

RASSEGNA

DEPRESSIONE E MALATTIA CARDIOVASCOLARE NELL'ANZIANO

FEDERICA LIMONGI, MARIANNA NOALE, STEFANIA MAGGI, GAETANO CREPALDI*Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze, sezione di Padova***SOMMARIO**

Diversi studi hanno dimostrato che la depressione è un fattore prognostico di mortalità e di progressione della malattia dopo infarto del miocardio. Il dato più rilevante però, è che la depressione è risultata essere un fattore di rischio indipendente nello sviluppo di coronaropatia in soggetti inizialmente sani. È stato inoltre descritto un rapporto di dose-risposta, per cui i soggetti con depressione maggiore hanno un rischio di 3-4 volte superiore rispetto ai controlli di sviluppare la malattia coronarica, ma anche la sola sintomatologia depressiva (SD) comporta un rischio significativamente aumentato. Le alte prevalenze di depressione, SD e coronaropatia nella popolazione anziana italiana richiedono di porre particolare attenzione a questa associazione, perché adeguati interventi potrebbero avere un impatto fondamentale sulla qualità di vita, sulla morbilità e sulla mortalità nel nostro Paese.

Parole chiave: depressione, sintomatologia depressiva, malattia coronarica, malattie cardiovascolari, anziano.

La depressione nell'anziano

L'ingresso nella terza età rappresenta una fase molto delicata nel ciclo di vita delle persone e richiede la capacità di adattarsi a un contesto completamente nuovo caratterizzato da eventi quali il pensionamento, le limitazioni nelle attività quotidiane, la diminuzione o la perdita delle proprie reti relazionali, e spesso la perdita di persone care.

Proprio la difficoltà di adattamento a questi nuovi scenari determina o contribuisce allo sviluppo e al manifestarsi di sinto-

mi depressivi o di episodi di depressione maggiore, quadro che risulta ulteriormente complicato dalla presenza di comorbidità. Nonostante la depressione nell'anziano rappresenti un problema rilevante sia per l'alta frequenza che per le conseguenze negative sullo stato di salute e sulla qualità di vita, essa risulta spesso sotto diagnosticata e non trattata adeguatamente (1-5). La diagnosi, che avviene per lo più solo in occasione del ricovero ospedaliero, non viene quasi mai seguita da un'effettiva presa in carico della persona.

È stato stimato che circa l'80% degli anziani che soffrono di depressione si recano dal proprio medico di base ma che la malattia è riconosciuta solo in un quarto di essi (6). Uno studio svolto negli Stati Uniti presso i reparti di geriatria, ha rivelato

Indirizzo per la corrispondenza

Federica Limongi
CNR - Istituto di Neuroscienze Invecchiamento
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
federica.limongi@in.cnr.it

che nonostante i medici considerassero importante il rilevamento e il trattamento della depressione, sapevano poco dei criteri diagnostici e dei fattori eziologici, raramente valutavano i propri pazienti per la depressione e consideravano i trattamenti come marginalmente efficaci (7).

Tra i fattori principali che rendono la depressione nell'anziano una patologia difficile da diagnosticare e da gestire vi sono l'età, che spesso ne altera la manifestazione dei sintomi clinici rendendone difficile il riconoscimento, e la grande incertezza sul suo trattamento soprattutto in caso di comorbidità (8).

Le forme tipiche di depressione che colpiscono l'anziano sono il disturbo depressivo maggiore e la distimia, una forma più lieve caratterizzata da sintomi prevalentemente di tipo cognitivo; in letteratura viene inoltre segnalata la "depressione vascolare" caratterizzata da sintomi quali apatia, alterazioni psicomotorie, limitazioni funzionali, ma anche senso di colpa o ridotta autostima (9).

Uno degli aspetti più preoccupanti è rappresentato dal fatto che non solo la depressione clinicamente diagnosticata, ma anche la semplice SD, valutata con le comuni scale psicometriche, rappresenta un fattore prognostico negativo, sia in termini di mortalità che di morbilità.

Epidemiologia della depressione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) attualmente il 3-5% della popolazione mondiale lotta contro la depressione che nel 2030 rappresenterà per le società di tutto il mondo la causa principale di onere sanitario sia dal punto di vista economico che sociologico; onere ulteriormente aggravato dalla maggiore prevalenza della depressione nelle persone

anziane e dalla progressione del processo di invecchiamento della popolazione. Sempre secondo l'OMS la depressione, che rappresenta la principale causa di disabilità, nel 2004 si collocava al terzo posto nella classifica DALY (Disability Adjusted Life Year), all'ottavo posto nei paesi a basso reddito, ma al primo posto nei paesi con reddito medio-alto; si prevede inoltre che nel 2030 la depressione raggiungerà il primo posto nella classifica DALY (10).

Prevalenza della depressione e della SD nell'anziano

Una review del 2006 che ha analizzato 122 articoli pubblicati tra il 1993 e il 2004, ha trovato nella popolazione caucasica anziana non istituzionalizzata una prevalenza di depressione maggiore tra lo 0,9% e il 9,4%, mentre nella popolazione anziana istituzionalizzata una prevalenza tra il 14% e il 42%. Per quanto riguarda la SD clinicamente rilevante i dati di prevalenza in contesti analoghi variano tra il 7,2% e il 49%. I principali fattori predittivi emersi sono il sesso femminile, la malattia somatica, il deterioramento cognitivo, la disabilità, la mancanza o la perdita di relazioni sociali e una storia di depressione (11).

