

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

Anziani e non solo: cosa significa essere soggetti fragili oggi

Simposio - Il Congresso Nazionale ONDA

Osservatorio Nazionale sulla Salute della donna e di genere, 2018

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager • Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998
Quaderni di Medicina e Chirurgia 2019, n. 1

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Febbraio 2019
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

La fragilità nella donna anziana

Alberto Pilotto

Direttore Dipartimento Cure Geriatriche,
OrtoGeriatra e Riabilitazione, Area delle Fragilità,
E.O. Ospedali Galliera di Genova

Dati Istat (Istituto Nazionale di Statistica) riferiti al 2017 indicano che la popolazione italiana è composta per il 22,6% da soggetti d'età ≥ 65 anni e per il 6,8% ≥ 80 anni, con una maggiore prevalenza di donne, connotate da elevata frequenza di vedovanza. In Italia, l'indice di invecchiamento, definito come il rapporto tra il numero di individui > 65 anni e quello dei soggetti tra 0 e 14 anni, è nettamente superiore alla media europea (168,7 vs 127,7), così come l'indice di dipendenza, ossia il rapporto tra ultrasessantacinquenni e soggetti in età lavorativa tra 15 e 64 anni (34,8 vs 29,9). Negli uomini, l'aspettativa di vita è di 80,6 anni alla nascita e di 19 anni a 65 anni, mentre quella delle donne risulta di 84,9 anni alla nascita e di 22,2 anni a 65 anni ¹. Per le donne italiane, di questi 22,2 anni di vita, solo 10,1 sono rappresentati da anni attivi e in salute e tale valore è inferiore rispetto alla maggior parte degli altri Stati dell'Ovest europeo, probabilmente per una disparità di fattori socio-economici, oltre che di programmi di prevenzione tra il nostro Paese e gli altri Stati europei ².

Lo studio SHARE, condotto in 15 Paesi europei su oltre 50.000 soggetti ≥ 50 anni suddivisi in 4 categorie fenotipiche (in salute, pre-fragili, fragili e con disabilità severa), ha mostrato che le donne, pur avendo un'aspettativa di vita maggiore, hanno un'attesa di anni attivi e in salute significativamente inferiore rispetto agli uomini, con una maggior prevalenza di pre-fragilità, fragilità e disabilità in ogni gruppo d'età. Questi dati definiscono il cosiddetto "paradosso di invecchiamento tra uomo e donna", sintetizzato nelle conclusioni degli autori come "gli uomini muoiono, le donne soffrono" ³.

A conferma di tale paradosso, una metanalisi di 5 studi

che avevano misurato l'indice di fragilità (FI) e la mortalità su soggetti di oltre 65 anni ha concluso che gli uomini sono gravati da una mortalità più elevata per ciascun livello di fragilità, ma il sesso femminile si associa a un FI significativamente maggiore in tutti i gruppi d'età, ossia le donne vivono più a lungo, ma invecchiando tendono a manifestare maggiori livelli di comorbidità e disabilità ⁴. Il progetto multicentrico europeo MPI-AGE, che ha coinvolto 9 Centri, di cui 3 italiani, ha misurato la fragilità mediante il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI), un indice prognostico di mortalità basato su una valutazione multidimensionale (VMD) del soggetto anziano, così come multidimensionale è il concetto di fragilità. Complessivamente, 1141 soggetti ricoverati nei reparti di geriatria, per il 61% di sesso femminile e con età media di 84 anni, sono stati suddivisi in gruppi di fragilità crescente in base ai valori dell'MPI (da MPI1 a MPI3) misurato all'ingresso e alla dimissione ospedaliera. Le donne sono risultate più fragili, mentre gli uomini hanno mostrato una maggiore mortalità, confermando il paradosso osservato negli studi epidemiologici (Tab. I). Inoltre, le donne sono apparse associate a un rischio significativamente più alto di istituzionalizzazione, anche indipendentemente dal grado di fragilità ⁵.

In soggetti con più di 65 anni, non istituzionalizzati e seguiti con un follow up di 2,5 anni, è stato dimostrato che la fragilità peggiora la qualità di vita misurata con il questionario *Older People's Quality of Life* (OPQOL). I soggetti meno fragili hanno mostrato livelli più elevati di QOL al basale e un miglioramento di questa nel tempo, mentre i soggetti fragili hanno evidenziato livelli bassi di QOL al basale e un peggioramento di questa nel tempo ⁶.

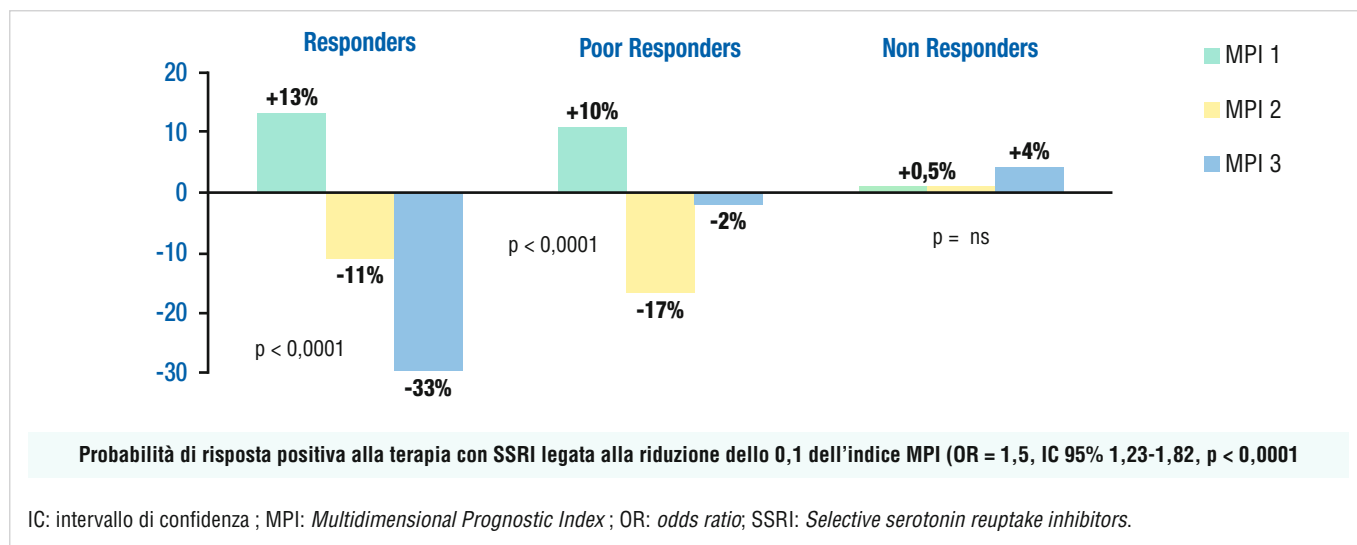
Lo studio ELSA (*English Longitudinal Study of Ageing*), una survey condotta ogni 4 anni (2004, 2008 e 2012) su un totale di 4560 soggetti di oltre 65 anni suddivisi in 2 gruppi d'età (< 75 anni e ≥ 75 anni), ha mostrato che la fragilità aumenta con l'età e tale incremento è maggiore nelle donne. I domini maggiormente predittivi di fragilità

