

ONDA MEDICA

2019



Fondazione
onda

Osservatorio nazionale sulla salute
della donna e di genere

**L'anziano fragile,
nuova sfida
della medicina
geriatrica**





INDICE

Prefazione

1. L'anziano fragile: definizione, diagnosi e trattamento	4
2. Fragilità, sarcopenia e malnutrizione	15
3. Microbiota a fragilità	19
4. La fragilità da un punto di vista cognitivo.	25
Focus sulla depressione sottosoglia	

Prefazione

Gli spunti per la realizzazione di questo primo numero della collana Onda medica prendono le mosse dal simposio "Anziani e non solo: cosa significa essere soggetti fragili" organizzato nell'ambito della seconda edizione del Congresso nazionale Onda (2018).

Il tema della fragilità è attuale quanto complesso, rappresentando una delle principali sfide della medicina geriatrica. Si connota come condizione dinamica di aumentata vulnerabilità che necessita di una valutazione multidimensionale ai fini di una maggiore appropriatezza degli interventi terapeutici e assistenziali.

Il primo contributo presenta l'argomento sotto il profilo teorico e clinico pratico, dedicando uno spazio di approfondimento al Multidimensional Prognostic Index, quale strumento in grado di fornire informazioni prognostiche del paziente con eccellente accuratezza predittiva anche in setting e contesti clinici diversi.

La sarcopenia rappresenta una componente biologica cruciale della fragilità fisica dell'anziano, nella cui patogenesi la malnutrizione gioca un ruolo chiave; il secondo contributo ne analizza le basi fisiopatologiche e descrive le strategie di prevenzione e trattamento, valorizzando l'importanza di interventi personalizzati nell'ambito di percorsi gestionali coordinati e continuativi.

L'invecchiamento comporta una fisiologica modificazione quanti- e qualitativa del microbiota intestinale che risulta ulteriormente alterato nei soggetti fragili per l'intervento di molteplici fattori (monotonia alimentare, politerapia, setting abitativo, comorbilità); il terzo contributo spiega la correlazione tra disbiosi e processi di neuro-infiammazione e degenerazione e prospetta il potenziale di una modulazione terapeutica del microbiota intestinale nelle condizioni di fragilità.

Il quarto e ultimo contributo tratta il tema della fragilità da un punto di vista cognitivo, dedicando uno spazio di approfondimento alla depressione sottosoglia che nella popolazione over 65 è assai frequente e ai disturbi cognitivi che interessano una percentuale molto elevata di pazienti depressi.

L'anziano fragile: definizione, diagnosi e trattamento

A cura di **Alberto Pilotto**

Dipartimento di Cure Geriatriche, Ortogeriatrics e Riabilitazione, E.O. Ospedali Galliera, Genova & Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari

Definizione

La fragilità è definita come una condizione dinamica di aumentata vulnerabilità, che riflette modificazioni fisiopatologiche età-correlate di natura multi-sistemica, associata ad un' aumentata incidenza di outcome negativi, quali cadute, disabilità e *delirium*, che a loro volta comportano un' aumentato rischio di istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte (1).

Fisiopatologia

Attualmente vi è accordo nel ritenere che la fragilità nell'anziano sia determinata da un disordine di multipli sistemi fisiologici che interagiscono tra loro. È noto che l'invecchiamento è caratterizzato da una graduale perdita delle riserve fisiologiche; nell'anziano fragile, tuttavia, la fisiologica riduzione dei meccanismi omeostatici dell'organismo avviene in maniera accelerata e clinicamente rilevabile come patologica.

Recenti studi suggeriscono che nel percorso di sviluppo della fragilità, alcuni

organi e sistemi quali il sistema nervoso centrale (SNC), i sistemi endocrino, immunitario e muscolo scheletrico siano coinvolti in maniera particolarmente rilevante e strettamente integrata tra loro. In questo contesto la *sarcopenia*, definita come una progressiva perdita di massa e di forza muscolare scheletrica associate a ridotte performance funzionali, viene considerata come una componente cruciale della fragilità fisica dell'anziano (2). In condizioni fisiologiche infatti, l'omeostasi muscolare viene mantenuta in equilibrio tra formazione di nuove cellule muscolari, ipertrofia e perdita proteica grazie al coordinamento delle attività dei sistemi neuro-immuno-endocrino modulati e regolati dallo stato nutrizionale e dall'attività fisica. Con la fragilità, questo delicato equilibrio si rompe e le componenti reattive di infiammazione (interleukina 6, TNF α , PCR) e di ossidazione accelerano sia la perdita di massa e forza muscolare che la riduzione funzionale espressione clinica della sarcopenia dell'anziano.