Una review del 2011 che ha analizzato 74 studi realizzati tra il 1955 e il 2005 su un campione complessivo di 487.725 anziani di età uguale o superiore ai 60 anni, ha trovato un tasso di prevalenza media di disturbi depressivi nel mondo pari al 10,3% (12).

In Italia la prevalenza di SD è stimata intorno al 58% nelle donne e 34% nei maschi ultrasessantacinquenni (13). Si tratta, quindi, di una condizione nettamente più frequente nelle donne, anche se le conseguenze negative sullo stato di salute sono significative in entrambi i sessi.

Tabella 1 - Tassi di prevalenza (%) di sintomatologia depressiva.

Autori	Totale	Maschi	Femmine
Berkman, '86 (USA)	16,4	11,3	19,2
Kennedy, '89 (USA)	17	11,1	19,9
Blazer, '91 (USA)	9,0	6,4	10,7
Callahan, '94 (USA)	15,0	11,0	15,0
Beekman, '95 (NL)	13,2	7,0	17,9
Zunzunegui, '98 (E)	34,9	29,6	45,9
Minicuci, 2002 (I)	42,9	34,1	58,0

I tassi di prevalenza in Italia sono simili a quelli riportati in uno studio in Spagna (14) e più elevati di quelli riportati in studi su popolazioni anglosassoni, che riferivano una prevalenza mediamente di due o tre volte inferiori, come evidenziato in *Tabella 1*.

Questa differenza di prevalenza tra popolazioni può essere spiegata in due modi:

1. i campioni di popolazione sotto studio differiscono per la prevalenza di fattori di rischio noti per la SD;
2. ci sono differenze culturali che influenzano i fattori determinanti e la percezione della sintomatologia.

La prevalenza di fattori di rischio noti, come la disabilità fisica e le malattie croniche, non sembrano variare in modo significativo da un paese all'altro, quindi si può escludere, almeno parzialmente, la prima ipotesi. In tutti gli studi, comunque, si evidenzia una maggiore prevalenza tra le donne rispetto agli uomini e diverse ragioni, biologiche o legate ai tassi più elevati di comorbidità, disabilità, isolamento sociale, sono state ipotizzate per spiegare questa differenza. Probabilmente, data l'eziologia multifattoriale della condizione, anche la differenza tra i sessi è presumibilmente da imputare ad un insieme di cause concorrenti. In *Tabella 2* sono elencati i fattori socio-demografici, comportamentali e del-

lo stato di salute che in uno studio su 2700 anziani residenti nel Veneto sono risultati associati alla SD, valutata con la CES-D Scale. Trattandosi di uno studio trasversale non è in grado di stabilire un rapporto di causa-effetto con la SD, ma permette di valutare come la SD sia significativamente associata allo stato civile (non coniugato), ad un giudizio scadente sul proprio stato di salute, all'uso costante di ipnotici (13).

Epidemiologia delle malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità e di anni di vita persi a causa di mortalità precoce o insorgenza di disabilità (15). Si stima che circa il 30% dei decessi nel mondo siano causati da malattie cardiovascolari, mentre nell'Unione Europea le malattie cardiovascolari causano quasi la metà di tutti i decessi (42%) (16, 17).

Prevalenza delle malattie cardiovascolari nell'anziano

La prevalenza delle malattie cardiovascolari aumenta esponenzialmente con l'invecchiamento, in particolare la cardiopatia coronarica, l'insufficienza cardiaca, la fibrillazione atriale, l'ipertensione e la

Tabella 2 - Associazione tra fattori socio-demografici e stato di salute con la SD. Studio sulla Qualità di Vita dell'Anziano nel Veneto*.

Fattori	Odds ratio	95% CI
Età (>80 anni)	0,71	0,55-0,91
Sesso (Femminile)	1,63	1,29-2,06
Scolarità (>5 anni)	0,71	0,55-0,91
Stato civile (non coniugato)	1,37	1,10-1,72
Percezione dello stato di salute (scadente vs buono)	2,13	1,70-2,65
Disabilità motoria	1,33	1,01-1,76
Disabilità nelle IADL	1,49	1,13-1,96
Disturbo cognitivo	1,45	1,11-1,88
Insonnia	1,79	1,44-2,22
Senso di stanchezza al risveglio	1,73	1,36-2,21
Uso di ipnotici	1,69	1,20-2,38
Qualche volta		
Spesso/sempre	2,17	1,64-2,89
Parkinsonismo	1,46	1,11-1,93
Incontinenza	1,73	1,29-2,11

*modificata da Minicuci et al, 2002

** vengono mostrati solo i fattori significativi con $p < 0.05$

stenosi aortica (18). L'American Heart Association riporta una prevalenza di malattie cardiovascolari nell'anziano di tre volte superiore rispetto alle popolazioni più giovani (19). Per quanto riguarda l'Italia, l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare riferisce, per la popolazione anziana (65-74 anni), le seguenti stime di prevalenza:

- infarto: 3,6% negli uomini e 1,1% nelle donne;
- ictus: 2,4% negli uomini e 1,9 % nelle donne;
- fibrillazione atriale: 2,5% negli uomini e 2,4% nelle donne;
- angina pectoris: 6,4% negli uomini e 6,6% nelle donne;
- claudicatio intermittens: 4,2% negli uomini e 3,1% nelle donne;

- attacco ischemico transitorio: 1,4% negli uomini e 1,7% nelle donne;
- ipertrofia ventricolare sinistra: 3,8% negli uomini e 2,1% nelle donne.