Tabella I.

Risultati a 1 anno dello studio MPI-AGE (modificata da ⁵).

N. pazienti: 1069; F: 60,8%; età media: 84,1 $\pm$ 7,4 anni; mortalità a 1 anno: 33,2% (358 pazienti)									
	Fragilità (MPI)			Mortalità (1 anno)			Istituzionalizzazione		
	Maschi	Femmine	p	Maschi	Femmine	p	Maschi	Femmine	p
MPI 1	19%	12%	0,005	16,5%	2,5%	0,0001	2,8%	15,2%	0,0004
MPI 2	41%	46%		28,2%	22,9%		12,7%	21,7%	
MPI 3	39%	42%		64,5%	42,6%		15,6%	19,5%	

MPI: *Multidimensional Prognostic Index*.

**Figura 1.**

Variazione dell'MPI dopo 6 mesi di terapia antidepressiva con SSRI (modificata da ¹¹).

sono stati le malattie croniche, il carico allostatico (un indice dello stato biologico misurato in base a 9 parametri tra cui i valori di pressione arteriosa, quelli antropometrici ed ematici), la scarsa attività fisica, i sintomi depressivi, la compromissione cognitiva e lo scarso supporto psico-socio-economico ⁷. Trattandosi di parametri in gran parte modificabili, la loro correzione può risultare in una riduzione della fragilità. Una recente revisione degli studi sugli interventi non farmacologici per trattare la fragilità ha evidenziato come l'esercizio fisico, associato o meno a una supplementazione nutrizionale, migliori le performance fisiche nei soggetti anziani fragili e istituzionalizzati, per quanto il campione numericamente limitato non permetta di ricavare informazioni su eventuali differenze di genere ⁸. Anche la dieta mediterranea è apparsa correlata con una significativa riduzione del rischio di fragilità in soggetti di oltre 75 anni istituzionalizzati ⁹.

Uno studio longitudinale che ha arruolato 4402 anziani senza fragilità al basale, seguiti con un follow-up di 8 anni e suddivisi in tre gruppi in base al numero di terapie assunte (0-3, 4-6 e ≥ 7), ha mostrato che livelli crescenti di politerapia si associano a una maggiore incidenza di fragilità, indicando che la riduzione del numero di farmaci, specialmente se non necessari, può costituire un intervento importante per ridurre tale condizione nell'anziano ¹⁰.

Dati italiani relativi a 485 pazienti tra 65 e 93 anni (età media 76,5 anni), di cui 135 maschi e 350 femmine, hanno evidenziato che il trattamento della depressione

con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), dopo 6 mesi, si associa a un miglioramento della fragilità in relazione al grado di risposta alla terapia antidepressiva, con un aumento dei soggetti MPI1, ossia senza fragilità, e una riduzione significativa nei soggetti MPI3, altamente fragili, nei *responders* agli SSRI (Fig. 1) ¹¹.

In uno studio pilota su 90 pazienti anziani con malattia di Alzheimer in fase iniziale, il trattamento integrato per 6 mesi con farmaci anticolinesterasici associati a un intervento di stimolazione cognitiva ha determinato un miglioramento significativo della fragilità intesa come rischio di mortalità, oltre che della funzione cognitiva e dei sintomi depressivi e psichiatrici, rispetto alla sola terapia farmacologica ¹².

Un recentissimo studio multicentrico condotto in 6 ospedali italiani su 126 pazienti > 65 anni ha rilevato che il trattamento per 4 settimane con supplementazioni nutrizionali a base di aminoacidi, rispetto al placebo, si associa a un significativo miglioramento della fragilità misurata con MPI negli uomini, ma non nelle donne, suggerendo l'esistenza di una differenza di genere su basi biologiche e genetiche ¹³.

Indagando su 1344 soggetti, di cui 64 centenari, i polimorfismi genetici che maggiormente influenzano la fragilità quali l'ApoE e l'ACE, associati a minor predisposizione per le malattie cardiovascolari e a maggiore longevità, è stata riscontrata una frequenza significativamente più elevata negli uomini d'età 60-90 anni e nei centenari rispetto alle donne, a conferma che il genoma

umano può influenzare il paradosso di genere tra fragilità e mortalità ¹⁴.

Infine uno studio italiano su 542 anziani ha evidenziato che le attività della vita quotidiana basali e strumentali, l'attività fisica, lo stato economico e il livello di fruizione culturale (leggere libri, frequentare cinema e teatri, viaggiare, ecc.) sono tutti fattori indipendenti in grado di influenzare la fragilità nell'individuo anziano ¹⁵.

In conclusione, i dati sopra esposti dimostrano che la prevenzione e la terapia della fragilità, che si configura come una condizione dinamica di aumentata vulnerabilità su base multidimensionale, devono prevedere un approccio multimodale, con interventi integrati farmacologici e non farmacologici.