Da un punto di vista clinico va notato tuttavia che anche una riduzione delle riserve in altri apparati come quello car-

diocircolatorio, respiratorio, renale, emopoietico, il metabolismo glico-lipidico e lo stato nutrizionale possono influenzare direttamente e/o indirettamente la cascata funzionale e biologica caratteristica della condizione di fragilità (3).

I modelli di fragilità

Durante gli ultimi 20 anni sono stati proposti diversi metodi di studio della fragilità che corrispondono a differenti modelli concettuali di fragilità. Secondo il *modello fenotipico* la fragilità è una sindrome fisiopatologica che identifica un fenotipo specifico di anziano fragile la cui diagnosi è posta sulla presenza di almeno tre delle seguenti cinque caratteristiche: a) perdita di peso non intenzionale; b) astenia e facile affaticabilità; c) basso livello di attività fisica; d) lenta velocità del cammino in un percorso di 4,5 metri; e) ridotta forza muscolare della mano (4). Secondo il modello *dell'accumulo di deficit* la fragilità è il risultato di un progressivo accumulo di deficit funzionali, sensoriali e clinici che aumentano il rischio di outcome negativi. In questo caso la fragilità viene misurata mediante un Indice di Fragilità (Frailty Index) calcolato dalla somma dei deficit in scale che possono comprendere un numero di item variabile da 32 a 70. (5)

Appare evidente che questi due modelli di fragilità, basati su diverse visioni concettuali della fragilità e che pertanto utilizzano diversi strumenti diagnostici, catturano traiettorie differenti di fragilità dell'anziano. Ciò giustifica le enormi discrepanze in termini di prevalenza e incidenza riportati dagli studi epidemiologici e clinici che esplorano la fragilità secondo questi due modelli e rende impossibile paragonare tra loro risultati di studi sulla fragilità dell'anziano che impiegano modelli concettuali e strumenti diagnostici differenti.

Di fatto nessuno di questi modelli pre-

senta caratteristiche trasferibili concretamente alla pratica clinica, in quanto nessuno di questi metodi di studio della fragilità dimostra caratteristiche "clinimetriche", in termini di: 1) accuratezza diagnostica; 2) trasferibilità nei diversi contesti clinici; 3) sensibilità alle variazioni nel tempo; 4) capacità e affidabilità prognostica nel predire gli outcome del paziente e la risposta a potenziali trattamenti. Tutti questi sono requisiti indispensabili per indirizzare e valutare in modo appropriato gli interventi clinici e assistenziali sia di tipo terapeutico che di prevenzione della fragilità nel singolo individuo (6).

Approccio clinico alla fragilità: il modello "multidimensionale"

Più recentemente si è sviluppata in ambito scientifico una visione concettuale della fragilità secondo un modello multidimensionale. Seguendo questo concetto, la fragilità dell'anziano viene interpretata come un modello a strati sovrapposti, simile agli strati di una cipolla, che comprende tre dimensioni (Tabella 1) (2). La dimensione più interna riguarda i meccanismi biologici che sono principalmente coinvolti nel determinare la fragilità, come la disfunzione mitocondriale, lo stress ossidativo, il danno del DNA, l'accorciamento dei telomeri, la metilazione del DNA. La parte intermedia riguarda i meccanismi fisiopatologici che indirizzano l'organismo verso la condizione di fragilità e cioè uno stato di infiammazione cronica, un disequilibrio energetico, un deficit ormonale anabolico, la neurodegenerazione. La dimensione più esterna riguarda le conseguenze cliniche che si rilevano nell'individuo anziano fragile: il deficit funzionale, la ridotta mobilità, il deficit cognitivo, la perdita di indipendenza nelle attività della vita quotidiana, la presenza di multiple malattie croniche, la politerapia e la presenza di sindromi

geriatriche.

Da un punto di vista clinico, nel modello multidimensionale la fragilità viene interpretata come una condizione in cui multipli domini (o dimensioni), come quello genetico, biologico, funzionale, cognitivo, psicologico e socio-economico, interagiscono tra loro nel contesto clinico (multimorbidity) e terapeutico (politerapia) dell'individuo anziano determinando e caratterizzando la condizione di fragilità. Da un punto di vista operativo risulta pertanto importante per la diagnosi di fragilità dell'anziano nella pratica clinica misurare con appropriati test validati le capacità di performance fisica, la mobilità, lo stato cognitivo, lo stato nutrizionale e il peso delle diverse malattie, specialmente croniche, che nel singolo individuo vanno a modulare lo stato generale di salute (7).