Secondo i dati ISTAT relativi all'anno 2008, in Italia i tassi di mortalità standardizzati per le malattie del sistema circolatorio nella popolazione ultrasessantacinquenne sono uguali a 190,05/10.000 per il sesso maschile e a 143,34/10.000 per il sesso femminile.

Per quanto riguarda le patologie su base ischemica i tassi di mortalità standardizzati nella popolazione ultrasessantacinquenne sono uguali a 69,96/10.000 per il sesso maschile e a 42,33/10.000 per il sesso femminile. In entrambi i casi la mortalità aumenta con l'aumentare dell'età.

Associazione tra depressione, SD e malattia cardiovascolare

Negli ultimi anni fattori psicosociali come lo stress, la depressione e la classe sociale, sono stati aggiunti all'elenco dei fattori di rischio classici per la patologia cardiovascolare. Nelle persone di età superiore ai 65 anni, la depressione rappresenta comunque il più importante fattore di rischio psicosociale.

La relazione tra depressione e malattia cardiovascolare è oramai ampiamente dimostrata e in uno studio la depressione è emersa come fattore di rischio indipendente di danno cardiaco (20).

La depressione è presente in 1 paziente su 5 con malattia coronarica e in 1 paziente su 3 con insufficienza cardiaca congestizia, anche se nella maggior parte dei casi non viene riconosciuta o opportunamente trattata (21).

Non solo la depressione clinicamente accertata, ma anche la sola SD comporta un aumentato rischio di malattia coronarica in soggetti sani e rappresenta un fattore prognostico negativo nei pazienti con malattia coronarica, nei quali è estremamente frequente.

Depressione e SD come fattori prognostici negativi in pazienti con malattia cardiovascolare

Da numerose metanalisi e review è emerso che la depressione è un fattore predittivo di outcome negativi in pazienti affetti da malattia coronarica. Una review del 2004 ha stimato che la depressione in pazienti con malattia coronarica determina un rischio relativo di morbilità e mortalità cardiaca tra l'1,5 e 2,5 (22).

Da una metanalisi di 29 studi è emerso che i sintomi depressivi aumentano il ri-

schio di mortalità nei pazienti con cardiopatia coronarica e che nei pazienti depressi il rischio di morire nei 2 anni successivi alla valutazione iniziale è di due volte superiore a quella dei pazienti non depressi (OR 2,24; IC 95% 1,37-3,60). L'effetto prognostico negativo rimane nel lungo termine e anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio. Nei primi 6 mesi il disturbo depressivo non ha alcun effetto significativo sulla mortalità (OR 2,07; IC 95% 0,82-5,26); tuttavia, dopo 2 anni, il rischio di mortalità per i pazienti con cardiopatia coronarica e depressione clinica è più di due volte superiore (OR 2,61 IC 95% 1,53-4,47) (23).

La depressione successiva a infarto del miocardio è associata ad un rischio di outcome cardiovascolare negativo da 2 a 2,5 superiore e ad un rischio di mortalità più che doppio rispetto ai pazienti non depressi (24, 25).

Da un trial clinico che ha coinvolto 1.319 pazienti è emerso che la SD è associata ad un maggior rischio di progressione dell'aterosclerosi nei pazienti con innesti della vena safena e che un trattamento ipolipemizzante aggressivo potrebbe minimizzare questo aumentato rischio (26).

Nell'Heart and Soul Study, uno studio prospettico che ha seguito per circa 4,8 anni una coorte di 1.017 pazienti ambulatoriali con malattia coronarica stabile, il tasso annuale di eventi cardiovascolari, aggiustato per età, è stato del 10,0% tra i 199 partecipanti con sintomi depressivi e del 6,7% tra gli 818 partecipanti senza sintomi depressivi. Dopo un aggiustamento per comorbilità e gravità della malattia, i sintomi depressivi risultavano associati ad un tasso di eventi cardiovascolari più elevato del 31% (HR 1,31; IC 95% 1,00-1,71, $p=,04$) (27).

Per quanto riguarda la popolazione geriatrica, il Systolic Hypertension in the el-

derly Program che ha seguito oltre 4.500 pazienti con ipertensione sistolica isolata per più di 5 anni, ha trovato che la SD aumentava significativamente il rischio di infarto miocardico e di scompenso cardiaco congestizio, anche dopo aver aggiustato per i tradizionali fattori di rischio (28).

Alcuni studi mettono inoltre in evidenza come la depressione rappresenti un fattore di rischio di declino funzionale, dato di estrema rilevanza per quanto riguarda la popolazione anziana.

