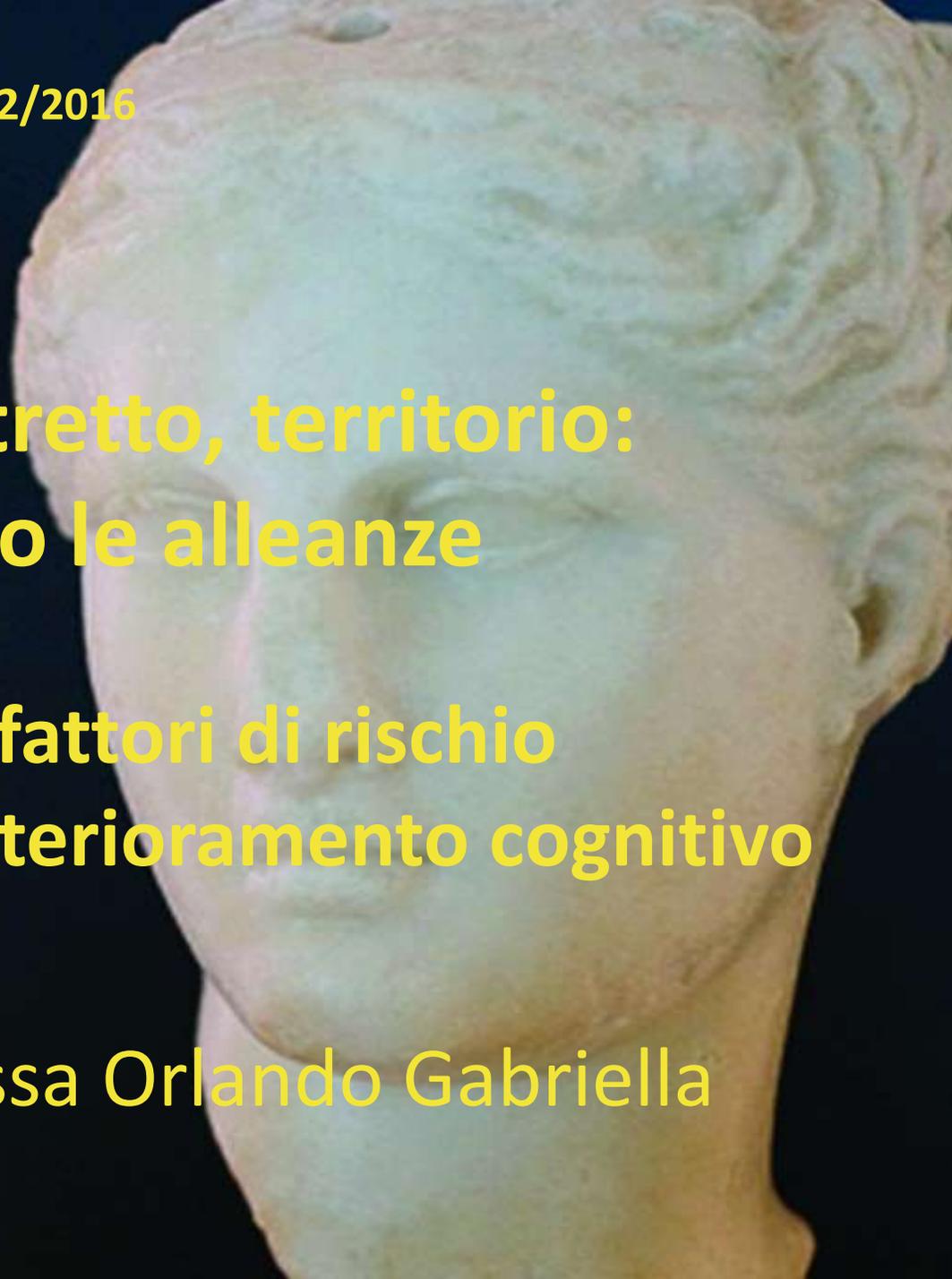


Cittadella della Carità Taranto, 26/02/2016

**Demenze, distretto, territorio:
costruiamo le alleanze**

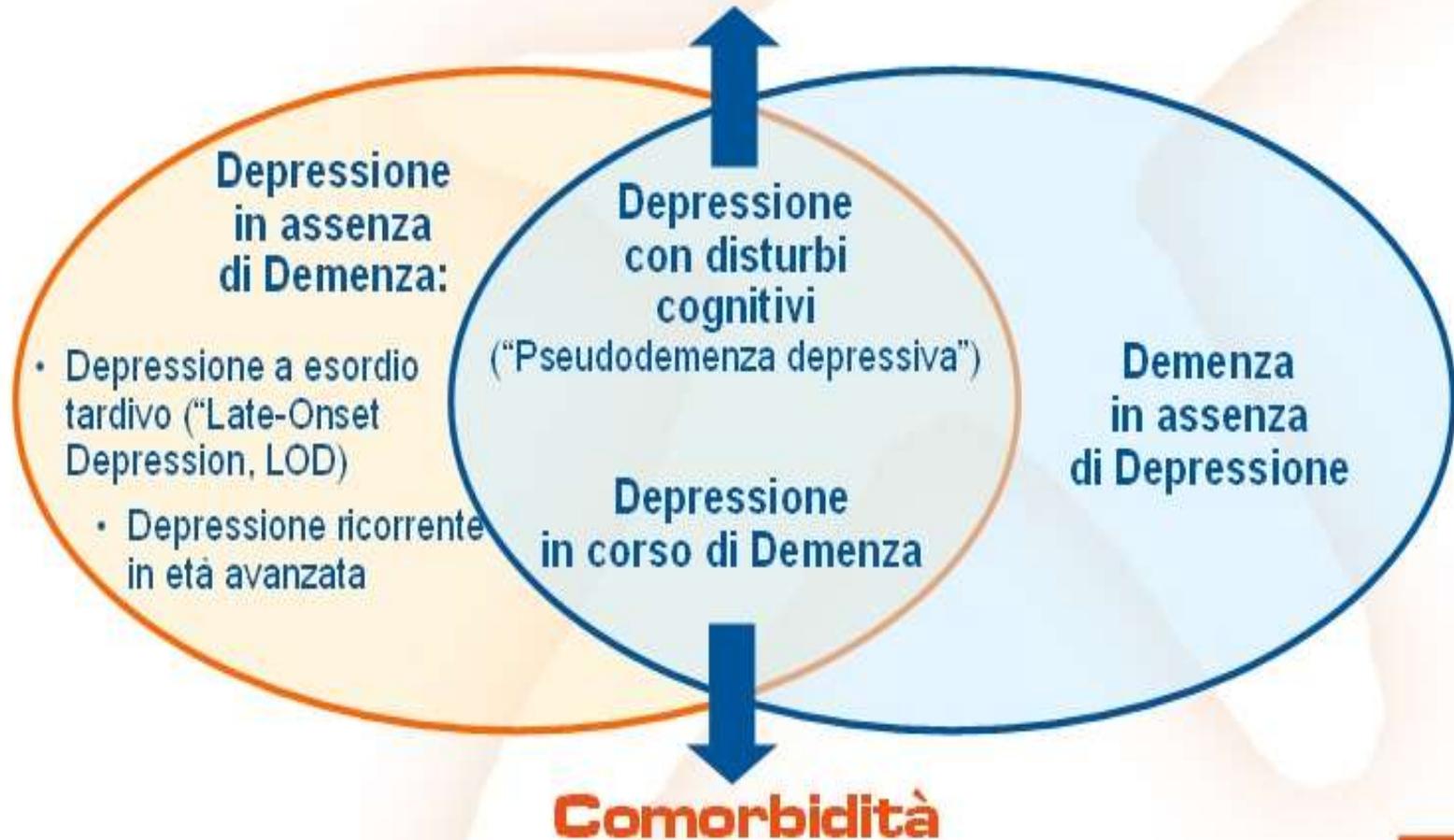
**Depressione, fattori di rischio
cardiovascolare e deterioramento cognitivo**

