIENTE GERIATRICO

Gli studi presenti in letteratura ci dicono che la depressione dell'anziano spesso non viene adeguatamente trattata, con una buona parte di pazienti che non riceve nessun trattamento, che ricevono dosaggi troppo bassi o che vengono trattati per un periodo di tempo troppo breve. Senza trattamento la prognosi dei pazienti anziani depressi è scarsa. Inoltre, studi osservazionali con pazienti di mezza età hanno trovato poca differenza in termini di tassi di remissione, ma i tassi di ricadute sembrano essere più alti tra gli anziani depressi. In generale gli studi di letteratura hanno dimostrato che i farmaci antidepressivi sono superiori al placebo nel trattamento della depressione; tuttavia nel soggetto anziano con depressione "late-life" sembra esserci anche una maggiore resistenza al trattamento, in quanto circa la metà dei pazienti grandi anziani non risponde adeguatamente al trattamento con antidepressivi[30]. Infatti, alcune meta-analisi hanno trovato che con l'aumentare dell'età il trattamento con antidepressivi potrebbe diventare meno efficace, e benché vi sia un beneficio anche negli anziani gli effetti diventano più modesti. Le ragioni per cui gli antidepressivi sembrerebbero meno efficaci nell'età avanzata non sono chiare, ma la bassa risposta nell'età avanzata è stata associata a un carico di disturbi somatici maggiore come malattie cardiovascolari rispetto ai controlli più giovani, alla presenza di alterazioni ischemiche del cervello manifestate come iperintensità della sostanza bianca alla risonanza magnetica, a una maggiore cronicità del disturbo depressivo; inoltre sembrerebbe giocare un ruolo anche la prescrizione di dosaggi sub-ottimali di antidepressivi in questa fascia d'età. Un'altra possibile spiegazione che è stata avanzata è che nei pazienti anziani con depressione vi sia un prolungamento del tempo di latenza alla risposta al trattamento rispetto ai pazienti più giovani.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico esso è comunque indicato, in particolare per gli episodi di depressione maggiore. Le classi di antidepressivi più importanti sono gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), gli inibitori del reuptake di serotonina-norepinefrina, gli antidepressivi triciclici. Gli SSRIs sono la classe di antidepressivi più prescritta e sono raccomandati come prima linea di trattamento nella depressione dell'anziano; essi hanno sostituito i triciclici come prima linea di trattamento in quanto sono ugualmente efficaci, hanno meno effetti avversi di tipo cardiaco, sono

meglio tollerati, hanno minore carico anticolinergico; gli SSRI hanno anche maggiori interazioni con gli altri farmaci, e questo è un fattore da considerazione nell'anziano con polifarmacoterapia, e possono essere associati a cadute e osteoporosi. Recenti evidenze hanno dimostrato che sertraline, paroxetine e duloxetine sono superiori al placebo nel trattamento della depressione late-life; vi sono preoccupazioni riguardo all'alto carico anticolinergico della paroxetina; tuttavia, gli studi non hanno mostrato un aumento della mortalità, del rischio di demenza legato al suo uso nella popolazione anziana. Per quanto riguarda le nuove terapie, la Vortioxetina, un antidepressivo ad azione multi-modale, ha dimostrato efficacia nel trattamento della depressione late-onset. Per quanto riguarda la depressione resistente al trattamento sono state studiate le strategie di terapia aggiuntiva che vengono adottate nella pratica clinica, spesso con uso di farmaci antipsicotici, e tra questi l'uso di Aripiprazolo ha dimostrato di essere efficace e sicuro. Recenti trial hanno anche investigato l'uso della supplementazione con complessi vitaminici del gruppo B come aggiunta alla terapia antidepressiva con Citalopram nel trattamento della depressione geriatrica, in considerazione del potenziale effetto di queste vitamine nel ridurre i livelli plasmatici di omocisteina associati alla depressione; questi studi hanno dimostrato un tasso minore di recidive nel gruppo a cui veniva somministrato Citalopram con aggiunta di vitamine del gruppo B, e suggeriscono quindi che questa strategia possa essere presa in considerazione nel trattamento della depressione late-onset.

Quello che dovrebbe essere tempo di mantenimento della terapia farmacologica dopo la remissione di un episodio depressivo è un tema ancora dibattuto, e in base ai dati finora disponibili non è possibile definire delle raccomandazioni certe: tuttavia è raccomandato mantenere la terapia antidepressiva almeno per un anno dopo che si è ottenuta la remissione in pazienti anziani che hanno avuto un singolo episodio di depressione maggiore, mentre per più tempo se il paziente ha avuto due o più episodi; inoltre la decisione di sospendere o meno il trattamento va comunque sempre tarata sul singolo paziente e su eventuali fattori di rischio per ricadute.

Per quanto concerne le modalità di sospensione della terapia antidepressiva invece è raccomandato una graduale riduzione per un periodo di almeno quattro settimane, in particolare per alcuni farmaci con Paroxetina e Venlafaxina a causa della loro breve emivita.