In uno studio italiano su 265 pazienti anziani con infarto del miocardio, la presenza di SD è risultata tra i determinanti negativi più significativi di declino della funzionalità fisica (29).

In uno studio prospettico su 391 pazienti con insufficienza cardiaca scompensata è emersa un'associazione forte e graduata tra gravità dei sintomi depressivi al basale e il tasso di end point combinato di declino funzionale o morte a sei mesi. Dopo aggiustamento per fattori demografici, storia clinica, stato funzionale basale e gravità clinica, i pazienti con 11 sintomi depressivi, rispetto a quelli con meno di 6 sintomi depressivi, avevano un rischio dell'82% superiore di declino funzionale o morte, mentre i livelli intermedi di depressione mostravano sintomi di rischio intermedio. Tuttavia, dopo l'analisi multivariata, l'associazione con la mortalità era meno forte e non più statisticamente significativa (30).

Depressione e SD come fattori predittivi dell'esordio di malattia cardiovascolare

Il dato ancora più rilevante e preoccupante è che la depressione ma anche la sola SD rappresentano fattori predittivi indipendenti di sviluppo di malattia coronarica, sia fatale che non fatale, in soggetti

inizialmente privi di patologia cardiovascolare.

Lo Study of Osteoporotic Fractures che ha seguito per circa 6 anni oltre 7.500 donne con più di 67 anni, ha messo in evidenza come all'aumentare della SD misurata con la GDS aumenti gradualmente anche il rischio di mortalità generale, ma in particolare di mortalità per cause cardiovascolari; nel complesso, il rischio aumenta del 50% rispetto ai soggetti di controllo (31). Anche nel National Health and Nutrition Examination Survey è stata dimostrata l'associazione con eventi coronarici nei maschi (n=2.886), con un rischio che aumenta più del doppio per gli eventi fatali (RR 2,34; IC 95% 1,54-3,56) e di oltre il 70% per gli eventi non fatali (RR 1,71; IC 95% 1,14-3,56). Nelle oltre 5.000 donne seguite, invece, si è visto che il rischio aumenta significativamente solo per gli eventi non fatali (RR 1,73; IC 95% 1,11-2,88) (32).

Questo risultato suggerisce che le donne, pur avendo una prevalenza di SD superiore ai maschi, sono a minor rischio di sviluppare una patologia cardiovascolare fatale. Risultati interessanti sono emersi anche dall'Italian Longitudinal Study on Aging che ha seguito dal 1992 una coorte di oltre 5.000 individui di 65-84 anni. Al primo follow-up, nel 1996, è stato osservato che nella donna con SD alla valutazione basale, era significativamente aumentato il rischio di mortalità generale (RR 1,43; IC 95% 1,04-1,95), ma non di eventi coronarici fatali e non fatali.

Nella coorte maschile, di oltre 2.800 soggetti, la presenza di SD alla valutazione basale era associata ad una più elevata incidenza di eventi coronarici sia fatali che non-fatali (HR 1,66; IC 95% 1,06-2,60) e con la mortalità sia coronarica (HR 2,49; IC 95% 1,60-3,87) che totale (HR 2,02; IC 95% ,58-2,58).

Questi dati sembrano suggerire che,

mentre nel maschio la SD si associa ad un elevato rischio cardiovascolare, nella donna non aumenta il rischio cardiovascolare, bensì di altre patologie che portano ad un incremento della mortalità generale. Questo dato andrà comunque confermato utilizzando i dati del follow up successivo: potrebbe infatti essere che le donne abbiano un cluster di fattori di rischio cardiovascolari inferiore ai maschi e, quindi, che semplicemente sviluppino la patologia in tempi più lunghi.

In conclusione, comunque, sia nei maschi che nelle femmine con SD in età anziana la mortalità è significativamente aumentata (33).

In una meta-analisi del 2002 che ha analizzato 11 studi longitudinali è emerso che la depressione clinica e la SD sono associate allo sviluppo di coronaropatia in maschi e femmine inizialmente sani ma che la depressione clinica è un predittore più forte della SD, facendo ipotizzare l'esistenza di una relazione dose-risposta tra la depressione e la coronaropatia (34).

In una review del 2003 che ha incluso 10 studi con un follow-up di almeno 4 anni, è emerso che l'entità del rischio della SD per l'insorgenza della malattia coronarica è pari all'1,64 (IC 95% = 1,41-1,90) (35).

Da una review e metanalisi di 28 studi comprendenti all'incirca 80.000 soggetti con un follow-up medio di 10,6 anni è emerso che la depressione è associata allo sviluppo di diverse patologie cardiovascolari ma che i tassi di incidenza negli studi relativi alla popolazione anziana sono significativamente più elevati rispetto alle altre fasce di età.

La depressione incrementa in modo moderato il rischio di infarto miocardico, di coronaropatia, di malattie cerebrovascolari e di altre patologie cardiovascolari e il disturbo depressivo maggiore, diagnosticato clinicamente, risulta essere il fatto-

re di rischio più importante per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Poiché la forza dell'associazione tra SD e sviluppo di malattie cardiovascolari è più debole rispetto a quella con la depressione diagnosticata clinicamente, come in altri studi, si è ipotizzata l'esistenza di una relazione dose-risposta (36).