Dott.ssa Orlando Gabriella



Quadri clinici della depressione senile

Diagnosi differenziale



Malattia di Alzheimer e depressione

Sintomi affettivi e cognitivi
Frequente evoluzione in demenza:
Risoluzione con trattamento



Comorbidità:
identificazione e trattamento
della depressione

Diagnosi differenziale tra la depressione con sintomi cognitivi (pseudodemenza) e la demenza

Demenza

- **Esordio insidioso**
- **Deterioramento cognitivo ingravescente**
- **Mancanza di coscienza del disturbo**
- **Labilità dell'umore**
- **Pazienti collaborativi ma poco accurati nell'esecuzione dei test**
- **Alterazione delle funzioni neurocognitive (es. afasia)**
- **Incostante anedonia**

Pseudodemenza

- **Esordio acuto dei sintomi**
- **Deficit cognitivo fluttuante**
- **Incostante consapevolezza**
- **Umore disforico, spesso con manifestazioni deliranti**
- **Pazienti non cooperativi ai test**
- **Scarsa obiettività neurologica**
- **Anedonia frequente**

Depressione in corso di demenza

- **Prevalenza molto elevata (10-50%)**
- **Rapporto di gravità inversa tra le due condizioni**
 - ▶ Nelle fasi iniziali della demenza la depressione può essere molto evidente e prevalere sul deterioramento cognitivo
 - ▶ Nelle fasi avanzate dominano altre alterazioni psichiche e comportamentali (es. agitazione, aggressività, disinibizione, sintomi psicotici)
- **Possibile sovrapposizione sintomatologica**
 - ▶ Disturbi cognitivi, ritardo motorio, insonnia, calo ponderale e della libido, perdita di interessi, anomalie comportamentali

Managing Depression in Geriatric Populations

JOHN L. BEYER, MD

Annals of Clinical Psychiatry, 19[4]:221-238, 2007
Copyright © American Academy of Clinical Psychiatrists
ISSN: 1040-1237 print / 1547-3325 online
DOI: 10.1080/10401230701653245

Nelle case di cura la prevalenza della depressione e' tra 8-16% ma secondo alcuni autori può raggiungere il 25%



Depressione maggiore (DM) (DSM-IV, ICD-10)

I criteri della DM:
Escludono 2/3-3/4 dei
pazienti anziani con
sintomi depressivi
significativi

Depressione minore (dm)
d.minore, d.sottosoglia,
d.subclinica, distimia

DM e d.minore condividono
nell'anziano:

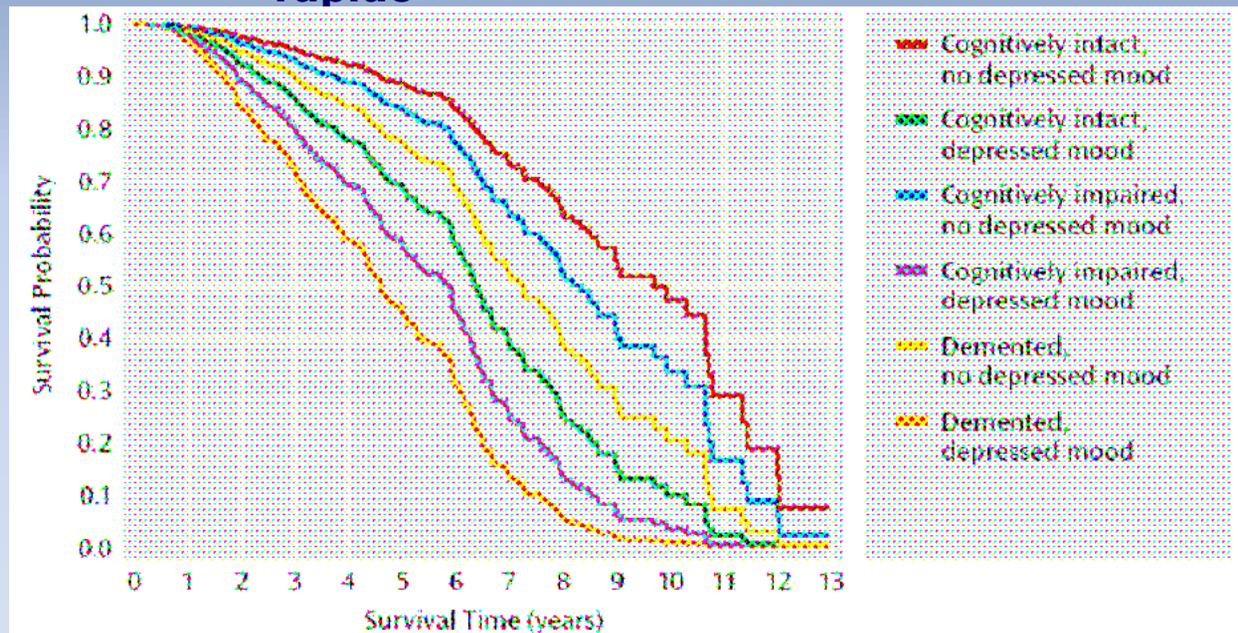
- Fattori di rischio: scarsa salute, isolamento, disabilità'
- Compromissione funzionale di grado paragonabile
- La "dm" è un fattore di rischio per lo sviluppo della DM

Depressione e demenza

- Considerata **possibile causa** di demenza reversibile
- Miglioramento del quadro cognitivo dopo **trattamento farmacologico**
- La depressione spesso **coesiste** con la demenza o la **precede** e il miglioramento può essere transitorio

DEPRESSIONE IN AD

- peggiore qualità di vita
- Riduzione ADL
- declino cognitivo più rapido



Lavretsky et al, Am J Psychiatry, 2010

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA DEPRESSIONE E DEMENZA

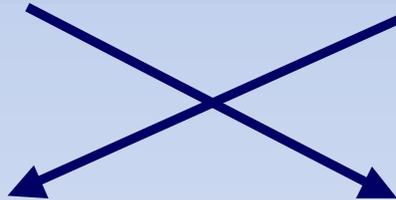


**PROBLEMA: sovrapposizione tra
sintomi depressivi e sintomi di declino
cognitivo e funzionale**

**depressione
si può presentare
con sintomi
cognitivi**



**difficoltà a
gestire attività
quotidiane**



**demenza
si può presentare
con sintomi
affettivi**



**evidente ritiro
dai rapporti
sociali**

Trattamento della depressione

- **E' ben noto che, anche in età adulta, la presenza di depressione riduce le capacità cognitive**
- **Varie ipotesi sono state avanzate circa la relazione tra depressione e demenza:**
 - la depressione può essere un sintomo precoce o prodromico di demenza
 - la diagnosi di depressione può talvolta agevolare quella di demenza, specie negli stadi precoci
 - i soggetti con iniziali deficit cognitivi sono a maggior rischio di sviluppare depressione



**FATTORE DI RISCHIO
O SINTOMO PRODROMICO?**

**BIOMARKER NELLA
DEPRESSIONE AD
INSORGENZA
TARDIVA E NELLA
DEMENZA**

Mediatori della relazione tra depressione e disturbi cognitivi nell'anziano

■ Alterazioni neuropatologiche

- ▶ Atrofia cerebrale, lesioni della sostanza bianca e/o dei circuiti prefrontali e fronto-striatali, ridotto volume dell'ippocampo

■ Deficit di neurotrasmettitori

- ▶ Acetilcolina – Ach; dopamina – DA; noradrenalina – NE; serotonina – 5-HT

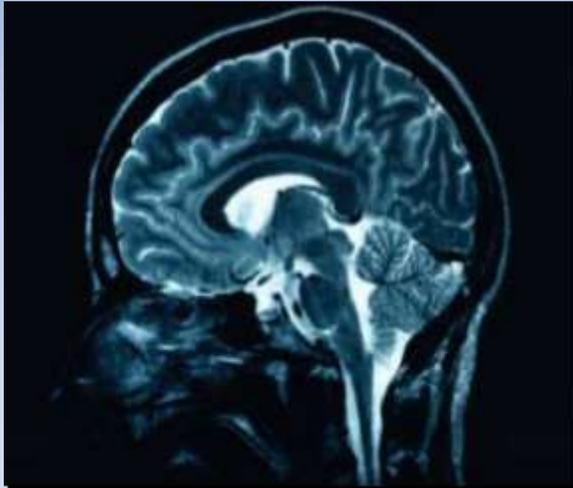
■ Stress e alterata funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA-axis)