Per quanto concerne la terapia non farmacologica, la psicoterapia depressione-specifica, come la terapia di problem solving, la terapia cognitivo-comportamentale e la psicoterapia interpersonale, dev'essere presa in considerazione come trattamento iniziale di scelta nel paziente con depressione lieve in quanto ha dimostrato una certa efficacia; tra queste la terapia cognitivo-comportamentale è l'intervento psicoterapeutico più studiato. Infine, la terapia elettroconvulsiva è efficace nei pazienti con depressione maggiore, con un'efficacia che varia dal 60 al 80%, e va presa in considerazione in pazienti con forme di depressione severa o associata a psicosi e pazienti le cui condizioni cliniche peggiorano a causa della patologia depressiva o di una uncompliance alla terapia farmacologica.

Un interessante fronte di ricerca è poi quello rivolto all'identificazione di potenziali mediatori di risposta al trattamento nella depressione late-onset, al fine di orientare meglio le scelte di trattamento sul singolo paziente, e quindi quali fattori possano predire un migliore o peggiore outcome nel trattamento con antidepressivi; nei due decenni passati di studi sono stati individuati sei seguenti fattori predittivi negativi di risposta al trattamento, che sono stati messi in luce nel lavoro di Nelson et. al: età avanzata, maggiore carico di patologie, maggiore gravità dei sintomi depressivi al basale, depressione ricorrente, comorbidità di disturbo d'ansia, alterazione cognitiva[31]. Dolberg e colleghi nel loro lavoro, uno studio randomizzato placebo contro escitalopram, invece si ponevano il quesito di quali moderatori fossero associati a probabilità di recidiva dopo la stabilizzazione notando che buoni predittori di remissione prolungata erano il sesso femminile, remissione precoce dei sintomi, sintomi meno severi di depressione, una durata più breve del periodo depressivo, e dosaggi più alti di escitalopram (20 mg); questo suggeriva che nei pazienti con fattori prognostici negativi per stabilizzazione prolungata dei sintomi si può prendere in considerazione il trattamento con dosaggi più alti e per un periodo più lungo di tempo[32]. Infine un altro fattore che è stato molto indagato come moderatore/predittore di risposta al trattamento sono le disfunzioni esecutive, spesso presenti nei disturbi dell'umore nel soggetto anziano e che se presenti predicono una scarsa risposta al trattamento; è stato evidenziato da studi di neuroimaging strutturale e funzionale che esistano dei percorsi in comune tra la regolazione dell'umore e le funzioni esecutive che coinvolgono in particolare le regioni fronto-striatali e le cui alterazioni possono predisporre sia ai sintomi depressivi che alle disfunzioni esecutive nell'anziano; studi recenti si sono pertanto concentrate nell'identificare differenti processi coinvolti

nelle funzioni esecutive che possano aiutare a identificare diversi sottotipi di depressione associati ad altrettanti sub-strati neuroanatomici e allo stesso tempo definire la probabilità di risposta al trattamento. Sulla base di questi postulati sono stati realizzati vari studi che hanno messo in relazione diverse funzioni esecutive/cognitive oggetto di test con la probabilità di risposta al trattamento, ma vi è ancora tanto da indagare. I risultati di questi studi possono tuttavia suggerire un'utilità nell'esecuzione dei test neuropsicologici al basale nel paziente geriatrico con depressione[33].

In conclusione, quanto detto sopra rafforza ancora una volta il concetto che la depressione geriatrica sia una patologia complessa e proteiforme, e vi è ancora la necessità di comprendere meglio i meccanismi alla base di essa per individuare e sviluppare interventi di prevenzione e trattamento efficaci. Inoltre, nella valutazione e decisione delle strategie di trattamento è necessario tenere in considerazione numerosi fattori che possono contribuire allo stato depressivo; tra questi vi sono anche fattori psicosociali come, ad esempio, avere una scarsa rete sociale, che è stato visto essere un fattore predittivo negativo per la depressione late-onset, e che quindi dovrebbero essere presi in considerazione come parte della pianificazione del trattamento. Diventa pertanto fondamentale anche nella valutazione e nella pianificazione delle strategie di trattamento del paziente con depressione late-onset eseguire una completa valutazione multidimensionale.

3. DEPRESSIONE LATE-ONSET E RISCHIO DI DECLINO COGNITIVO

Il rapporto tra depressione e rischio di declino cognitivo è intricato e oggetto di studio da molti anni. Come già detto la depressione nel grande anziano è spesso associata a disfunzione cognitiva, e per questo la valutazione cognitiva deve fare parte della valutazione di routine del paziente con depressione late-onset. L'interesse nell'approfondire questa relazione deriva dall'osservazione clinica che le disfunzioni cognitive associate ai disturbi affettivi, in particolare nelle funzioni esecutive e nell'attenzione, spesso non si limitano all'episodio di depressione maggiore ma possono durare anche dopo che questo si è risolto[34]. Circa il 30% dei pazienti con LLD mostra prestazioni anormali nella fluidità verbale, nell'inibizione della risposta, nella risoluzione di problemi nuovi, nella flessibilità cognitiva, nella memoria di lavoro e nei test di pianificazione ideomotoria[35].