I risultati di una review e metanalisi del 2011 di 28 studi prospettici di coorte (317.540 partecipanti) con un follow-up compreso tra i 2 e i 29 anni, dimostrano che la depressione è associata ad un aumento significativo del rischio di sviluppare ictus, di ictus fatale e ictus ischemico (37).

Questo risultato è in linea con i dati dello studio INTERSTROKE, un ampio studio caso-controllo dal quale è emerso che la depressione auto-riferita è associata ad un significativo aumento del rischio di ictus (OR 1,35; IC 99% 1,10-1,66) nei 3.000 casi e 3.000 controlli appaiati provenienti da 22 paesi (38).

Dall'analisi dei dati relativi a 2.812 anziani del New Haven EPESE project è emerso che tra le donne anziane, ma non tra gli uomini, i sintomi depressivi sono associati ad un aumentato rischio di incidenza di eventi di cardiopatia ischemica, indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio noti; tuttavia, la correzione per compromissione della funzione fisica ha ridotto il rischio a livelli non significativi; è inoltre emerso che nelle donne ma non negli uomini, elevati livelli di sintomi depressivi sono associati in modo significativo ad un aumentato rischio di incidenza di cardiopatia ischemica facendo ipotizzare l'esistenza di un effetto gradiente piuttosto che di un effetto soglia (39).

Uno studio prospettico di popolazione che ha coinvolto e seguito per 12 anni 1.196 anziani ha trovato una correlazione tra gravità della SD e elevato rischio di

mortalità per malattia coronarica o infarto del miocardio negli uomini e nelle donne (40).

I dati di un recente studio di coorte condotto su un campione di 2.728 anziani mostrano come gli anziani con severa SD alla valutazione basale e senza patologie cardiovascolari, hanno una maggior probabilità di sperimentare un evento di malattia coronarica, come infarto del miocardio o morte per malattia coronarica, in un periodo medio di 15 anni anche dopo aggiustamento per le caratteristiche demografiche e per i fattori di rischio cardiovascolare noti; le analisi mostrano inoltre che l'aumentato rischio di coronaropatia coronarica conferito dalla depressione è comparabile tra i due generi e tra i bianchi e i neri (41).

Depressione e malattia cardiovascolare: quali meccanismi?

I meccanismi alla base della relazione tra depressione e malattia cardiovascolare sono ancora poco chiari. La depressione, pur essendo considerata una patologia psichiatrica, è governata da meccanismi patofisiologici che sono associati anche alla funzione cardiovascolare.

In questa sezione verranno sinteticamente descritti i principali meccanismi che si ipotizza siano alla base di questa associazione (*Figura 1*).

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Diversi studi hanno trovato nei pazienti con depressione elevati livelli di cortisolo

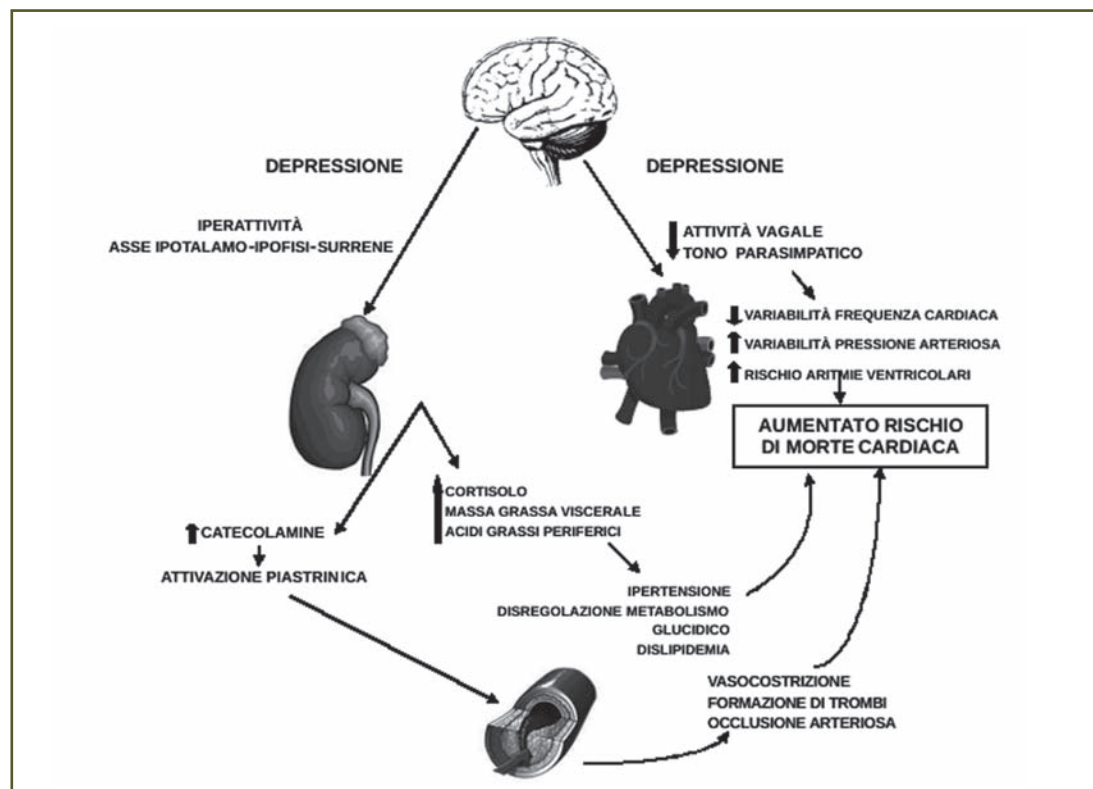


Figura 1 - Potenziali meccanismi fisiopatologici nell'associazione depressione-malattia cardiovascolare (modificata da Kemp et al., 2003, 42).