■ Disturbi del sonno

■ Perdita di peso

DEPRESSIONE

NEUROIMAGING (MRI)



↓ **integrità sostanza bianca nei circuiti fronto-striato-limbici**

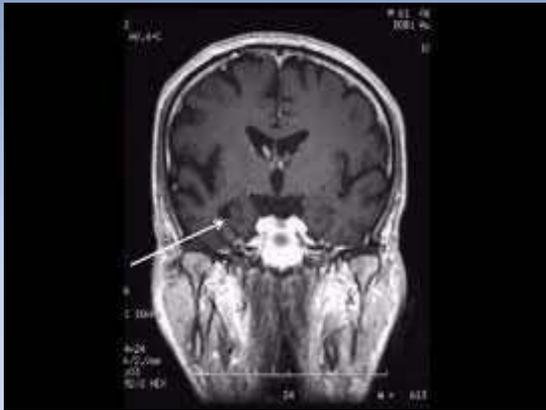
↓↓ **spessore di ginocchio e splenio del corpo calloso**

↓ **volume ippocampo**

↑ **WMLA fattore rischio per demenza**

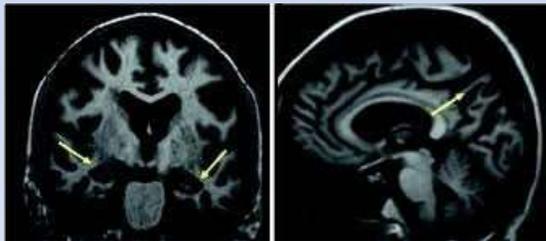
DEMENZA

NEUROIMAGING(MRI)



↓ **volume ippocampo e corteccia entorinale**

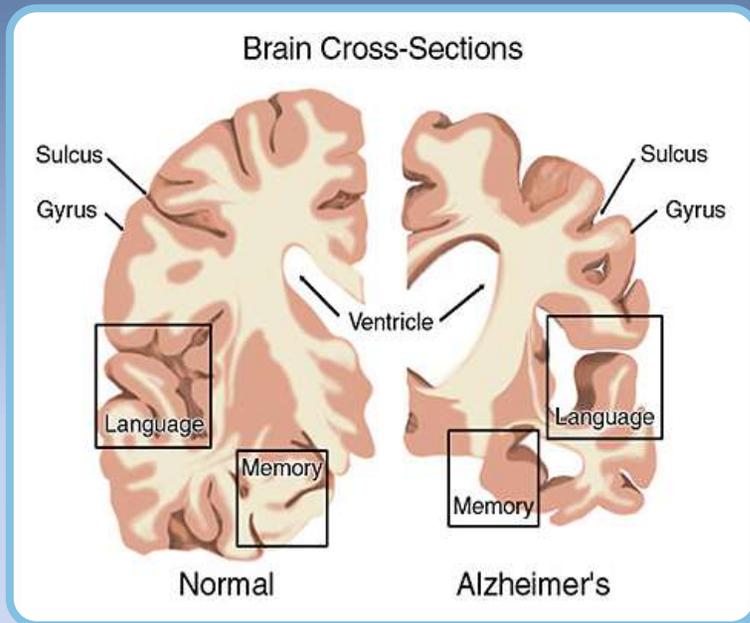
atrofia significativa corteccia temporale anteromediale e giro angolare sinistro



danno sostanza bianca a livello delle connessioni delle strutture limbiche (DTI)

Ippocampo

“Sede” della memoria



Atrofia ippocampo:
patognomonica di AD

Atrofia ippocampo:
riscontro in soggetti con
depressione cronica

Campbell et al, 2004

Ipotesi

- **Depressione** ➔ “stress” cronico ➔ **riduzione BDNF** ➔ **morte neuroni ippocampali**

Effetto neurotrofico degli antidepressivi ???

Genotipo dell'apolipoproteina E (ApoE)

Fattore di rischio comune per AD e depressione?

- Dati di associazione contrastanti
- La presenza dell'allele ϵ_4 aumenta il rischio di sviluppare **MCI** in soggetti anziani con depressione

Geda YE et al., Arch Neurol 2006

- Mutazioni di PS-1
 - Associazione con **depressione** in donne non AD portatrici

Ringman JM et al., J neurol Neurosurg Psychiatry 2004

Depressione e Alzheimer

Ruolo del danno cerebrovascolare

- Proposto come **mediatore** della relazione tra AD e depressione
- Fattore di rischio indipendente per **malattia di Alzheimer**

• Geda YE et al., Arch Neurol 2006

- e per **depressione**

de Groot JC et al., Arch Gen Psychiatry 2000

- **Depressione in AD** associata a **danno cerebrovascolare** della sostanza bianca profonda

Bracco L et al., Dement Geriatr Cogn Disord 2005

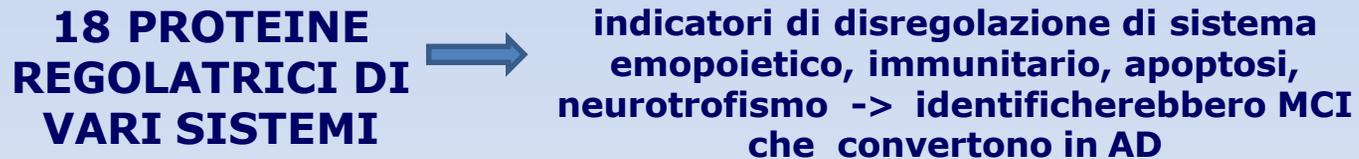
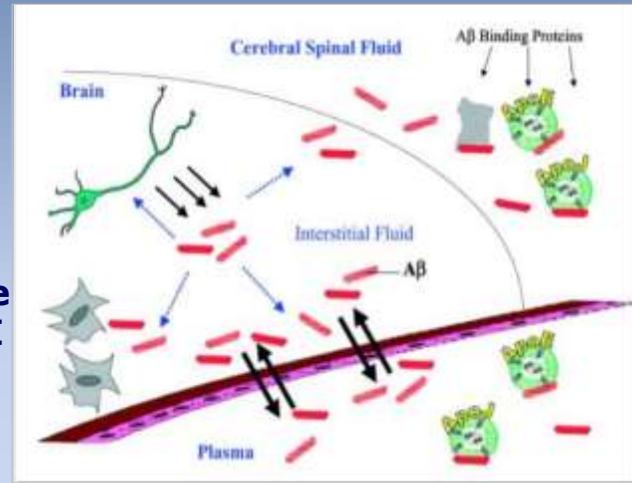
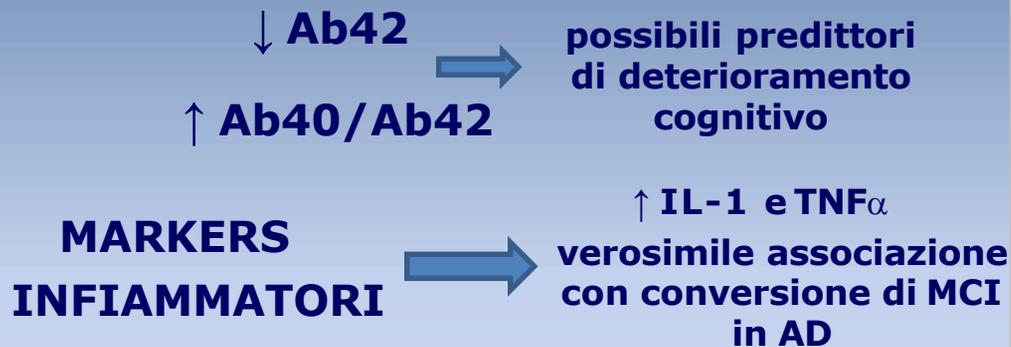
Alzheimer e depressione