Screening della fragilità

Negli ultimi due decenni numerosi strumenti sono stati proposti come test di screening della fragilità nell'anziano al fine di identificare i soggetti a rischio su cui attuare possibili interventi di prevenzione o almeno di follow-up clinico. Una recente review sistematica dei principali test di screening della fragilità fenotipica presenti in letteratura (velocità del cammino, Timed-Up-and-Go Test, General Practitioner Assessment, Groningen Frail Indicator, Self-rated Indicator, il Questionario Prisma7), a fronte di una elevata sensibilità presentano una bassissima specificità, indicando che nessuno di questi strumenti possa di fatto essere utilizzato in maniera attendibile nella pratica clinica (8). Allo stesso modo, lo Short Physical Performance Battery (SPPB), pur vantando brevità di esecuzione e discreta accuratezza nel predire disabilità e mortalità, presenta il limite di non essere strumento multidimensionale in quanto non è in grado di esplorare le diverse di-

mensioni della fragilità dell'anziano; d'altra parte, brevi questionari come il FRAIL o la scala FRAIL-NH, privi di reali proprietà clinimetriche, presentano accuratezza diagnostica e calibrazione non accettabili per un loro impiego al di fuori di indagini epidemiologiche. In effetti, a causa della scarsa accuratezza diagnostica, le linee guida delle più prestigiose istituzioni scientifiche geriatriche raccomandano di non utilizzare questi test "brevi" o "semplici" per lo screening della fragilità a livello



Nel modello multidimensionale la fragilità viene interpretata come una condizione in cui multipli domini, come quello genetico, biologico, funzionale, cognitivo, psicologico e socio-economico, interagiscono tra loro nel contesto clinico e terapeutico dell'individuo anziano determinando e caratterizzando la condizione di fragilità.



di popolazione generale e ribadiscono di adottare, per la identificazione ed il trattamento dell'anziano fragile, un approccio basato sulla valutazione multidimensionale (9).

La diagnosi di fragilità: la Valutazione Multidimensionale

Secondo il modello multidimensionale, poiché alla base dell'aumentato rischio di outcome negativi dell'anziano fragile quali istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte, vi è l'interazione delle diverse "dimensioni" biologica, funzionale, psicologica, clinica e sociale, la *valutazione multidimensionale* (VMD), esplorando in maniera qualitativa e quantitativa le multiple dimensioni del soggetto anziano, è lo strumento di scelta per identificare e misurare la condizione di fragilità dell'anziano (1).

Da un punto di vista operativo la VMD si attua somministrando al paziente scale di valutazione specifiche per ogni dominio da esplorare quali la disabilità funzionale, la cognitivtà, il tono dell'umore, lo stato nutrizionale, la comorbidità, l'impiego dei farmaci, il rischio di caduta o di comparsa di lesioni da decubito, ma anche lo stato abitativo ed il contesto sociale e assistenziale del soggetto. Meta-analisi e review sistematiche dei numerosi studi clinici randomizzati condotti in tutto il mondo negli ultimi 30 anni in diversi setting assistenziali e in diverse condizioni cliniche hanno dimostrato che l'impiego della VMD riduce significativamente la mortalità, l'istituzionalizzazione, l'ospedalizzazione e migliora lo stato funzionale e cognitivo dei soggetti trattati garantendo una maggiore appropriatezza negli interventi di cura e assistenziale dell'anziano fragile (10).

Tali dati confermano che, da un punto di vista clinico, essendo la fragilità un concetto multidimensionale, la VMD è lo strumento clinico considerato di riferimento ("*gold standard*") per la identificazione, la diagnosi e la gestione dell'anziano fragile nella pratica clinica corrente, come ribadito in un recente documento sulla fragilità fisica della Agenzia Europea del Farmaco (EMA) (11).

Il Multidimensional Prognostic Index (MPI)

In questo stesso documento dell'EMA, viene citato il Multidimensional *Prognostic Index* (MPI) come uno strumento clinico, derivato da una VMD standard, che è in grado di fornire informazioni prognostiche del paziente con accuratezza predittiva eccellente (11).