ma la ricerca attuale ha messo in evidenza una variabilità nel funzionamento dell'asse **ipotalamo-ipofisi-surrene** suggerendo che nella depressione si assiste ad un'alterazione della funzionalità dell'asse piuttosto che ad un'aumentata attivazione dello stesso (43). L'alterazione dell'asse **ipotalamo-ipofisi-surrene** è legato a sua volta a fattori di rischio di molte malattie cardiovascolari come l'obesità, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia, l'aumento della pressione arteriosa e la frequenza cardiaca elevata (44).

Ipotesi piastrinica

L'attività delle piastrine è un fattore importante nello sviluppo di aterosclerosi, sindromi coronariche acute e trombosi. Studi trasversali hanno trovato un'associazione tra una maggiore reattività piastrinica e livelli più elevati di depressione in soggetti sani e in persone con malattia coronarica e con aterosclerosi aortica toracica (45).

Sistema nervoso autonomo

Diversi lavori hanno trovato un'associazione tra alterazioni del sistema nervoso autonomo e malattia coronarica: l'iperattività del sistema nervoso simpatico è infatti risultata associata all'ipertensione così come ad altri fattori di rischio di mortalità per malattia coronarica quali la riduzione della variabilità della frequenza cardiaca, la diminuzione del tono vagale e il ridotto recupero della frequenza cardiaca (46, 47).

Nonostante i risultati siano contraddittori, un'anormale funzionamento del sistema nervoso autonomo è stato trovato anche nei pazienti depressi e diversi studi trasversali hanno trovato in pazienti depressi con malattia coronarica, una diminuita variabilità della frequenza cardiaca (48).

Infiammazione

Diversi lavori suggeriscono che alterazioni nel sistema immunitario e l'infiammazione abbiano il ruolo di mediatori nell'associazione tra depressione e malattia cardiovascolare. Frequenti alterazioni di marker proinfiammatori, quali la proteina C reattiva ed alcune interleuchine, sono state trovate nei soggetti con depressione e, sia in studi di popolazione che in studi su soggetti con malattia coronarica è stata trovata un'associazione tra infiammazione e depressione maggiore (49, 50).

Stile di vita e fattori di rischio comportamentali

Il fumo, la mancanza di attività fisica e l'assunzione eccessiva di alcol sono importanti fattori di rischio cardiovascolare e diversi studi hanno trovato nelle persone affette da depressione scarsa compliance terapeutica, scarsa e inadeguata attività fisica, alimentazione scorretta, aumentato fumo e aumentato consumo di alcolici (51, 52).

Il trattamento della depressione nel paziente con malattia cardiovascolare

Fino a poco tempo fa non esistevano raccomandazioni specifiche per la gestione della depressione nei pazienti con malattie cardiache ma l'aumentata consapevolezza del legame tra depressione e malattia cardiovascolare ha portato negli ultimi anni alla realizzazione di studi dedicati a valutare gli esiti del trattamento della depressione e la prevenzione di futuri eventi cardiaci in pazienti con malattia coronarica.

Gli studi si sono così concentrati sugli antidepressivi, la psicoterapia e altri interventi non farmacologici, compresa l'attivi-

tà fisica aerobica che sembra avere effetti positivi sia sul versante cardiaco che su quello della depressione.

Attualmente gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), in particolare la sertralina e il citalopram, sono i più usati per il trattamento della depressione nei pazienti con malattia coronarica, contrariamente ai triciclici che possono comportare incremento della frequenza cardiaca, ipotensione posturale, alterazioni della conduzione e riduzione della variabilità della frequenza cardiaca (53). Recenti evidenze suggeriscono però un possibile aumento del rischio di ictus emorragico e della mortalità in donne in postmenopausa in trattamento con SSRI (54). Con riferimento agli anziani in particolare, il primo dato da sottolineare è che purtroppo sono spesso esclusi dai protocolli di ricerca, motivo per cui sappiamo ancora molto poco degli effetti dei farmaci in questo gruppo di persone.

Questo quadro risulta ulteriormente complicato dagli effetti dell'invecchiamento quali la riduzione della funzionalità epatica e renale, la maggior suscettibilità agli effetti collaterali dei farmaci, la comorbidità e la conseguente interazione con altri farmaci (55).

A partire dagli anni '90 sono nati nuovi orizzonti di ricerca riguardanti farmaci antidepressivi con meccanismi d'azione differenti. Una specifica attenzione è stata posta ai rapporti fra stress, umore e ritmi circadiani.