Neurotrasmettitori

Disfunzione monoamine	Centrale nella depressione maggiore
In AD	Perdita di cellule noradrenergiche (locus coeruleus) e serotoninergiche (nucleo del raphe dorsale) nei soggetti con AD e depressione

DEMENZA

MARKER PLASMATICI



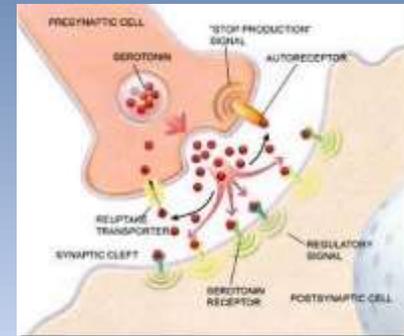
DEPRESSIONE

MARKER GENETICI

**POLIMORFISMO L/L
PROMOTER
TRASPORTATORE DELLA
SEROTONINA**



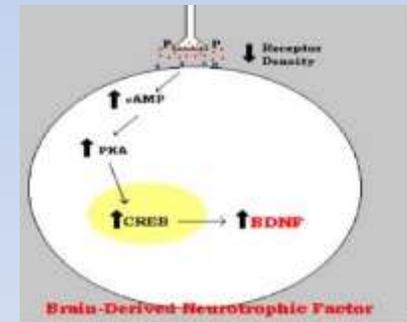
**associazione
con ↓ volume
ippocampo**



**POLIMORFISMO Val66Met
BRAIN DERIVED
NEUROTROPHIC FACTOR
(BDNF)**



**associazione con
iperintensità della
sostanza bianca e
vulnerabilità a
danno vascolare**



ALLELE APOE ε4



probabile ruolo nel sesso femminile

DEMENZA

MARKER GENETICI

**MUTAZIONI
APP O
PRESENILINE**

vari tipi di mutazione (gene
APP su cromosoma 21,
presenilina 1 sul 14,
presenilina 2 sull'1)
responsabili di eAD

**DELEZIONE NEL
GENE DOPAMINA
 β -IDROSSILASI**

probabile modificazione
dell'effetto di ApoE ϵ 4 nel
sesso femminile

**ALLELE
APOE ϵ 4**

implicato nella forma
sporadica di AD e suo
principale fattore di rischio
genetico; predittivo di
progressione più rapida di
AD

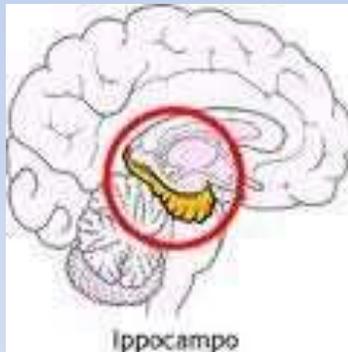


POSSIBILI MECCANISMI

Ipotesi neuroendocrina: asse IIS

DEPRESSIONE

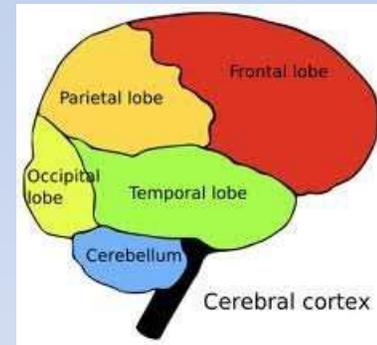
↓
**eccesso
glicocorticoidi**



↑ **atrofia ippocampo**

↓
**BDNF
↓
TGF β1**

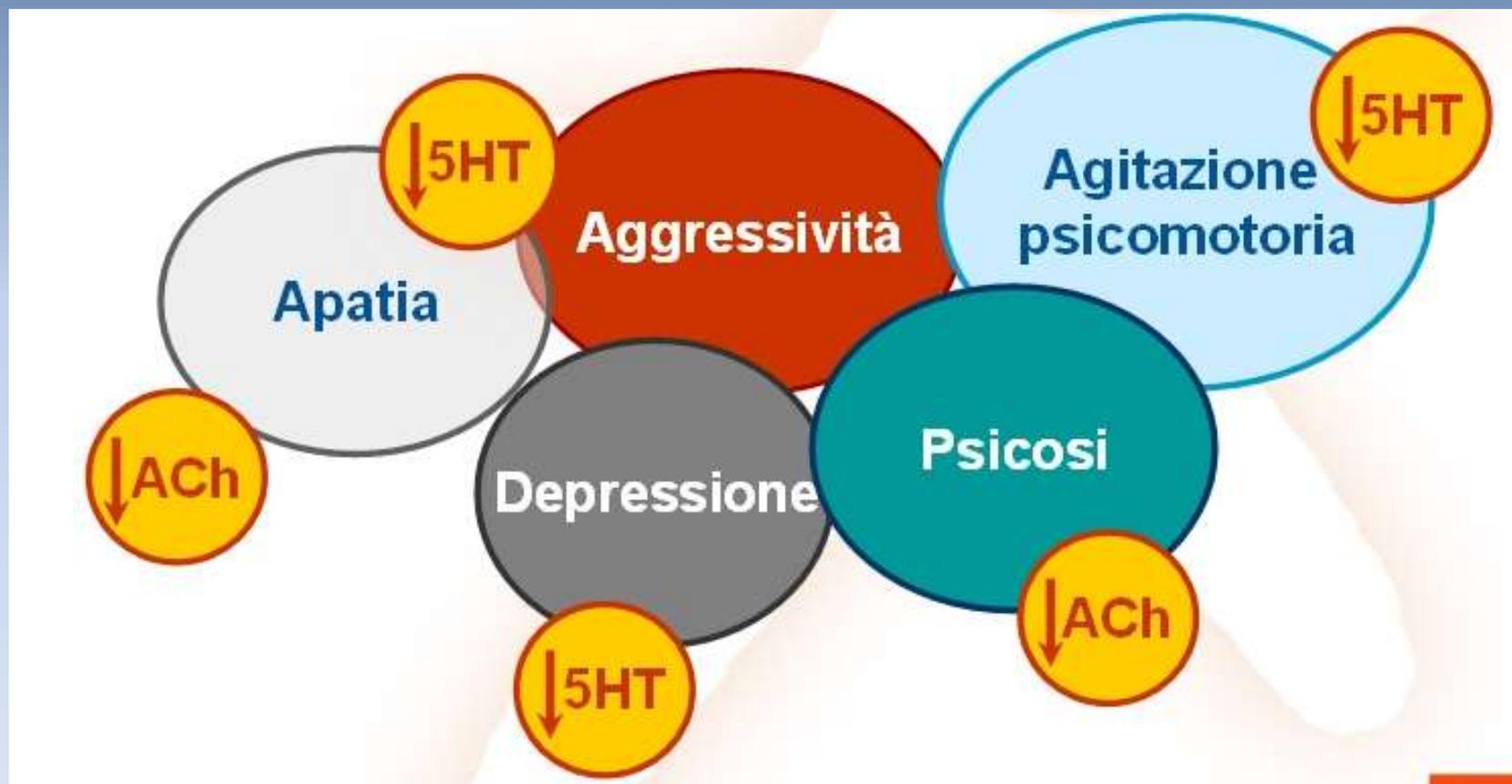
↓
**noradrenalina
e serotonina**



danno corteccia

DEMENZA

Deficit dei neurotrasmettitori dei disturbi psichici in corso di demenza



Adattato da McShane et al., 2000

Depressione nell'anziano: fattori di rischio neurobiologici

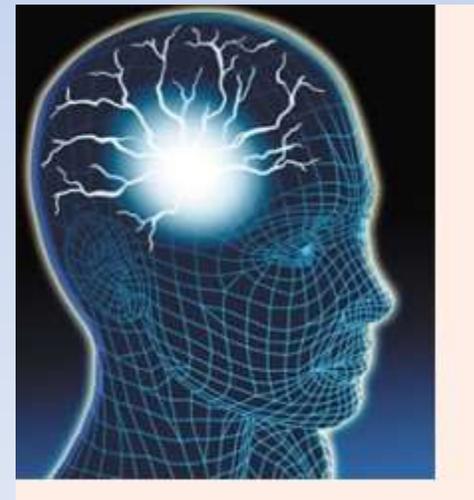
- Riduzione di neurotrasmettitori nel SNC
- Iperattività dell'asse HPA
- Danno ippocampale
- Atrofia corticale
- Microlesioni vascolari (“depressione vascolari”)