Inoltre, anomalie strutturali del cervello si riscontrano in persone con disturbi affettivi, inclusa l'atrofia dell'ippocampo in soggetti con una storia di depressione e cambiamenti della sostanza bianca negli individui con disturbo depressivo maggiore, specialmente quelli con depressione ad esordio tardivo. Ciò è di particolare interesse nell'anziano dove le condizioni di depressione e demenza sono frequenti e possono spesso coesistere e i sintomi delle due condizioni possono spesso sovrapporsi, essendo la depressione late-onset come già detto associata spesso a sintomi cognitivi e allo stesso tempo la demenza presentandosi spesso con sintomi della sfera psico-affettiva, causando difficoltà nella diagnosi differenziale; in più molti sintomi della depressione coincidono con quelli dei disturbi demenziali, quali il rallentamento psicomotorio, la labilità emozionale, episodi di pianto, insonnia, perdita di peso, incapacità di descrivere gli stati dell'umore e pessimismo. Inoltre abbiamo già accennato al quadro della "pseudodemenza depressiva", un quadro dove il disturbo depressivo nell'anziano si presenta con prevalenza di sintomi cognitivi e deficit funzionali; in passato si riteneva che questi deficit tendessero a risolversi completamente con la remissione della sintomatologia depressiva, mentre è stato in seguito dimostrato che le disfunzioni cognitive non sempre si risolvono con la terapia antidepressiva e circa un 40% dei soggetti con pseudodemenza può sviluppare una

demenza. E' ormai appurato, anche da una recente meta-analisi, che il disturbo depressivo nell'anziano sia un fattore di rischio per tutti i tipi di demenza, e in particolare per demenza di Alzheimer e ancora di più per la demenza vascolare[36].

La depressione late-onset può essere un fattore di rischio oppure un prodromo della demenza.

Sintomi depressivi sono presenti in varie patologie del sistema nervoso centrale e neurodegenerative, come nel 20-30% dei casi di Malattia di Alzheimer (nelle prime fasi), nel 20-50% di Parkinson-demenza e nel 50% della demenza vascolare, demenza fronto-temporale e demenza di Lewy-Body. In particolare, nell'Alzheimer negli stadi iniziali però il profilo cognitivo e timico presenta molte similarità con quello della depressione rendendo le due entità difficili da distinguere. Riguardo la relazione tra LLD e Alzheimer sono stati proposti modelli dove la sintomatologia depressiva precede l'insorgenza di Alzheimer conclamato sia come fattore di rischio che come parte della sintomatologia prodromica della patologia; questa distinzione non è facile ma altresì importante sul piano clinico in quanto il trattamento dei sintomi depressivi come prodromo della patologia neurodegenerativa non cambieranno il decorso di essa; questi sintomi anzi solitamente si risolvono spontaneamente con il progredire della patologia e con il peggioramento dei deficit cognitivi. Tre ipotesi patogene sembrano collegare la LLD e l'AD. In primo luogo, l'esistenza di un effetto deleterio comune delle placche di beta-amiloide e dei depositi neurofibrillari per entrambe le condizioni. Questa condizione neurofisiologica, riscontrata sia nell'AD senza DS che nella LLD senza AD, non consente la differenziazione della diagnosi, anche se l'accumulo di placche di beta-amiloide nell'ippocampo dell'AD si dimostra ancora più importante se hanno subito ripetute depressioni. In secondo luogo, una parte della letteratura sostiene l'idea di una situazione infiammatoria comune, già evocata nella VDS. Infine, un'ultima ipotesi sostiene che il disturbo nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene provoca atrofia ippocampale a lungo termine. Il meccanismo è quello iperattivato dalla depressione, questo asse provoca una risposta neuroendocrina simile a quella causata dallo stress con un equilibrio alterato dei recettori dei glucocorticoidi

Tre ipotesi patogene sembrano collegare la LLD e l'AD. In primo luogo, l'esistenza di un effetto deleterio comune delle placche di beta-amiloide e dei depositi neurofibrillari per entrambe le condizioni. Questa condizione neurofisiologica, riscontrata sia nell'AD senza DS che nella LLD senza AD, non consente la differenziazione della diagnosi, anche se

l'accumulo di placche di beta-amiloide nell'ippocampo dell'AD si dimostra ancora più importante se hanno subito ripetute depressioni. In secondo luogo, una parte della letteratura sostiene l'idea di una situazione infiammatoria comune, già evocata nella VDS. Infine, un'ultima ipotesi sostiene che il disturbo nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene provoca atrofia ippocampale a lungo termine. Il meccanismo è quello iperattivato dalla depressione, questo asse provoca una risposta neuroendocrina simile a quella causata dallo stress con un equilibrio alterato dei recettori dei glucocorticoidi.

4. MATERIALI E METODI

4.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente è uno studio osservazionale retrospettivo longitudinale. Sono stati utilizzati i dati raccolti dalle visite effettuate presso l'ambulatorio CDCD (Centro dei Disturbi Cognitivi e delle Demenze) del dipartimento di Geriatria dell'Ospedale Policlinico San Martino nel periodo tra il gennaio 2019 e settembre del 2023. Prendendo in considerazione le visite dei pazienti afferiti in tale periodo, sono stati presi in considerazione i pazienti che giungevano in visita per un riferito disturbo psico-affettivo o cognitivo/mnesico, e ai quali è stato diagnosticato un disturbo depressivo di tipo "late-onset"; criteri di esclusione erano avere un'anamnesi positiva per disturbo depressivo inveterato o una storia di episodi depressivi nell'età giovane adulta, e avere un'anamnesi positiva per disturbo neurocognitivo. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti che non avessero un sufficiente periodo di follow-up di almeno due valutazioni nell'arco di dodici mesi.