Da questo nuovo filone di ricerca è nata una molecola approvata nel Febbraio 2009 dall'European Medicines Agency per il trattamento della depressione maggiore: si tratta dell'agomelatina, la cui azione antidepressiva si esplica attraverso l'azione agonista sui recettori MT1 e MT2 della melatonina ed antagonista sui recettori serotoninergici 5HT-2c che non blocca il

reuptake delle monoammine e non causa l'aumento di serotonina (56). Agomelatina ha un'azione specifica sulla risincronizzazione dei ritmi circadiani, spesso alterati nella popolazione depressa, in particolare nei pazienti anziani.

L'efficacia antidepressiva di agomelatina è stata inizialmente valutata in studi di confronto con placebo e successivamente verso molecole di confronto come sertralina, venlafaxina, escitalopram e fluoxetina (57).

In tutti gli studi di confronto agomelatina ha dimostrato di essere superiore o non inferiore in termini di efficacia antidepressiva, con alcuni benefici specifici come il precoce senso di benessere (58), il miglioramento della lucidità di pensiero (59) e la riduzione dell'apatia (60) tipica dei farmaci serotoninergici. Agomelatina ha dimostrato un'efficacia antidepressiva completa su tutti i sintomi nucleari (61), umore depresso, anedonia, sfera funzionale, ansia. In particolare, su quest'ultima, agomelatina ha dimostrato una differenza significativa vs. placebo sia sulla popolazione generale che sul sottogruppo con livello di ansia elevato (62), nonché rispetto a molecole di confronto (sertralina, fluoxetina e venlafaxina) verso le quali agomelatina ha dimostrato un'efficacia sulla sintomatologia ansiosa significativamente maggiore. Grazie al suo particolare meccanismo d'azione, l'agomelatina è priva di effetti avversi spesso osservati con altri antidepressivi dell'ultima generazione e non è associata al rischio di altri eventi avversi più gravi (sindrome serotoninergica e sintomi da discontinuazione) (57). In particolare, l'uso di agomelatina non è associato a variazione dei parametri cardiaci (tratto Q-T, frequenza e pressione arteriosa), non porta ad aumento di peso e non causa disfunzioni sessuali (56).

L'innovazione farmacologica e l'effec-

tiveness clinica rendono l'agomelatina un'opzione valida per il trattamento della popolazione depressa, inclusi i pazienti depressi in comorbidità con altre patologie non psichiatriche.

Conclusioni e prospettive future

Diversi e importanti studi hanno dimostrato che non solo la depressione clinicamente accertata, ma anche la sola SD comporta un aumentato rischio di malattia coronarica in soggetti sani e rappresenta un fattore prognostico negativo nei pazienti con malattia coronarica, nei quali è estremamente frequente. L'elevata prevalenza di depressione, SD e malattia

cardiovascolare nella popolazione anziana richiede che venga posta maggiore attenzione a questa categoria di pazienti, il cui quadro risulta ulteriormente complicato dalla frequente presenza di comorbidità e di declino funzionale. Dalla letteratura sono emerse diverse lacune nella gestione del paziente anziano con depressione e del paziente anziano con depressione e malattia cardiovascolare. Per questo motivo è di fondamentale importanza, da una parte prevedere nella routine clinica l'uso di strumenti di screening della depressione e dall'altra parte realizzare trial clinici ad hoc che permettano di studiare in maniera approfondita gli effetti degli antidepressivi sulla popolazione anziana.

Glossario

Disability-Adjusted Life Year (DALY): indica gli anni di vita persi a causa della disabilità e della mortalità precoce ed è un'unità di misura utilizzata per esprimere quantitativamente l'impatto di una malattia sulla salute.

Center for Epidemiologic Study-Depression Scale (CES-D Scale): questionario di 20 domande creato per misurare i sintomi della depressione negli studi epidemiologici della popolazione generale ma che si è rivelato di particolare utilità nella valutazione dei sintomi depressivi nell'anziano. Il questionario può essere autosomministrato o somministrato da un intervistatore.

Geriatric Depression Scale (GDS): è una tra le più diffuse scale per la valutazione di sintomi depressivi nell'anziano e può essere utilizzata anche nel paziente con demenza di grado lieve-moderato. Il questionario, composto da 30 domande,

può essere autosomministrato o somministrato da un intervistatore.

Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC): nasce nel 1998 dalla collaborazione fra l'Istituto Superiore di Sanità e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri ed è costituito da una rete di centri ospedalieri pubblici collocati in tutto il territorio italiano. Gli obiettivi principali dell'OEC sono:

- la descrizione della distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana;
- la stima della prevalenza di condizioni ad alto rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, inattività fisica, obesità, diabete);
- la stima della prevalenza delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica.

Tra il 1998 e il 2002 è stata condotta la prima indagine dell'OEC che ha coinvolto 4908 uomini e 4804 donne. Nel 2008 è iniziata la seconda indagine.