Bibliografia

- ¹ ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica). *Annuario Statistico Italiano* - 8 febbraio 2018.
- ² EUROSTAT. *Healthy life years statistics*. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthy_life_years_statistics#Further_Eurostat_information.
- ³ Romero-Ortuno R, Fouweather T, Jagger C. *Cross-national disparities in sex differences in life expectancy with and without frailty*. *Age Ageing* 2014;43:222-8.
- ⁴ Gordon EH, Peel NM, Samanta M, et al. *Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis*. *Exp Gerontol* 2017;89:30-40.
- ⁵ Pilotto A, Veronese N, Daragjati J, et al.; MPI_AGE Investigators. *Using the Multidimensional Prognostic Index to predict clinical outcomes of hospitalized older persons: a prospective, multicentre, international study*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018 Oct 17. doi: 10.1093/gerona/gly239. [Epub ahead of print].
- ⁶ Kojima G, Iliffe S, Morris RW, et al. *Frailty predicts trajectories of quality of life over time among British community-dwelling older people*. *Qual Life Res* 2016;25:1743-50.
- ⁷ Ding YY, Kuha J, Murphy M. *Multidimensional predictors of physical frailty in older people: identifying how and for whom they exert their effects*. *Biogerontology* 2017;18:237-52.
- ⁸ Lozano-Montoya I, Correa-Pérez A, Abrahá I, et al. *Nonpharmacological interventions to treat physical frailty and sarcopenia in older patients: a systematic overview - the SENATOR Project ON-TOP Series*. *Clin Interv Aging* 2017;12:721-40.
- ⁹ Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, et al. *Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:483-9.
- ¹⁰ Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. *Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study*. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:624-8.
- ¹¹ Pilotto A, D'Onofrio G, Panza F, et al. *Treatment of late-life major depressive disorder with selective serotonin reuptake inhibitors improves the multidimensional prognostic index*. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:726-9.
- ¹² D'Onofrio G, Sancarlo D, Addante F, et al. *A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:965-75.
- ¹³ Volpato S, Cusurieri R, Puntoni M, et al. *Effects of oral amino acid supplementation on Multidimensional Prognostic Index in hospitalized older patients: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. *Clin Interv Aging* 2018;13:633-40.
- ¹⁴ Seripa D, Franceschi M, Matera MG, et al. *Sex differences in the association of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms with healthy aging and longevity: a population-based study from Southern Italy*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:918-23.
- ¹⁵ Poli S, Cella A, Puntoni M, et al. *Frailty is associated with socioeconomic and lifestyle factors in community-dwelling older subjects*. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:721-8.

La fragilità nutrizionale nelle varie fasi della vita

Sergio Riso

Direttore S.C. Scienza dell'Alimentazione e Dietetica,
AOU "Maggiore della Carità," Novara

Varie condizioni cliniche possono associarsi a fragilità nutrizionale nel corso della vita. **In giovane età**, una causa frequente di alterazione dello stato nutrizionale è rappresentata dai disturbi dell'alimentazione (DA), che interessano soprattutto il sesso femminile tra i 12 e i 25 anni. Si individuano 5 quadri clinici principali, spesso in evoluzione dinamica tra di loro: l'anoressia, la bulimia nervosa, il disturbo dell'alimentazione evitante/restrittivo, il disturbo da alimentazione incontrollata (*Binge Eating Disorder*, BED) e un gruppo di DA di difficile inquadramento.

Tipicamente, il paziente agli esordi tende a nascondere il disturbo e gli indizi per un precoce riconoscimento sono rappresentati dai cambiamenti dietetici (saltare i pasti, bere grandi quantità di liquidi, diete restrittive), dalle condotte compensatorie (esercizio fisico eccessivo, recarsi in bagno dopo i pasti) e di controllo del peso corporeo (pesarsi frequentemente), dalla comparsa di alterazioni dell'umore (depressione, rabbia, isolamento sociale), di irregolarità mestruali (fino ad amenorrea) e di un rapido calo ponderale ¹. Nel paziente con DA le alterazioni dello stato nutrizionale non si traducono necessariamente in modifiche del peso corporeo: un grave sottopeso può manifestarsi in caso di dieta rigida, digiuno e/o vomito autoindotto; tuttavia il soggetto può mantenersi normopeso nel caso in cui le restrizioni dietetiche siano interrotte da episodi di abbuffate. Peraltro, può svilupparsi un quadro di sovrappeso/obesità nei casi in cui compaia una perdita di controllo sull'introito alimentare.

Inizialmente i sintomi possono non essere rilevati, ma nel tempo si verificano serie alterazioni dello stato nutrizionale che richiedono un trattamento specialistico multidisciplinare.

In fase adulta, le condizioni che più frequentemente si associano a fragilità nutrizionale sono l'obesità, la sindrome metabolica, il diabete mellito e soprattutto le malattie neoplastiche, responsabili quest'ultime di malnutrizione calorico-proteica. Dati riferiti al 2017 indicano che in Italia ogni giorno vengono fatte circa 1000 nuove diagnosi di tumore ². In questi pazienti la prevalenza di malnutrizione calorico-proteica è compresa tra il 20 e il 70% e varia in base all'età, stadio e sede tumorale (in particolare neoplasie gastrointestinali, polmonari e della regione cervico-cefalica) ³.

La patogenesi è multifattoriale, comprendendo meccanismi legati al tumore (ad es. produzione di citochine pro-infiammatorie con azione anoressizzante a livello centrale, alterazioni metaboliche) e altri di origine iatrogena (Fig. 1) ⁴.

La malnutrizione ha un impatto enorme sull'outcome del malato oncologico: degenze prolungate, aumento delle riammissioni ospedaliere, maggiori complicanze post-operatorie, minor tolleranza ai trattamenti oncologici, ridotta sopravvivenza e peggior qualità di vita. Tutto ciò si traduce, inoltre, in un aumento dei costi sanitari. Nonostante la Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN) raccomandi di associare sempre alle terapie oncologiche interventi di prevenzione e trattamento della malnutrizione, nella pratica clinica solo il 30-60% dei pazienti oncologici riceve un supporto nutrizionale ^{3 5 6}.