Da confermare con ulteriori dati

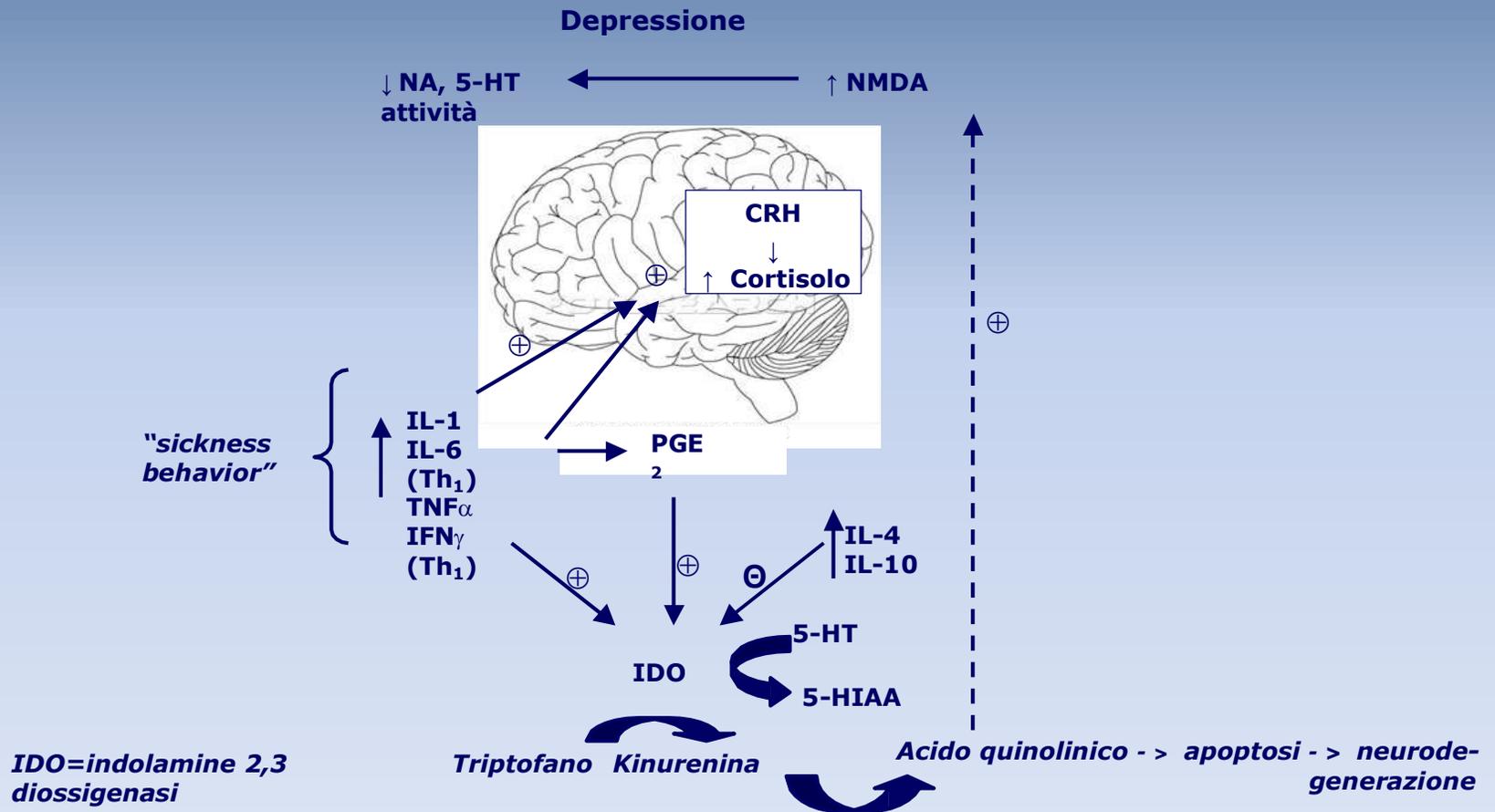
Depressione nell'anziano: fattori di rischio neurobiologici

- **I fattori biologici implicati nella depressione geriatrica sarebbero complessi e comprendono:**
 - **Progressione delle lesioni vascolari nella regione frontostriatale**
 - **Decadimento cognitivo (forse per riduzione del volume ippocampale)**
 - **Presenza del genotipo APOE**

Steffens et al., 2004



POSSIBILI MECCANISMI Ipotesi infiammatoria



Links neurodegenerativi tra depressione e malattia di Alzheimer

The putative neurodegenerative links between depression and Alzheimer's disease

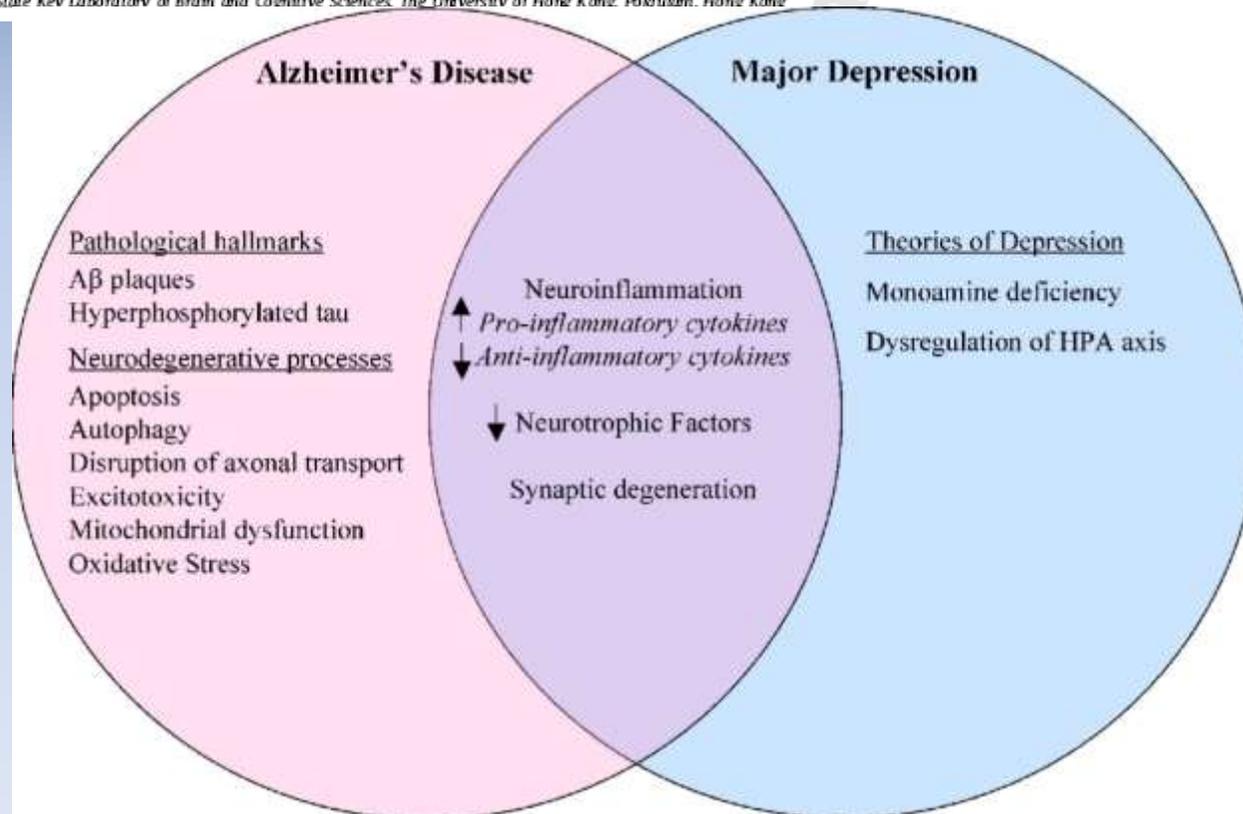
Suthicha Wuwongse^{a,b}, Raymond Chuen-Chung Chang^{b,c,d,*}, Andrew C.K. Law^{a,c,d,**}