4.2 POPOLAZIONE IN OGGETTO: CARATTERISTICHE CLINICHE, SOCIO-DEMOGRAFICHE E PSICOLOGICHE

Le variabili sociodemografiche prese in considerazione sono state età alla prima e all'ultima visita, e sesso. Sono stati poi presi in considerazione dati di valutazione multidimensionale per meglio caratterizzare la popolazione in esame tramite gli score abitualmente somministrati ai pazienti afferenti alle visite: il carico anticolinergico tramite l'ACB score, la fragilità clinica tramite la Clinical Frailty Scale (CFS), le autonomie funzionali residue (ADL e IADL), l'instabilità posturale e il rischio di cadute (Tinetti), il livello di "rischio sociale" (Gijon), il rischio di sarcopenia (Hand Grip score). Tutti questi dati sono da considerare al basale.

Per quanto riguarda gli aspetti c psico-affettivi e le performance cognitive sono stati estrapolati per ogni paziente i dati di tutte le visite di follow-up effettuate per cercare di delineare una traiettoria di andamento. La presenza di sintomi depressivi erano valutate tramite la Center of Epidemiological studies-Depression questionnaire (CES-D), la Geriatric Depression Scale a 15 items (GSD) e tramite la positività o meno dell'item

“depressione” al mini-NPI. Inoltre, la presenza o meno di disturbi depressivi era valutata tramite il colloquio con il paziente e con l’eventuale parente presente alla visita.

Le performance cognitive invece erano valutate con il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

4.3 OBIETTIVI

L’obiettivo del presente studio era quello di caratterizzare la popolazione di pazienti anziani con depressione ad insorgenza tardiva e cercare di tracciare una traiettoria dell’andamento clinico dei pazienti sia dal punto di vista del disturbo affettivo che delle performance cognitive per stimare quale sia il rischio di sviluppo di disturbi cognitivi in questi soggetti. Inoltre, valutare la risposta alla terapia antidepressiva.

4.4 ANALISI STATISTICA

Un’analisi descrittiva è stata fatta per i dati sociodemografici che sono presentati come media e deviazione standarda (SD) per i dati quantitativi e come frequenza e percentuale per i dati qualitativi. Tali dati sono sintetizzati nella tabella 1 sottostante.

Le analisi di correlazione di Spearman sono state applicate per determinare la correlazione tra i punteggi di CFS e Gjon, tra CFS e MMSE, tra MMSE e NPI. LE stasse variabili sono state poi analizzate tramite modello di regressione logistica con analisi multivariata è stata fatta

Tramite un modello di regressione lineare infine è stato analizzato l’andamento dei due parametri principali nei vari follow-up: MMSE e GDS.

5 RISULTATI

5.1 POPOLAZIONE IN STUDIO

L'analisi è stata effettuata su un campione finale di 117 pazienti. L'età media alla prima visita (T1) era di 79.58 anni (DS: 13.19). Il 76.06% (n=89) dei soggetti erano donne. Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti sono riassunte nella tabella sottostante.

Colonna1	Colonna2	Colonna3
	Dati pazienti	
Numero totale	117	
Età	79.58 (ds 13.19)	
Sesso	Femmine 76.06% (n=89)	Maschi 23.94%
ACB score	0.95	DS (1.19)
CFS	4.46	1.51
ADL	4.92	1.50
IADL	4.55	2.82
Tinetti	19.80	6.50
Gijon	10.86	2.63
Hand Grip score	19.36	7.78

Tab.1

La tabella 2 sottostante descrive invece l'andamento dei parametri psico-affettivi e cognitivi presi in esame. Il tempo di follow-up medio era di 18,88 mesi. Il punteggio medio al MMSE alla prima visita era di 24.85, mentre all'ultima visita era di 22.59, dimostrando un peggioramento delle performance cognitive nei pazienti. Per quanto riguarda i punteggi del MOCA si riscontra un punteggio medio più alto nell'ultima visita rispetto alla prima (21.86 vs 20.55 rispettivamente), ma questa incongruenza può essere spiegata con il fatto che il MOCA è stato meno utilizzato, in particolare nelle ultime visite dove è stato somministrato solo a paziente "selezionati" e maggiormente preservati dal punto di vista cognitivo. Il punteggio di GDS medio alla prima visita era di 7.57, quindi

al di sopra del cut-off per considerare un possibile disturbo depressivo; all'ultima visita si denota una lieve riduzione del punteggio medio a 6.29. Nella tabella sono presenti anche i punteggi medi di CES-D e mini-NPI considerato per l'item "depressione".