Bibliografia

- Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry*. 1999; (60) S20: 9-15.
- Beekman ATF, Copeland JRM, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*. 1999;174: 307-311.
- Strnad J, Bahro M. Depression in old age. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999; 129(33): 1162-1170.
- Blazer DG, Hybels CF, Pieper CF. The association of depression and mortality in elderly persons: a case for independent pathways. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56 (8): M505-509.
- Penninx BW, Deeg DJ, van Eijk JT et al. Changes in depression and physical decline in older adults: a longitudinal perspective. *Journal of Affective Disorders*. 2000; 61: 1-12.
- Cole MG, Yaffe MJ. Pathways to psychiatric care of the elderly with depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1996; 11: 157-161,
- Rapp SR, Davis KM. Geriatric depression: physicians' knowledge, perceptions, and diagnostic practice. *Gerontologist*. 1989; 29: 252-257.
- Baldwin RC, Chiu E, Katona C et al. Guidelines on Depression in Older people: Practising the Evidence. 2002 London: Martin Dunitz.
- Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 157-160,
- The global burden of disease: 2004 update-World Health Organization 2008.
- Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113 (5): 372-387.
- Barua A, Ghosh MK, Kar N, Basilio MA. Prevalence of depressive disorders in the elderly. *Ann Saudi Med*. 2011; 31(6): 620-624,
- Minicuci N, Maggi S, Pavan M et al. Prevalence rate and correlates of depressive symptoms in older individuals. The Veneto Study. *J Gerontol Biol Sci*. 2002; 57 (3): M 55-61.
- Zunzunegui MV, Beland F, Llacer A, Leon V. Gender difference in depressive symptoms among Spanish elderly. *Soc Psychiatry and Psych. Epidemiol*. 1998; 33 (5): 195-205,
- World Health Organization. Report of the World Health Organization Study Group. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2008. Accessed December. 15, 2009. Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf.
- World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease: Pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, Switzerland: WHO; 2007.
- European Cardiovascular Disease Statistics; British Heart Foundation Health Promotion Research Group and Health Economics Research Centre. 2005 edition.
- European Society of Cardiology - Cardiovascular Diseases in Europe - 2006.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2007 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007.
- Ariyo AA, Haan M, Tangen CM et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly americans. *Circulation*. 2000; 102: 1773-1779,
- Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA*. 2006; 295(24): 2874-2881,
- Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*. 2004; 66(3): 305-315,
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004; 66(6): 802-813,
- van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004; (6): 814-822.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146.538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006; 23: 2763-2774.

26. Wellenius GA, Mukamal KJ, Kulshreshtha A et al. Depressive symptoms and the risk of atherosclerotic progression among patients with coronary artery bypass grafts. *Circulation*. 2008; 117(18): 2313-2319.
27. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008; 300(20): 2379-2388.
28. Abramson J, Berger A, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2001; 161(14): 1725-1730.
29. Marchionni N, Fattiroli F, Fumagalli S et al. Determinants of exercise tolerance after acute myocardial infarction in older persons. *J Am Geriatr Soc* 48: 146-153, 2000.
30. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(1): 199-205.
31. Wooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 2129-2135.
32. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2000; 160(9): 1261-1268.
33. Marzari C, Maggi S, Manzato E et al. National Research Council, Aging Branch, Institute of Neuroscience, Padova, Italy. Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: the Italian longitudinal study on aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(1): 85-92.
34. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002; 23 (1): 51-61.
35. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003; 65 (2): 201-210.
36. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(7): 613-626.
37. Pan A, Sun Q, Okereke OI et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011; 306(11): 1241-1249.
38. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112-23.
39. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women. New Haven EPESE, 1982-1991. *Arch Intern Med*. 1998; 158 (21): 2341-2348.
40. Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H et al. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(8): 757-763.
41. Brown JM, Stewart JC, Stump TE, Callahan CM. Risk of coronary heart disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011; 19(8): 721-729.
42. Kemp DE, Malhotra S, Franco KN, Tesar G et al. Heart disease and depression: don't ignore the relationship. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70(9): 745-746, 749-750, 752-754 passim.
43. Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol*. 2001; 57: 141-152.
44. Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol*. 2001; 57: 141-152.
45. Musselman DL, Marzec U, Davidoff M et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. *Depress Anxiety*. 2002; 15(3): 91-101.

46. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77: 45-54.
47. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2000; 13(6 Pt 2): 112S-122S.
48. Stein PK, Carney RM, Freedland KE et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2000; 48: 493-500.
49. Knolt-Galse JK. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokines IL-6. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100: 9090-9095.
50. Appels A, Bar FW, Bar J et al. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2000; 62: 601-605.
51. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA.* 1990; 264: 1546-1549.
52. Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB et al. Physical activity and depression: evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: 220-231.
53. Summers KM, Martin KE, Watson K. Impact and clinical management of depression in patients with coronary artery disease. *Pharmacotherapy.* 2010; 30(3): 304-322.
54. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (22): 2128-2139.
55. Stefanatou A, Kouris N, Lekakis J. Treatment of depression in elderly patients with cardiovascular disease: research data and future prospects. *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51(2): 142-152.
56. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
57. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet.* 2011; 378: 621-31.
58. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68(11): 1723-1732.
59. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26(5): 252-262.
60. Corruble E et al. EPA. [Abstract]. 2011; Vol 26 (Suppl. 1).
61. Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21 (Suppl. 4): S703-7099.
62. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs.* 2010; 24(6): 479-499.