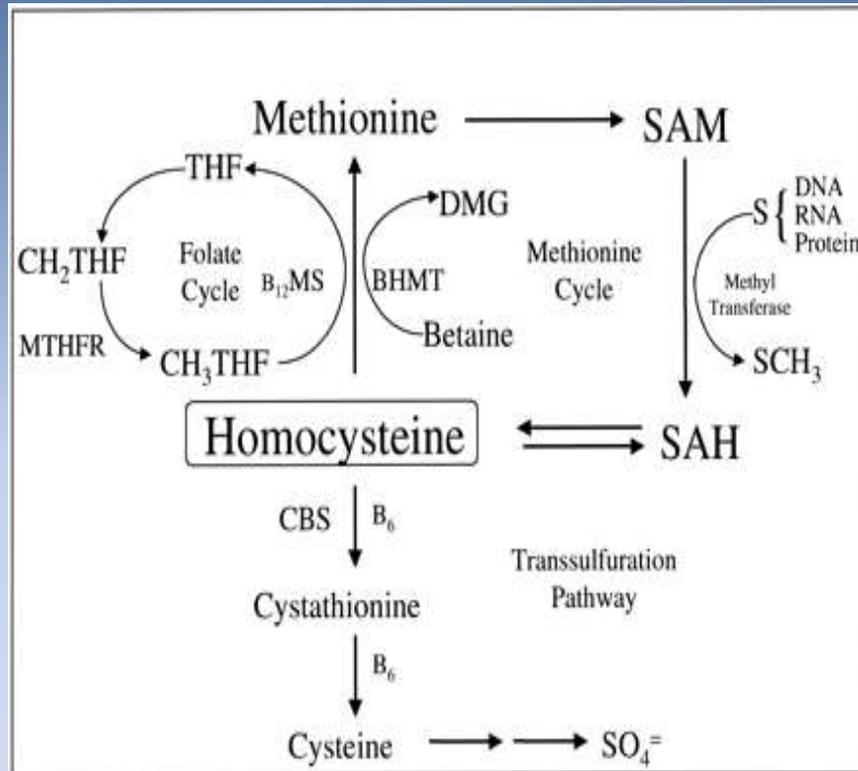
^a Department of Psychiatry, LKS Faculty of Medicine, Hong Kong

^b Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Department of Anatomy, LKS Faculty of Medicine, Hong Kong

^c Research Centre of Heart, Brain, Hormone and Healthy Aging, LKS Faculty of Medicine, Hong Kong

^d State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong





**POSSIBILE MECCANISMO COMUNE:
disturbo della metilazione a livello
centrale**

Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time.

Skarupski et al., Am J Clin Nutr. 2010

CONCLUSION: Our results support the hypotheses that high total intakes of vitamins B-6 and B-12 are protective of depressive symptoms over time in community-residing older adults

Mental health literacy, folic acid and vitamin B12, and physical activity for the prevention of depression in older adults: randomised controlled trial.

Walker et al., Br J Psychiatry. 2010

CONCLUSIONS: Mental health literacy had a transient effect on depressive symptoms. Other than this, none of the interventions significantly reduced symptoms relative to their comparator at 6 weeks or subsequently. Neither folic acid plus B(12) nor physical activity were effective in reducing depressive symptoms.

Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations and clinical issues

Supplementation with folate may help reduce depressive symptoms.

Folate is needed in the brain for the synthesis of norepinephrine, serotonin, and dopamine.

Three forms of folate are commonly used: folic acid, 5-methyltetrahydrofolate (5-MTHF) (also known as methylfolate), and folinic acid.

Some forms may be more bioavailable than others in patients with a genetic polymorphism and in those who take particular medications or use alcohol.

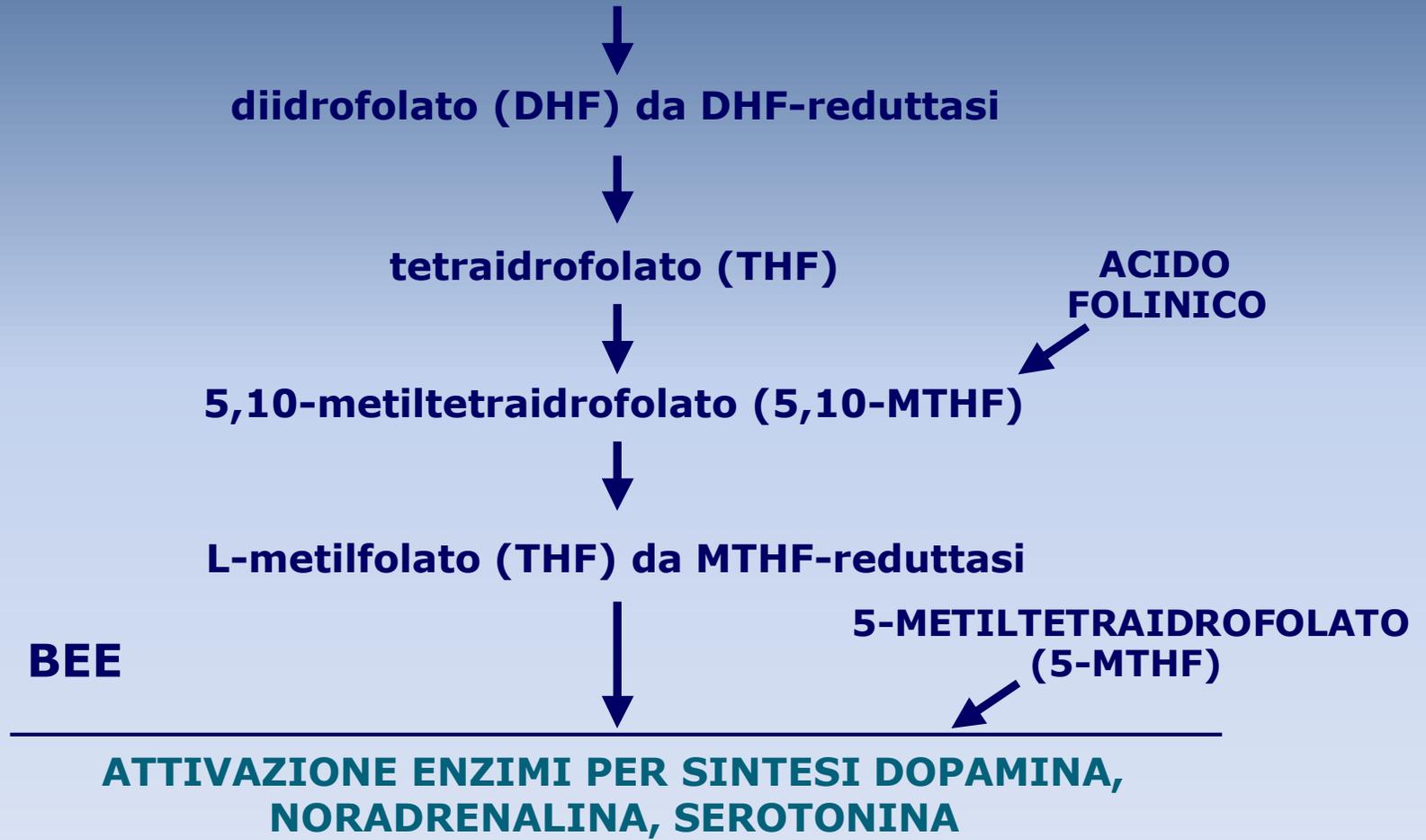
Folic acid augmentation in depressed patients may reduce residual symptoms.