Un recente documento del Ministero della Salute riconosce l'importanza del rischio di malnutrizione del malato oncologico e ne raccomanda il precoce riconoscimento mediante metodiche di screening nutrizionale al primo accesso ai servizi ospedalieri ⁷. La presa in carico di questi soggetti in fase precoce, ossia pre-cachettica (perdita di peso < 5%), è infatti ritenuta fondamentale per il successo degli interventi dietetici e per la prevenzione degli esiti sfavorevoli associati a malnutrizione ³.

La terapia nutrizionale deve dunque affiancarsi a quella oncologica in tutti gli stadi di malattia, persino in un contesto di cure palliative, quando ci si possa aspettare un mantenimento/miglioramento del *performance status* e della qualità di vita e si reputi che il paziente possa morire di malnutrizione prima che degli effetti della progressione di malattia (ovvero aspettativa di vita > 2-3 mesi).

Nella terza età, la fragilità nutrizionale si manifesta soprattutto come malnutrizione calorico-proteica, per la quale si calcola una prevalenza variabile tra l'1 e il 15% in Europa e nel Nord America, con picchi del 25-60% negli anziani istituzionalizzati e nelle case di riposo, e del 35-65% in quelli ospedalizzati ⁸. Essa è principalmente imputabile a cause mediche (anoressia, edentulia, disfagia, patologie gastrointestinali, endocrine, neurologiche, infezioni, politerapie), ma sono spesso implicati anche fattori sociali (isolamento, povertà) e psicologici (demenza, depressione, lutti, ansia, stati confusionali) ⁹. Tra le cause di anoressia dell'anziano si riconoscono le alterazioni dei meccanismi ormonali di regolazione dell'appetito (diminuzione di grelina e neuropeptide Y, aumento di leptina, insulina, colecistochinina e peptide YY), le alterazioni della motilità gastrointestinale, la ridotta compliance gastrica (sazietà precoce) o il ritardato svuotamento gastrico (sazietà postprandiale) e altri fattori, quali i disturbi del gusto e dell'olfatto, l'edentulia,