L'MPI è un indice prognostico di mortalità basato sulla esecuzione di una VMD, sviluppato e validato inizialmente nell'anziano ospedalizzato (12). L'MPI è calcolato grazie a un algoritmo matematico che include le informazioni relative a 8 domini, quali attività basali e strumentali della vita quotidiana (ADL, IADL), stato cognitivo valutato mediante lo Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), stato nutrizionale valutato con il Mini Nutritional Assessment (MNA), rischio di lesioni da decubito valutato mediante la scala di Exton-Smith (ESS), multi-morbilità valutata mediante il Cumulative Index Rating Scale (CIRS), numero di farmaci assunti e stato abitativo del soggetto (da solo, in RSA o in famiglia). Una forma breve di MPI con MNA-Short Form a 10 items (anziché 18 items) è risultata accurata e calibrata quanto la versione originale di MPI, riducendo tuttavia di molto i tempi di esecuzione che oscillano in media intorno ai 20 minuti. Una versione del MPI (MPI-SVaMA) per soggetti anziani candidati alle cure domiciliari o residenti in istituto per anziani (RSA) è stata creata e validata dalle informazioni relative a 9 domini esplorati con una VMD standardizzata secondo la SVaMA (Scheda di Valutazione Multidimensionale dell'Anziano e dell'Adulto) attualmente in uso in 8 regioni in Italia. In ambito internazionale, una versione di MPI è stata validata anche in persone anziane a livello di popolazione generale con lo scopo di predire l'aspettativa di vita ed il numero di giorni trascorsi in ospedale in un arco di tempo lungo oltre 10 anni di follow-up (13). Recentemente infine una

versione di MPI autosomministrato (SELFY_MPI) è stata sviluppata e validata nel contesto del progetto internazionale EF-CHRONIC per un suo utilizzo di screening a livello della popolazione generale e dell'ambulatorio di medicina generale (14). La caratteristica di poter derivare un MPI da scale di valutazione diverse impiegate in diversi setting e in diversi contesti clinici configura la cosiddetta "plasticità dell'MPI" che garantisce la possibilità di ottenere un indice prognostico quantitativo-numerico in grado di misurare le multiple dimensioni che caratterizzano l'individuo anziano anche da strumenti multidimensionali differenti da quelli impiegati nella versione originale. (Tabella 2) L'MPI può essere espresso sia come indice numerico continuo da 0 (assenza di rischio) a 1 (massimo rischio) sia in tre gradi di rischio di mortalità: basso (MPI-1), moderato (MPI-2) o severo (MPI-3) secondo opportuni cut-off. L'MPI è stato impiegato e validato in numerosissime coorti di pazienti anziani affetti da specifiche patologie acute e croniche risultando sempre un indice ottimamente calibrato, riproducibile e altamente accurato nello stratificare i soggetti anziani in diversi gruppi di rischio di mortalità a breve e lungo termine, come confermato da autorevoli review sistematiche (6, 15).

Numerosi studi multicentrici hanno inoltre dimostrato che l'MPI risulta: 1) significativamente più accurato nel predire la mortalità di altri score di fragilità, quali l'indice di fragilità fenotipica e gli indici di fragilità secondo l'accumulo di deficit a 32 e 70 item; 2) sensibile alle variazioni nel tempo della fragilità multidimensionale sia durante il ricovero in ospedale che durante trattamento ambulatoriale per depressione; 3) in grado di predire la durata del ricovero, a parità di diagnosi; 4) in grado di predire nel singolo individuo ricoverato la necessità di attivare le cure domiciliari, una istituzionalizzazione, o il re-ricovero in ospedale entro un anno dalla dimissione; 5) di predire il carico assi-

stenziale infermieristico e la difficoltà alla dimissione (Tabella 2). Tutte queste caratteristiche clinimetriche identificano l'MPI come uno strumento con i punteggi più elevati in termini di validità, affidabilità e fattibilità per identificare e valutare l'anziano fragile nella pratica clinica (16).

Valutazione Multidimensionale, prognosi e decisioni cliniche nell'anziano fragile

Recentemente, il progetto internazionale MPI-AGE, co-finanziato dalla Unione Europea, ha approfondito il ruolo della VMD, e dell'MPI da essa derivato, quale strumento utile nel prendere decisioni cliniche negli anziani fragili e multimorbidi che spesso non possono avvalersi di informazioni provenienti da studi controllati in quanto spesso esclusi o comunque poco rappresentati nelle casistiche dei trial clinici randomizzati (RCT).