Per quanto riguarda l'andamento dei due parametri psico-cognitivi maggiormente presenti nelle visite di follow-up, analizzato come detto tramite il modello di regressione lineare, per il MMSE è stato riscontrato un andamento progressivamente peggiorativo nel tempo, dalla prima all'ultima visita. Per quanto riguarda la GDS invece non è stato possibile riscontrare un pattern preciso di andamento. L'andamento dei due parametri nel corso del follow-up è sintetizzato nelle figure 1 e 2.

	T1	T2	T3	T4	Ultima visita
Età (ds)	79.58 (13.18)				80.09 (17.12) (1)
Intervallo (mesi)		8.82 (5.73)			18.88 (ds 13.72)
MMSE	24.85 (ds 3.39)	22.99 (ds 4.62)	23.06 (ds 5.30)	22.60 (ds 4.59)	22.59 (5.07)
MOCA	20.55 (3.88)	21.09 (3.63)	22.74 (3.90)	20 (3.27)	21.86 (3.90)
GDS	7.57 (3.83)	6.77 (3.61)	6.52 (3.27)	6.86 (4.60)	6.29 (3.71)
CES-D	23.61 (9.89)	15.94 (7.57)	17.88 (5.84)		21.17 (9.65)
Mini-NPI (item depressione)	0.97 (0.18)	0.91 (0.28)	0.85 (0.38)		