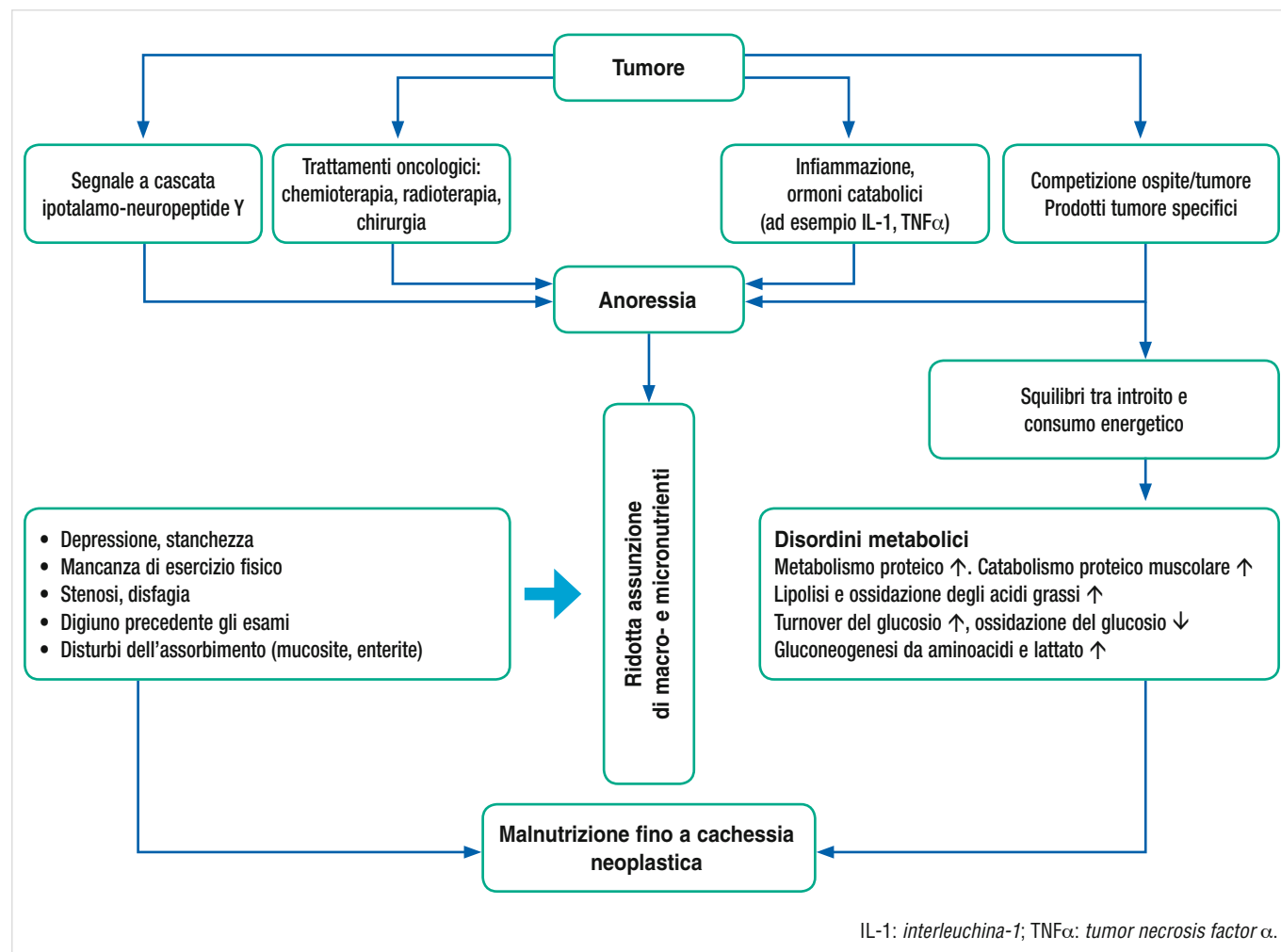


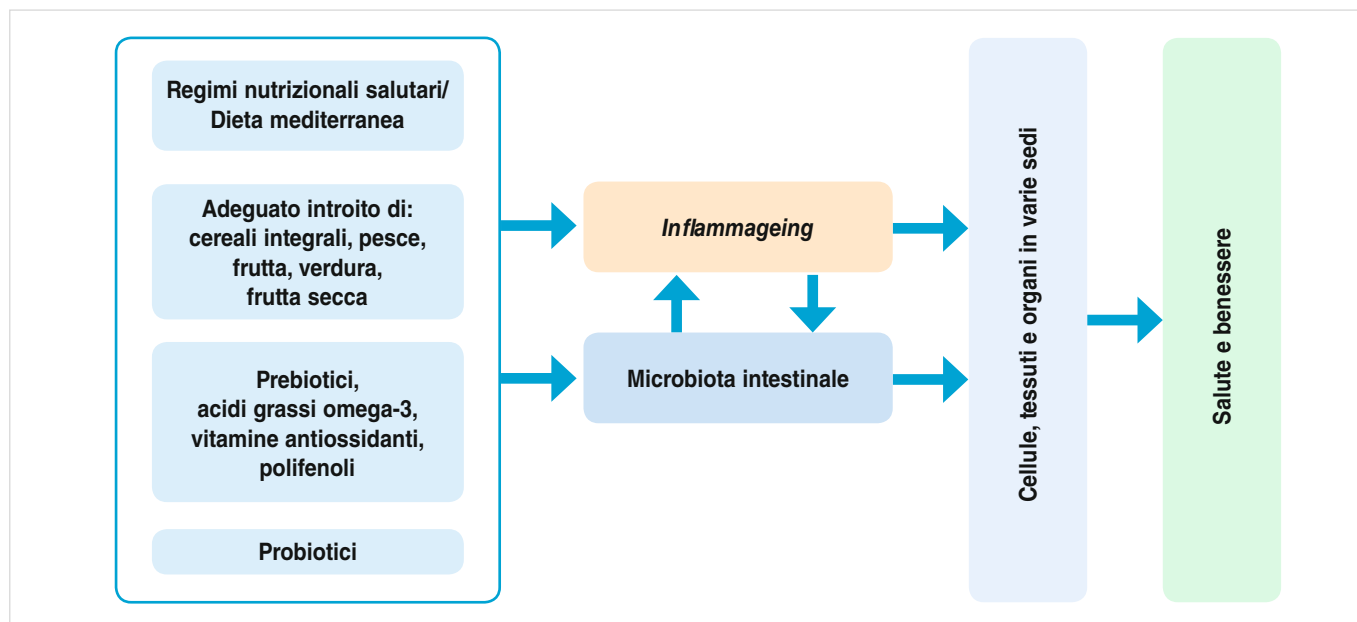
Figura 1.
Cause di deficienze nutrizionali nella malattia oncologica (modificata da ⁴).

la solitudine, la depressione, i problemi economici e le politerapie ¹⁰.

La disfagia orofaringea è una condizione piuttosto frequente nell'anziano, con una prevalenza particolarmente elevata nel soggetto istituzionalizzato (40-68%) e in quello affetto da malattie cronico-degenerative (fino a oltre l'80% nei malati di Parkinson, Alzheimer e demenza). Essa è responsabile, oltre che di malnutrizione e disidratazione, anche di polmonite aspirativa, grave complicanza con una mortalità di circa il 50% ¹¹.

Tutte le cause sopra citate possono contribuire alle modifiche quantitative e qualitative dell'alimentazione dell'anziano, responsabili delle alterazioni del microbiota intestinale (disbiosi) riscontrabili con l'invecchiamento. Variazioni significative del microbiota (minor biodiversità

e maggior presenza di batterioidi) sono state osservate in relazione all'ambiente di vita del soggetto anziano e sembrano correlarsi con una maggior fragilità, comorbidità e aumentati livelli di marcatori dell'infiammazione ¹². In particolare, la disbiosi viene ritenuta il substrato fisiologico dell'immunosenesenza e dell'infiammazione cronica intestinale e sistemica che caratterizza l'età avanzata, fenomeno oggi indicato con il termine *inflammageing*. Correggere la disbiosi attraverso interventi nutrizionali specifici e mediante la somministrazione di probiotici costituisce una strategia efficace per contrastare questo stato infiammatorio, ridurre la fragilità correlata all'età e la suscettibilità a condizioni patologiche, tra cui obesità, diabete mellito tipo 2, malattie infiammatorie intestinali, cardiovascolari e neoplastiche (Fig. 2) ¹³.

**Figura 2.**

Possibili strategie di intervento per contrastare il fenomeno dell'“inflammageing” e il declino funzionale a esso correlato (modificata da ¹³).

I vari componenti dietetici dimostrano effetti differenti su alcuni parametri infiammatori e immunitari (Tab. I). In particolare i grassi saturi, presenti in abbondanza nelle diete occidentali, dimostrano marcate proprietà immunosoppressive e infiammatorie. Viceversa, l'aderenza a un modello alimentare di tipo mediterraneo, attraverso l'apporto di sostanze antinfiammatorie (polifenoli, omega 3, antiossidanti) e probiotiche (fibre vegetali) potrebbe rappresentare un'efficace strategia atta a contrastare l'infiammazione cronica locale e sistemica, sia per effetti diretti che indiretti, tramite il mantenimento dell'eubiosi ¹⁴.

Bibliografia

- ¹ Ruocco G, Giacomini D, Romano G, Ministero della Salute. *Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione: raccomandazioni per familiari* - 26 marzo 2018. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2774_allegato.pdf.
- ² AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). *I numeri del cancro in Italia 2017*. www.aiom.it/eventi-aiom/i-numeri-del-cancro-in-italia-2017/.
- ³ Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. *ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition*. Clin Nutr 2017;36:1187-96.
- ⁴ Gröber U, Holzhauer P, Kisters K, et al. *Micronutrients in Oncological Intervention*. Nutrients 2016;8:163.

Tabella I.

Effetti dei componenti dietetici sui parametri infiammatori e immunitari (modificata da ¹⁴).