The 5-MTHF formulation indicated efficacy as adjunctive therapy or monotherapy in reducing depressive symptoms in patients with normal and low folate levels, improving cognitive function and reducing depressive symptoms in elderly patients with dementia and folate deficiency, and reducing depressive and somatic symptoms in patients with depression and alcoholism.

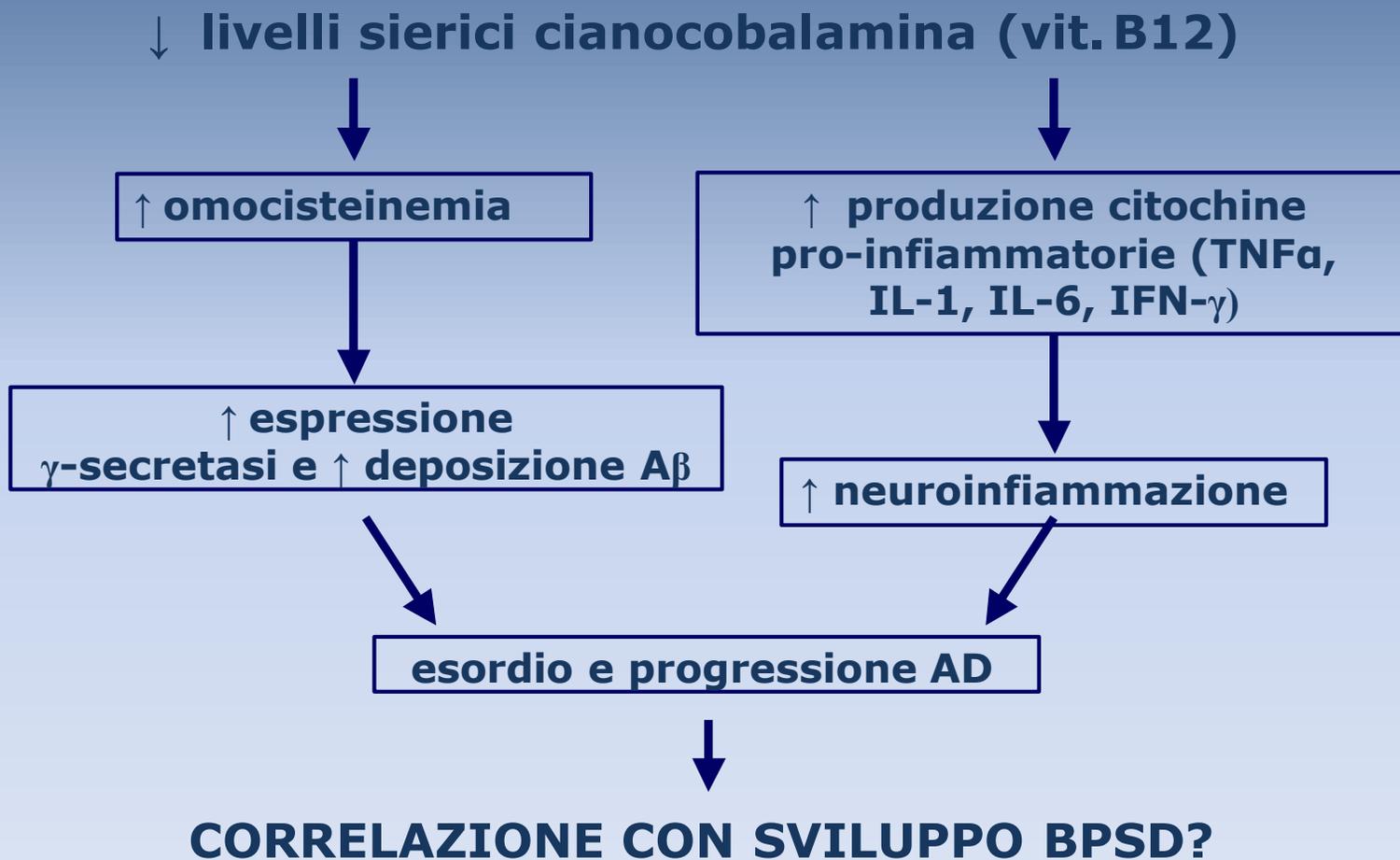
Adjunctive folinic acid reduced depressive symptoms in patients who were partially responsive or nonresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor.

Fava et al., J Clin Psychiatry 2009

ACIDO FOLICO



IPOSTESI





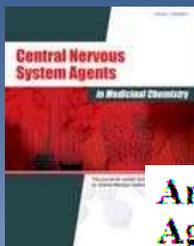
Vitamin B12 Levels in Alzheimer's Disease: Association with Clinical Features and Cytokine Production

Alzheimer's disease (AD) has been associated with up-regulation of pro-inflammatory cytokines (e.g., specific gene variants for $TFN-\alpha$; $IL-6$; $IFN-\gamma$) and low plasma levels of cyanocobalamin (vitamin B12). Our goal was to relate B12 levels to AD symptoms and to expression of pro-inflammatory cytokines.

Clinical manifestations were investigated for a case series of 55 outpatients

Ten patients (18%) had their B12 levels below <250 pg/ml. They did not statistically differ from those 45 who had normal levels in most demographic and clinical features; their MMSE scores were lower (14.7 vs 19.6 $p = 0.03$) but not after adjustment for disease duration. A greater basal production of IL-6 was reported in patients who had low B12 levels compared to normal B12 subjects (1333 pg/ml vs 976 $p < 0.01$); this association was confirmed after controlling for age of onset and APOE genotype.

In conclusion, low B12 level is associated with greater production of IL-6 in peripheral blood mononuclear cells. Further research is warranted to elucidate whether this neuroinflammatory effect of cobalamin is implicated in the pathophysiology of AD.



Anti-Inflammatory Effects of Antidepressants: Possibilities for Preventives Against Alzheimer's Disease

Sadayuki Hashioka^{1,2}, Patrick L. McGeer¹, Akira Monji² and Shigenobu Kanba²

Table 1. Summary of Studies on Serum/Plasma Levels of Inflammatory Mediators in Depressed Patients Before and After Antidepressant Therapy

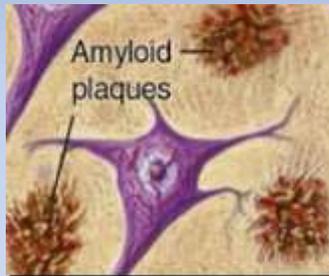
Study	n	Antidepressants	Target Studied	Result
Tughi <i>et al.</i> (2003)	26	SSRIs (mostly Sertraline/Citalopram)	TNF- α	Decrease
			CRP	Decrease
Basterzi <i>et al.</i> (2001)	23	SSRIs (not specified)	IL-6	Decrease
Mynat <i>et al.</i> (2003)	10	Various types (mostly Paroxetine/Fluoxetine)	TGF- β 1	Increase
Kobara <i>et al.</i> (2000)	9	Not specified	IL-6	No change
			IL-10	No change
			IL-1RA	No change
Kraus <i>et al.</i> (2002)	9	SNRI (Venlafaxine)	TNF- α	No change
			sTNF-Rs	No change
	11	Tetracyclic (Mirtazapine)	TNF- α	Increase
			sTNF-Rs	Increase
Kagaya <i>et al.</i> (2001)	12	Mostly TCA (Clomipramine)	TNF- α	Increase
			IL-1 β	No change
			IL-6	No change

IL-1RA, IL-1 receptor antagonist
sTNF-Rs, soluble TNF receptors

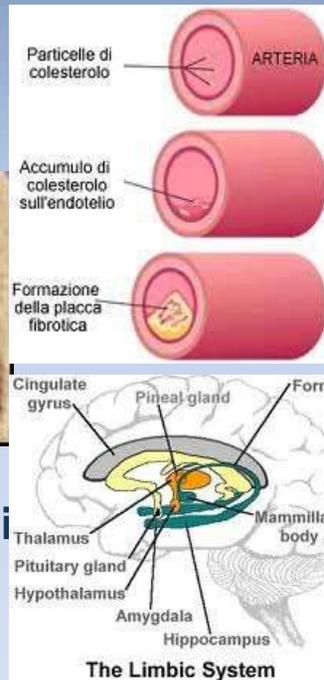
POSSIBILI MECCANISMI

Ipotesi vascolare-metabolica

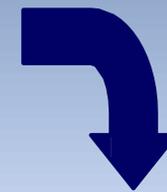
danno vascolare



danni neurobiologici AD



fattori di rischio vascolare depressione



↓ **capacità della riserva cerebrale**



MCI e rapida progressione ad AD

danno circuito frontostriatale e frontolimbico

Fattori di rischio cardiovascolari

Fattori non modificabili

- età (in crescita esponenziale)
- sesso
- suscettibilità genetica.