Tab.2

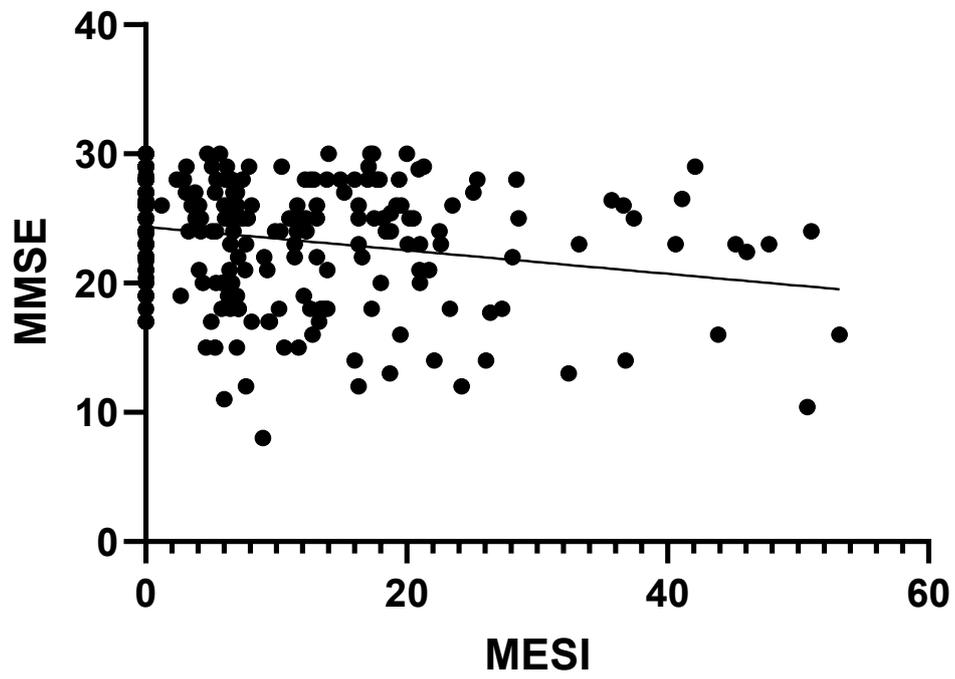


Fig.1

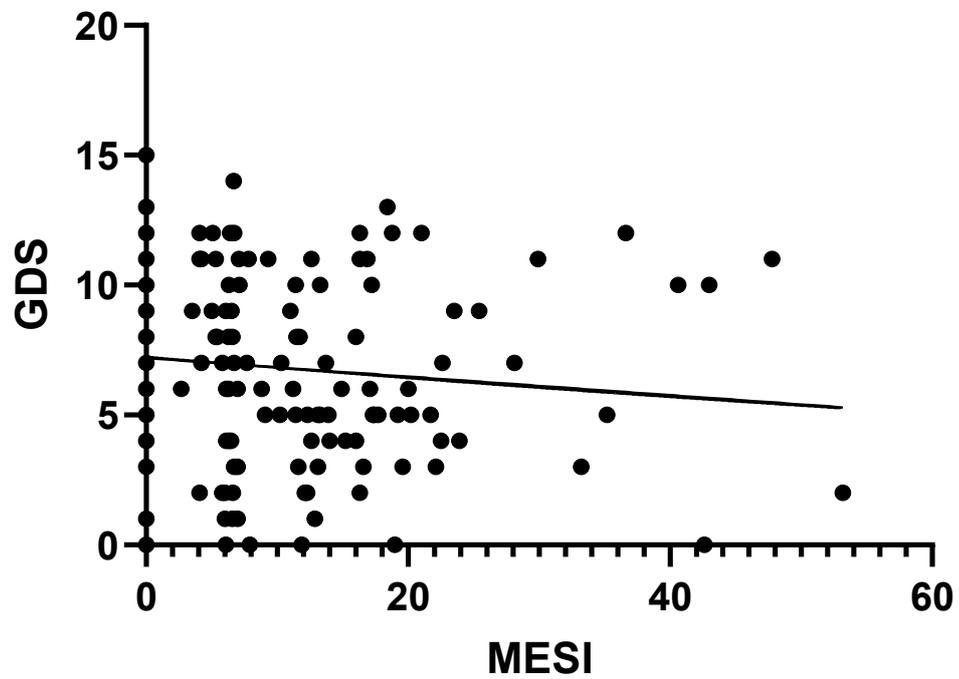


Fig. 2

6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In questo studio retrospettivo osservazionale longitudinale avevamo come obiettivo quelli di caratterizzare i pazienti ambulatoriali a cui è stata fatta una diagnosi di depressione late-onset. Tali pazienti erano in predominanza donne, e questo è in linea con le evidenze che il sesso femminile sia maggiormente colpito da depressione anche nell'età avanzata [37]. Questa popolazione di pazienti con depressione late-onset inoltre è risultata affetta da un certo grado di fragilità, considerato il valore dei punteggi medi di Clinical Frailty Scale che risultano ai limiti della soglia per fragilità; i pazienti mostravano inoltre un certo grado di dipendenza nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana. Anche questo dato conferma quanto visto in letteratura ovvero che depressione late-onset e fragilità sono due entità cliniche che spesso convivono; in base ai dati di questo studio non è possibile porre in una relazione di tipo longitudinale e prospettivo la depressione e la fragilità, tuttavia in base a quanto si evince dalla letteratura è dimostrato che i sintomi depressivi nell'anziano predicono lo sviluppo di fragilità. Questo fatto sembrerebbe in parte attribuibile al fatto tra le altre cose che l'anziano depresso tende a diventare più sedentario e a isolarsi socialmente; l'isolamento sociale, quindi, potrebbe essere uno dei fattori che mediano lo sviluppo di fragilità nei pazienti con depressione late-onset. A rinforzo di ciò un certo grado di fragilità anche di tipo "sociale" è stata identificata in questi pazienti, considerando il punteggio medio della scala di valutazione socio-familiare di Gijon; a questo riguardo è stato visto infatti come l'eziopatogenesi della depressione late-onset rappresenti il risultato delle relazioni inestricabili tra fattori biologici, psicologici e sociali; esistono un buon numero di studi volti ad analizzare le interazioni tra gene e ambiente, ed è stato messo in luce che in particolare l'isolamento sociale e la solitudine aumentano il rischio di sintomi depressivi, disabilità cognitive e di mortalità in età avanzata: la solitudine, considerata un "marker" di stress psicosociale, esercita i suoi effetti sulle reti neurali e sulla salute attraverso processi legati allo stress e infiammatori, che sono strettamente correlati alla depressione, al lutto e ad altri sentimenti di ritiro sociale[38].

Infine, un rischio di instabilità posturale e di caduta è stato trovato in questi pazienti, ed infatti l'instabilità posturale era tra le sindromi geriatriche maggiormente identificate e diagnosticate a questi pazienti. Questo ci può porre un problema anche nella scelta del

trattamento in quanto certe terapie farmacologiche, come gli antidepressivi SSRI sono state associati a cadute nei pazienti anziani[39].

L'altro obiettivo di questo studio era quello di valutare l'associazione del disturbo depressivo late-onset con disturbo cognitivo. I pazienti in studio si presentavano alle visite lamentando un disturbo dell'umore e disturbi di tipo cognitivo e di memoria. Abbiamo visto come il disturbo depressivo late-onset si associ spesso a un deficit di tipo cognitivo. In questi pazienti le performance cognitive sono complessivamente peggiorate nel corso dei follow-up, anche se non in maniera. Alcuni pazienti hanno sviluppato un certo grado di impairment cognitivo, ad altri è stato diagnosticato un disturbo neuro cognitivo maggiore o minore; altri ancora hanno mantenuto stabili nel tempo o migliorato le proprie prestazioni cognitive con il trattamento farmacologico. Questo rende ragione del fatto che complessivamente i punteggi medi ottenuti al MMSE non mostrino un andamento netto, tuttavia il fatto che vi sia un trend negativo e decrementale delle performance cognitive in questi pazienti andrebbe a confermare il fatto che le disfunzioni cognitive nei pazienti con depressione late-onset siano spesso persistenti anche nonostante il trattamento e l'eventuale miglioramento dei sintomi affettivi, e che la depressione in questa fascia di età possa rivelarsi un fattore di rischio o un sintomo prodromico dei disturbi cognitivi quali il mild-cognitive impairment o la malattia di Alzheimer.

Per quanto riguarda infine l'andamento dei sintomi depressivi, non è stato possibile definire un traiettoria precisa dell'andamento della sintomatologia depressiva dei pazienti nel corso del follow-up, e si è registrata una certa dispersione dei valori; tuttavia è anche possibile affermare che non vi è stato un miglioramento complessivo dei sintomi depressivi in questi pazienti nonostante il trattamento farmacologico avviato, in punteggi medi di GDS nel corso del follow-up si sono mantenuti al di sopra della soglia di positività per diagnosi di depressione; questo confermerebbe il fatto che il trattamento antidepressivo nella depressione late-onset mostra spesso una modesta efficacia, alte percentuali di non risposta al trattamento e di recidive. Inoltre le forme di depressione late-onset resistenti al trattamento sembrerebbero quelle maggiormente associate a disfunzioni cognitive (in particolare di tipo disesecutivo).