	SCFA	TLR	WAT	Met Endo	LPS	CRP	IL-6	IL-10	IgA
Prebiotici	↑				↓		↓	↑	
Probiotici	↑					↓		↑	↑
Polifenoli						↓			↑
Grassi insaturi		↓	↓	↓	↓				
Grassi saturi		↑	↑	↑	↑				
Proteine animali	↓								
Proteine vegetali	↑								

CRP: C-reactive protein; IgA: immunoglobulin A; IL-6: interleukin-6; IL-10: interleukin-10; LPS: lipopolysaccharide levels; Met Endo: metabolic endotoxemia; SCFA: short chain fatty acids; TLR: toll-like receptor activation; WAT: white adipose tissue inflammation.

- ⁵ Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, et al; *PREDyCES® researchers*. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the *PREDyCES®* study. *Support Care Cancer* 2016;24:429-35.
- ⁶ Attar A, Malka D, Sabaté JM, et al. *Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study*. *Nutr Cancer* 2012;64:535-42.
- ⁷ Ruocco G, Bonifacino A, Copparoni R, et al; Ministero della salute. *Linee di indirizzo percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici* - 14-12-2017. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2682_allegato.pdf.
- ⁸ Fávaro-Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, et al. *Risk factors for malnutrition in older adults: a systematic review of the literature based on longitudinal data*. *Adv Nutr* 2016;7:507-22.
- ⁹ Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. *Malnutrition in the elderly: a narrative review*. *Maturitas* 2013;76:296-302.
- ¹⁰ Landi F, Calvani R, Tosato M, et al. *Anorexia of aging: risk factors, consequences, and potential treatments*. *Nutrients* 2016;8:69.
- ¹¹ Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. *European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome*. *Clin Interv Aging* 2016;11:1403-28.
- ¹² Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. *Nature* 2012;488:178-84.
- ¹³ Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. *Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition*. *Ageing Res Rev* 2017;40:95-119.
- ¹⁴ Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. *Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health*. *J Transl Med* 2017;15:73.

Ansia, depressione e disturbi cognitivi nelle persone fragili

Claudio Mencacci

Direttore Dipartimento Neuroscienze, Salute Mentale e dipendenze, ASST Fatebenefratelli e Sacco di Milano

I disturbi mentali hanno una prevalenza assai elevata, interessando annualmente oltre un terzo della popolazione totale europea. Una particolare diffusione mostrano i disturbi d'ansia, l'insonnia e la depressione, che colpiscono milioni di persone anche nel nostro Paese (7,98, 3,99 e 3,93 milioni, rispettivamente) ¹.

La fragilità osservata con l'invecchiamento nei confronti di varie condizioni patologiche riguarda anche questi disturbi, a partire dall'epoca periclimaterica nella donna, e una forte associazione è stata rilevata con aumentati livelli di marker infiammatori, a conferma della centralità del fenomeno dell'"*inflammageing*" nel determinare tale aumento della fragilità. La prevalenza di sintomatologia depressiva grave aumenta con l'età ed è maggiore nel sesso femminile (Fig. 1) ².

In Italia, i disturbi dell'umore sono gestiti prevalentemente

nella Medicina Generale (MG) e sono ancora oggi ampiamente sotto-diagnosticati e sotto-trattati, soprattutto per quanto riguarda le forme di depressione minore o sotto-soglia (I stadio, 2-4 sintomi depressivi). Uno studio italiano condotto su un ampio campione di pazienti (1.144.622 pazienti, di cui 605.000 F e 539.337 M) ha riscontrato un'incidenza di 53,61 casi su 10.000 pazienti per anno per i disturbi depressivi e di 1,5 casi/10.000/anno per il disturbo bipolare; per entrambe le condizioni l'incidenza aumenta con l'età. Alcuni sintomi somatici possono rappresentare forme sindromiche di patologie psichiche e il loro riconoscimento può essere utile ai fini di una diagnosi precoce. In questo studio, i sintomi somatici maggiormente predittivi dei disturbi dell'umore sono stati l'emicrania (HR: 1,32), la fatigue (HR: 1,32), il colon irritabile (HR 1,15) e le malattie infiammatorie pelviche (PID, HR: 1,28) ³.

Per quanto riguarda la prevalenza dei disturbi d'ansia in età avanzata, le stime variano notevolmente a causa della mancanza di strumenti diagnostici affidabili. Di fatto, ancor oggi persiste un mancato riconoscimento dell'ansia nella pratica clinica sia generale che specialistica in relazione alla diffusa percezione che essa sia un tratto caratteriale più che un disturbo. In un recente stu-