Fattori potenzialmente modificabili :

- ipertensione arteriosa
- diabete mellito
- ipercolesterolemia
- obesità
- alcune malattie cardiache come fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, ima.
- fumo di sigaretta.

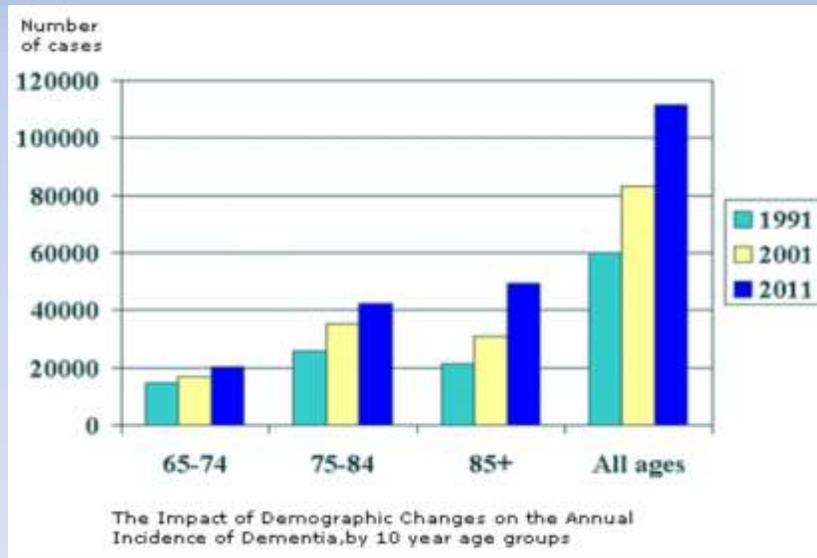
Studi hanno dimostrato che tali condizioni si associano ad un aumentato sviluppo di demenza non solo di tipo vascolare, ma anche di tipo degenerativo , come la malattia di Alzheimer

Fattori di rischio per la depressione

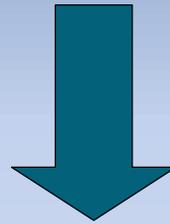
- Da una review di 71 studi emerge che i fattori di rischio per la depressione sono:
 - Presenza di disturbi cronici
 - Fattori vascolari
 - Stato di salute
 - Utilizzo di farmaci
 - Disabilita'
 - Vizi (fumo o abuso di alcol)
 - limitata attivita' sociale
 - Non essere sposati
 - Eta' avanzata

- **Incidenza e prevalenza della demenza sono destinate a crescere nel corso dei prossimi anni**
- **La terapia farmacologica attualmente disponibile permette solo un modesto miglioramento della sintomatologia**

UNICA POSSIBILE STRATEGIA: PREVENZIONE



IDENTIFICAZIONE E MODIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO



**l' "arma" fondamentale finché
non verrà provata l'efficacia di
DISEASE MODIFYING AGENTS**

Prevention Strategy	Observational Studies	Controlled Trials	Future Directions for Research
Vascular risk factors	Older adults with diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity, and metabolic syndrome have a higher risk of dementia and cognitive decline in most studies	Antihypertensives have not consistently reduced the risk of dementia or cognitive impairment among people with hypertension	Trials examining the effect of interventions for diabetes and obesity (in progress)
	These risk factors at midlife are also associated with increased risk of dementia	Statins have not consistently reduced the risk of dementia among people with dyslipidemia	Trials identifying the mechanistic link between vascular risk factors and dementia and determining whether modification is possible through behavior or treatment
	Midlife hypertension is associated with increased risk of dementia in late life; the association between late-life hypertension and dementia is less consistent	Initial trials with diabetes medications show improved cognitive performance in some domains	
Cognitive activity	Greater education and/or participation in cognitively engaging activities at younger or older ages is associated with a lower risk of dementia	Several trials demonstrate better cognitive function and less decline with cognitive interventions	Further trials examining cognitive interventions (in progress)
		The effects of training appear to be domain specific	Controlled trial investigating whether a multifaceted intervention involving cognitive, physical, and social components leads to improved cognitive function
Physical activity	People who engage in high levels of physical activity in midlife or late life have a lower risk of dementia	Improved cognitive performance in people with and without cognitive impairment after exercise interventions	Further trials examining physical activity interventions (in progress)
Social engagement	Most studies suggest that people with limited social networks and low social engagement have a higher risk of dementia	No interventions specifically addressing social engagement	Trials examining social interventions (in progress)
Diet	Higher intake of antioxidants and polyunsaturated fatty acids is generally associated with a lower risk of dementia	Interventions with antioxidants and polyunsaturated fatty acids have benefited cognitive performance and the risk of dementia	Additional controlled trials investigating whether nutritional education and diet modification are beneficial to cognitive function
Depression	People with depression or high depressive symptoms have a higher risk of dementia	Initial evidence suggests that treatment improves cognition in people with depression	Randomized controlled trial investigating whether treatment of depression benefits cognitive function and reduces the risk of dementia

DEMENZA

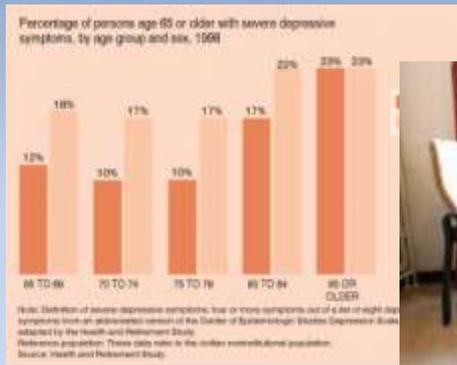
DEPRESSIONE

**MOLTO
FREQUENTI**

**FORTEMENTE
INVALIDANTI**

**GRANDE IMPATTO
SULLA SOCIETA'**

**VEROSIMILE
CONTINUUM
CLINICO/
NEUROPATHOLOGICO**



è fondamentale che la ricerca individui ciò che le due patologie hanno in comune tra loro (biomarker, fattori di rischio) per lo sviluppo di un programma terapeutico mirato

Fattori di rischio

- L'Europa è in prima linea nella ricerca dei fattori che possono aumentare (fattori di rischio) o ridurre (fattori protettivi) l'insorgenza del decadimento cognitivo.
- L'equipe dell'Aging Research Center del Karolinska Institute di Stoccolma, diretto dalla Professoressa Fratiglioni ha eseguito importanti studi di popolazione, che hanno messo in luce come alcuni fattori, quali l'esercizio fisico in età avanzata, proteggano dal decadimento cognitivo, mentre altri quali la solitudine o la bassa scolarizzazione, espongono maggiormente al rischio di sviluppare demenza.
- Una politica sanitaria attenta dovrebbe conoscere i bisogni assistenziali della popolazione anziana e pianificare e adeguare gli interventi.

The background of the image consists of a close-up, high-angle view of water ripples. The water is a vibrant blue, and the ripples create a complex, organic pattern of light and dark blue tones. The lighting is bright, creating a shimmering effect on the water's surface.

**GRAZIE
DELL'ATTENZIONE.**