Si fa notare inoltre che alla maggior parte dei pazienti è stata prescritta una terapia antidepressiva, introdotta solitamente in seguito alla prima visita. La classe di antidepressivi più utilizzata erano gli SSRI, in linea con le linee guida e raccomandazioni presenti in letteratura, e tra questi il Citalopram seguito dall'Escitalopram come ordine di frequenza. Altri antidepressivi maggiormente utilizzati sono stati la Mirtazapina, la Duloxetina e la Vortioxetina. Tuttavia, non sono state condotte analisi statistiche sui diversi farmaci utilizzati.

Il presente è uno studio di tipo osservazionale per cui presenta i limiti intrinseci a questo tipo di studi; tuttavia, si è potuto osservare che sintomi depressivi e deficit cognitivi coesistono spesso nel paziente geriatrico, e che il disturbo cognitivo che si riscontra nell'ambito della depressione late-onset spesso non beneficia della terapia farmacologica e può avere un andamento peggiorativo e predire lo sviluppo di disturbi neurocognitivi.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):489-96. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.35. PMID: 20439830; PMCID: PMC2933177.)
- [2] Almeida OP. Approaches to decrease the prevalence of depression in later life. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Nov;25(6):451-6. doi: 10.1097/YCO.0b013e328356bd57
- [3] Lozupone M, Castellana F, Sardone R, Berardino G, Mollica A, Zupo R, De Pergola G, Griseta C, Stallone R, La Montagna M, Dibello V, Seripa D, Daniele A, Altamura M, Solfrizzi V, Bellomo A, Panza F. Late-Onset Depression but not Early-Onset Depression may Increase the Risk of All-Cause Mortality in Older Age: 8-Year Follow-Up of the Salus in Apulia Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 May;24(5):679-687. doi: 10.1016/j.jamda.2022.12.005. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36596468.
- [4]. (Vink D, Aartsen MJ, Schoevers RA. Risk factors for anxiety and depression in the elderly: a review. *J Affect Disord*. 2008 Feb;106(1-2):29-44. doi: 10.1016/j.jad.2007.06.005. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17707515).
- [5] Organization WH. The mental health of older adults: fact Sheet. World Health OrganizationMediaCentre <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs381/en/> Published December. 2017;12.
- [6] Volkert J, Schulz H, Harter M, Wlodarczyk O, Andreas S. The prevalence of mental disorders in older people in western countries - a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. (2013) 12:339–53. 10.1016/j.arr.2012.09.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [7] The diagnostic accuracy of late-life depression is influenced by subjective memory complaints and educational level in an older population in Southern Italy, *Psychiatry Research*, Volume 308, 2022, 114346, ISSN 0165-1781
- [8] Zenebe Y, Akele B, W/Selassie M, Necho M. Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry*. 2021 Dec 18;20(1):55. doi: 10.1186/s12991-021-00375-x. PMID: 34922595; PMCID: PMC8684627.

- [9]. Zhao Y, Wu X, Tang M, Shi L, Gong S, Mei X, Zhao Z, He J, Huang L, Cui W. Late-life depression: Epidemiology, phenotype, pathogenesis and treatment before and during the COVID-19 pandemic. *Front Psychiatry*. 2023 Apr 6; 14:1017203. doi: 10.3389/fpsy.2023.1017203. PMID: 37091719; PMCID: PMC10119596.
- [10] (Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2114-2122. doi: 10.1001/jama.2017.5706. PMID: 28535241);
- [11] (Biella MM, Borges MK, Strauss J, Mauer S, Martinelli JE, Aprahamian I. Subthreshold Depression Needs A Prime Time In Old Age Psychiatry? A Narrative Review Of Current Evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Sep 23;15:2763-2772. doi: 10.2147/NDT.S223640. PMID: 31576131; PMCID: PMC6765057).
- [12] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. Edizione italiana: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Raffaello Cortina, 2014
- [13] (The diagnostic accuracy of late-life depression is influenced by subjective memory complaints and educational level in an older population in Southern Italy, *Psychiatry Research*, Volume 308, 2022, 114346, ISSN 0165-1781, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114346>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178121006405>).
- [14]. Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Padulo C, Fairfield B. Assessment of late-life depression via self-report measures: a review. *Clin Interv Aging*. 2018 Oct 16; 13:2021-2044. doi: 10.2147/CIA.S178943. PMID: 30410319; PMCID: PMC6199213.
- [15] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development, and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4. PMID: 7183759.
- [16] Kørner A, Lauritzen L, Abelskov K, et al. *The Geriatric depression Scale and the Cornell Scale for depression in dementia. A validity study*. *Nord J Psych* 2006; 60:360-4.
- [17] Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, Mitchell P. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*. 2001 Oct;66(2-3):225-36. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00317-7. PMID: 11578676.