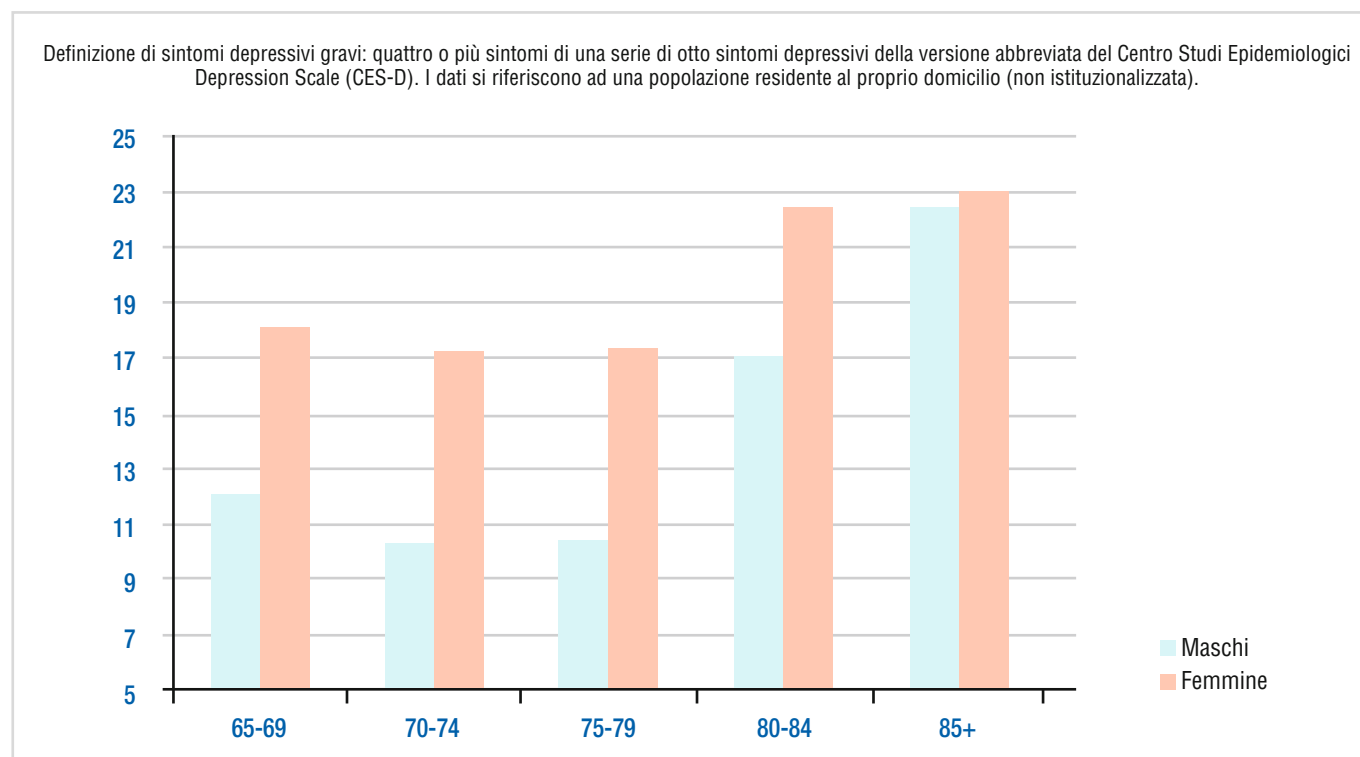


Figura 1. Prevalenza di sintomatologia depressiva grave in ultrasessantacinquenni stratificati per età e sesso (modificata da ²).

dio multicentrico europeo che ha utilizzato scale di valutazione specifiche per l'età avanzata e caratterizzate da un elevato grado di sensibilità nei confronti di sintomi fisici, deficit del sensorio e compromissione della sfera sociale e familiare, la prevalenza dei disturbi d'ansia dopo i 65 anni d'età si è attestata intorno al 17%, risultando circa doppia nelle donne rispetto agli uomini di pari età e mostrando una significativa riduzione (-40% circa) in entrambi i sessi a partire dai 75 anni (Fig. 2) ⁴.

Un'indagine condotta per 2 anni su un campione di oltre 20.000 individui di oltre 60 anni ha evidenziato che circa il 60% dei pazienti che avevano sviluppato nel tempo una sindrome depressiva aveva sofferto di disturbi d'ansia, suggerendo che il riconoscimento tempestivo di questi ultimi possa consentire di prevenire una depressione successiva ⁵.

In una revisione sistematica di 12 studi longitudinali che avevano arruolato complessivamente più di 34.000 pazienti anziani non è stata evidenziata un'associazione tra ansia e mortalità, ma gradi crescenti di ansia si sono accompagnati a livelli crescenti di compromissione della memoria, ossia l'ansia è stata predittiva di declino cognitivo e di demenza ⁶.

Studiando 333 soggetti ≥70 anni mediante *brain ima-*

ging per 4 anni si è visto che i pazienti con importanti sintomi d'ansia sono caratterizzati da maggiori depositi di proteina β amiloide ($A\beta$) e da un più rapido declino cognitivo, suggerendo che il trattamento dell'ansia costituisca una strategia per rallentare la compromissione cognitiva e la comparsa di malattia di Alzheimer clinicamente manifesta ⁷.

Nei pazienti con declino cognitivo lieve (MCI) e una storia di depressione, il trattamento a lungo termine con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) per 4 anni è apparso significativamente associato con uno spostamento di oltre 3 anni della progressione alla demenza di Alzheimer, rispetto al trattamento a breve termine con SSRI, alla terapia con altri antidepressivi o a nessun trattamento e rispetto ai pazienti con MCI senza una storia di depressione ⁸.

In un modello di topo transgenico di Alzheimer, l'antidepressivo citalopram, noto SSRI, ha diminuito la concentrazione di $A\beta$ nel liquido interstiziale cerebrale in maniera dose-dipendente e ha arrestato la crescita delle placche amiloidi. In anziani sani, il trattamento con citalopram si è associato a una riduzione del 38% delle concentrazioni totali di $A\beta$ nel liquido cerebrospinale, suggerendo un possibile ruolo del farmaco come strategia preventiva per la malattia di Alzheimer ⁹. L'associazione di una psicoterapia cognitivo-comportamentale può migliorare gli effetti terapeutici del trattamento farmacologico con SSRI sui sintomi d'ansia nell'anziano e il declino cognitivo a essi associati ¹⁰. Tra le molecole più recenti, vortioxetina ha dimostrato una buona efficacia nel trattamento dei disturbi depressivi dell'anziano, associando effetti positivi sulla memoria e sulle prestazioni cognitive ¹¹.

Inoltre, nella gestione dei disturbi affettivi dell'anziano, le terapie farmacologiche tradizionali possono essere integrate con trattamenti fitoterapici e supplementazioni dietetiche, che ben si inseriscono nel moderno paradigma di condivisione delle cure tra medico e paziente, essendo graditi a quest'ultimo e ben tollerati, oltre che basati su evidenze scientifiche ormai consolidate.

Una metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati ha confermato l'efficacia di fitoterapici quali l'olio di lavanda e l'estratto di iperico (erba di San Giovanni) nel trattamento dell'ansia, della depressione e dei disturbi cognitivi dell'anziano ¹² e una recente revisione sistematica ha riscontrato evidenze di elevata qualità sull'efficacia della passiflora nei disturbi d'ansia ¹³.