- [18] Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, Mitchell P. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*. 2001 Oct;66(2-3):225-36. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00317-7. PMID: 11578676.
- [19]. Zhao Y, Wu X, Tang M, Shi L, Gong S, Mei X, Zhao Z, He J, Huang L, Cui W. Late-life depression: Epidemiology, phenotype, pathogenesis, and treatment before and during the COVID-19 pandemic. *Front Psychiatry*. 2023 Apr 6; 14:1017203. doi: 10.3389/fpsy.2023.1017203. PMID: 37091719; PMCID: PMC10119596
- [20] Paranthaman R, Burns AS, Cruickshank JK, Jackson A, Scott ML, Baldwin RC. Age at onset and vascular pathology in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jun;20(6):524-32. doi: 10.1097/JGP.0b013e318227f85c. PMID: 21760470.
- [21]. (Paranthaman R, Greenstein AS, Burns AS, Cruickshank JK, Heagerty AM, Jackson A, Malik RA, Scott ML, Baldwin RC. Vascular function in older adults with depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):133-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.017. PMID: 20609838.).
- [22]. Empana JP, Boutouyrie P, Lemogne C, Jouven X, van Sloten TT. Microvascular Contribution to Late-Onset Depression: Mechanisms, Current Evidence, Association with Other Brain Diseases, and Therapeutic Perspectives. *Biol Psychiatry*. 2021 Aug 15;90(4):214-225. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.04.012. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34325805.
- [23] Groenewold NA, Doornbos B, Zuidersma M, Vogelzangs N, Penninx BW, Aleman A, de Jonge P. Comparing cognitive and somatic symptoms of depression in myocardial infarction patients and depressed patients in primary and mental health care. *PLoS One*. 2013;8(1):e53859. doi: 10.1371/journal.pone.0053859. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23342019; PMCID: PMC3544747.
- [24]. Luijendijk HJ, Tiemeier H, van den Berg JF, Bleumink GS, Hofman A, Stricker BH. Heart failure and incident late-life depression. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Aug;58(8):1441-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02921.x. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20533964.
- [25] Borges MK, Romanini CV, Lima NA, Petrella M, da Costa DL, An VN, Aguirre BN, Galdeano JR, Fernandes IC, Cecato JF, Robello EC, Oude Voshaar RC, Aprahamian I. Longitudinal Association between Late-Life Depression (LLD) and Frailty: Findings from a Prospective Cohort Study (MiMiCS-FRAIL). *J Nutr Health Aging*. 2021;25(7):895-902. doi: 10.1007/s12603-021-1639-x. PMID: 34409968; PMCID: PMC8103429.

- [26]. Lantz MS, Buchalter EN. *Pseudodementia. Cognitive decline caused by untreated depression may be reversed with treatment.* *Geriatrics* 2001; 56:42-3
- [27] Sáez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *J Affect Disord.* 2007 Aug;101(1-3):123-9. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.004. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17184844.
- [28] (Santos M, Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Bozikas VP, Bouras C, Giannakopoulos P. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke.* 2009 Nov;40(11):3557-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548545. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19696424
- [29] Aizenstein, H.J., Baskys, A., Boldrini, M. *et al.* Vascular depression consensus report – a critical update. *BMC Med* 14, 161 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0720-5>
- [30]. Course of Subtypes of Late-Life Depression Identified by Bipartite Network Analysis During Psychosocial Interventions
- [31] (Nelson JC, Delucchi KL, Schneider LS. Moderators of outcome in late-life depression: a patient-level meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):651–9.).
- [32] Dolberg O, Larsson Lonn S, Kvist K. Factors predicting relapse in elderly patients with major depressive disorder treated with escitalopram in an outpatient setting. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1301–7.
- [33] Beyer JL, Johnson KG. Advances in Pharmacotherapy of Late-Life Depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2018 Apr 7;20(5):34. doi: 10.1007/s11920-018-0899-6. PMID: 29627920.
- [34] Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord* 2005; 89: 125–35.
- [35] Zhao Y, Wu X, Tang M, Shi L, Gong S, Mei X, Zhao Z, He J, Huang L, Cui W. Late-life depression: Epidemiology, phenotype, pathogenesis, and treatment before and during the COVID-19 pandemic. *Front Psychiatry.* 2023 Apr 6; 14:1017203. doi: 10.3389/fpsy.2023.1017203. PMID: 37091719; PMCID: PMC10119596.
- [36] (Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013 May;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307. PMID: 23637108; PMCID: PMC3640214.)

[37] Vink D, Aartsen MJ, Schoevers RA. Risk factors for anxiety and depression in the elderly: a review. *J Affect Disord.* 2008 Feb;106(1-2):29-44. doi: 10.1016/j.jad.2007.06.005. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17707515.

[38] Lozupone M, Panza F. Social determinants of late-life depression epigenetics. *Epigenomics.* 2020 Apr;12(7):559-562. doi: 10.2217/epi-2019-0392. Epub 2020 May 12. PMID: 32396462

[39] Lin SM, Borges MK, de Siqueira ASS, Biella MM, Jacob-Filho W, Cesari M, Voshaar RCO, Aprahamian I. Serotonin receptor inhibitor is associated with falls independent of frailty in older adults. *Aging Ment Health.* 2021 Feb;25(2):219-224. doi: 10.1080/13607863.2019.1675143. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31603040.