Poiché il trattamento con antidepressivi risulta non indicato in modo continuativo, è riconosciuta l'utilità terapeutica di interventi di supplementazione dietetica che, aumentando la disponibilità di precursori serotoninergici e stimolando la trasmissione mediata dalla 5-idros-

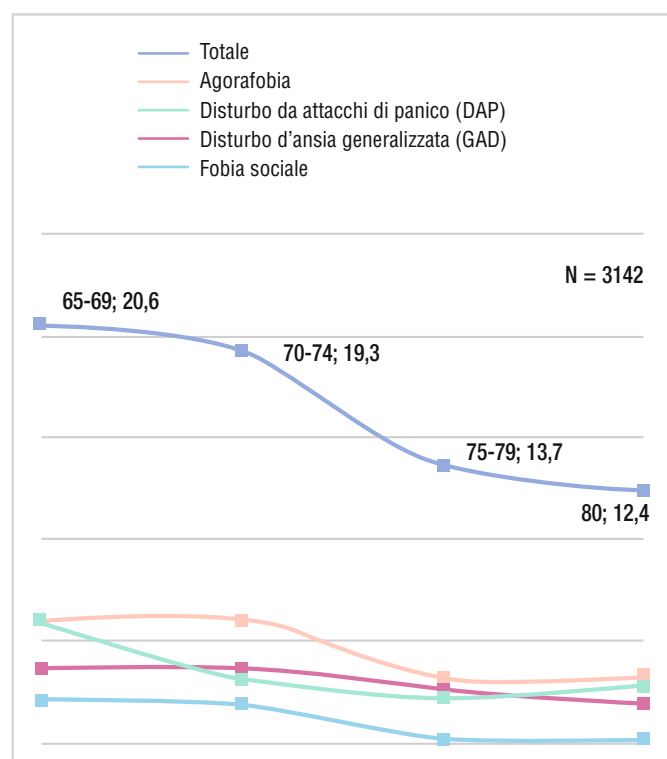


Figura 2.
Prevalenza dei disturbi d'ansia nell'anziano (modificata da ⁴).

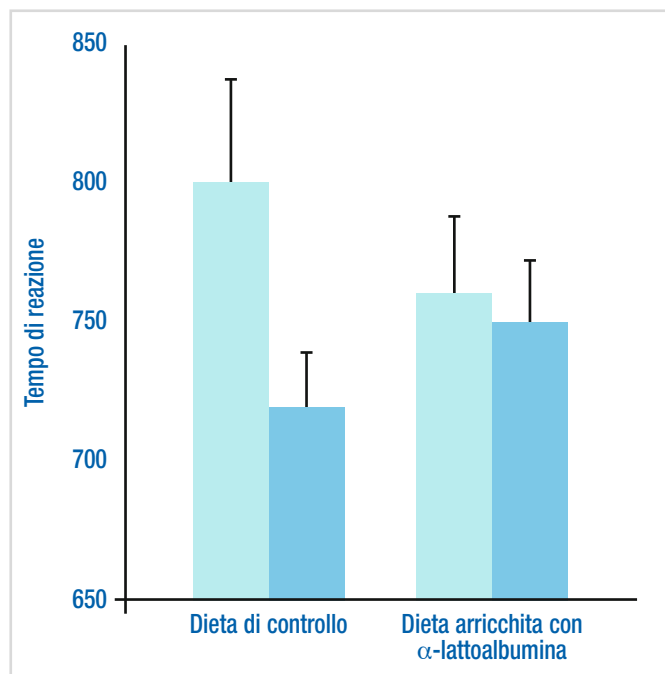


Figura 3.

Tempo medio di reazione ($\pm$ DS) nei gruppi ad elevato (■) e basso (■) grado di vulnerabilità allo stress dopo il consumo di una dieta di controllo e di una dieta arricchita con α -lattoalbumina.

sitriptamina (serotonina), migliorano la resistenza allo stress. Per esempio, alcuni lavori presenti in letteratura documentano gli effetti positivi dell'alfa-lattoalbumina, proteina del latte ricca di triptofano, nel migliorare la performance cognitiva in condizioni di stress (Fig. 3), il tono dell'umore e la qualità del sonno¹⁴.

In conclusione, i disturbi d'ansia sono frequenti nella terza età e, sebbene tendano a ridursi dopo i 75 anni, devono essere trattati per ridurre il rischio di evoluzione a depressione e demenza. I farmaci più indicati sono gli SSRI, in particolare citalopram, escitalopram e sertralina, mentre le benzodiazepine, se non per brevi periodi, devono essere evitate perché sono state associate a un rischio aumentato di cadute e di deterioramento cognitivo. Supplementazioni dietetiche e fitoterapici possono dare un valido contributo terapeutico nelle forme subsindromiche e minori, nell'ottica di condividere con il paziente la scelta della linea di trattamento più adatta nel caso specifico.

Bibliografia

- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-79.
- Sonnega A, Faul JD, Ofstedal MB, et al. *Cohort Profile: the Health and Retirement Study (HRS)*. Int J Epidemiol 2014;43:576-85.
- Castellini G, Pecchioli S, Cricelli I, et al. *How to early recognize mood disorders in primary care: a nationwide, population-based, cohort study*. Eur Psychiatry 2016;37:63-9.
- Canuto A, Weber K, Baertschi M, et al. *Anxiety disorders in Old age: psychiatric comorbidities, quality of life, and prevalence according to age, gender, and country*. Am J Geriatr Psychiatry 2018;26:174-185.
- Almeida OP, Draper B, Pirkis J, et al. *Anxiety, depression, and comorbid anxiety and depression: risk factors and outcome over two years*. Int Psychogeriatr 2012;24:1622-32.
- Sami MB, Nilforooshan R. *The natural course of anxiety disorders in the elderly: a systematic review of longitudinal trials*. Int Psychogeriatr 2015;27:1061-9.
- Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, et al.; Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Research Group. *Amyloid- β , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study*. JAMA Psychiatry 2015;72:284-91.
- Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression*. Am J Psychiatry 2018;175:232-41.
- Sheline YI, West T, Yarasheski K, et al. *An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice*. Sci Transl Med 2014;6:236re4.
- Wetherell JL, Petkus AJ, White KS, et al. *Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults*. Am J Psychiatry 2013;170:782-9.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:215-23.
- Kasper S. *Phytopharmaceutical treatment of anxiety, depression, and dementia in the elderly: evidence from randomized, controlled clinical trials*. Wien Med Wochenschr 2015;165:217-28.
- Sarris J. *Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review*. Phytother Res 2018;32:1147-62.
- Markus CR, Olivier B, de Haan EH. *Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects*. Am J Clin Nutr 2002;75:1051-6.