In particolare, una serie di studi ha valutato la appropriatezza di trattamenti "critici" in ambito geriatrico quali le statine come prevenzione secondaria del diabete mellito o della malattia acuta coronarica, gli anticoagulanti nella fibrillazione atriale, i farmaci anti-demenza nel deficit cognitivo o il trattamento con TAVI (impianto valvolare aortico trans catetere). I risultati forniti da queste esperienze sono grandemente promettenti nell'identificare la utilità o meno dei trattamenti terapeutici nell'anziano in funzione del grado di fragilità del soggetto confermando come l'approccio clinico appropriato all'anziano fragile non può che essere di natura multidimensionale (17).

La prevenzione ed il trattamento della fragilità

I risultati recenti dello studio ELSA (English Longitudinal Study of Ageing), un

programma longitudinale condotto sui soggetti anziani inglesi, ha dimostrato che la condizione di fragilità aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età ed è maggiore nelle donne rispetto agli uomini. L'indagine, condotta periodicamente ogni quattro anni sin dal 2004, ha identificato come predittori di fragilità i seguenti domini: 1) la presenza di malattie croniche; 2) il carico allostatico (basato sulla valutazione di nove bio-marcatori biologici e clinici che includono pressione arteriosa, misure antropometriche ed esami bioumorali); 3) la scarsa attività fisica; 4) il deficit cognitivo e la presenza di sintomi depressivi; 5) uno scarso supporto sociale (18).

Alla luce di queste evidenze emerge la necessità di attuare interventi strutturati a livello della popolazione generale sia in ambito sanitario che economico-sociale che possano incidere sulle condizioni che favoriscono la fragilità dell'anziano. È ampiamente dimostrato che **l'attività fisica** non solo è associata a ridotta fragilità fisica, ma è anche in grado di migliorare le performance fisiche nei soggetti pre-fragili o a rischio di sarcopenia, cioè affetti da perdita progressiva e generalizzata di massa e forza muscolare associata a una riduzione delle performance fisiche. Anche la polifarmacoterapia, cioè l'assunzione di più di 6 farmaci da parte del soggetto anziano, è un fattore significativamente associato a un aumentato rischio di fragilità (19); intervenire in età anziana con un percorso di revisione della terapia secondo i criteri di **appropriatezza prescrittiva** che comporti magari una riduzione del numero dei farmaci, specie se non necessari, potrebbe tradursi in una minor incidenza della condizione di fragilità.

D'altra parte, uno studio condotto su 485 anziani affetti da depressione insorta in età anziana ha dimostrato che nei soggetti **responder** alla terapia antidepressiva si è osservata una riduzione del 33% della fragilità misurata mediante l'MPI;

per contro, nei soggetti **non responder** alla terapia anti-depressiva non è stata registrata alcuna variazione significativa dello stato di fragilità, dimostrando che il trattamento appropriato di una condizione specifica, come la depressione, può tradursi in un miglioramento globale e multidimensionale della persona anziana che si esprime con un miglioramento del suo grado di fragilità.

Numerosi studi oggi documentano una correlazione tra **adeguata alimentazione**, in particolare la **dieta mediterranea**, e riduzione della fragilità. Interessanti appaiono anche i risultati di un recente studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, che ha valutato l'effetto di una supplementazione dietetica con aminoacidi in 126 pazienti anziani ospedalizzati: **l'intervento nutrizionale** ha migliorato significativamente l'MPI solo negli uomini, a dimostrazione del fatto che in età avanzata le donne, oltre ad essere globalmente più fragili, appaiono meno responsive agli interventi per migliorare lo stato di fragilità (20).

Infine, i dati recenti del Progetto "FRAIL" condotto a Genova (la città con l'indice di invecchiamento più elevato in Europa), uno studio prospettico condotto su 405 anziani stratificati per fragilità in robusti (55,1%), pre-fragili (33,3%) o fragili (11,6%) ha evidenziato che i soggetti anziani "robusti" svolgono, rispetto ai soggetti anziani fragili, maggiore attività fisica, presentano un più stretto controllo delle comorbidità, un maggiore introito di proteine con la dieta (soprattutto di origine animale come pesce e carni bianche), e presentano, oltre ad una migliore **condizione economica** anche una maggiore **"fruizione culturale"**, cioè maggiore partecipazione ad eventi sociali e culturali che permettono di sviluppare nell'anziano maggiori interessi e relazioni interpersonali ed affettive. Ciò conferma il ruolo cruciale svolto dagli **stili di vita** del soggetto, soprattutto se adottati già in età giovane e adulta, nel

prevenire, e probabilmente anche trattare, la condizione di fragilità nell'anziano (21) (Tabella 3).

Conclusioni

La identificazione, il trattamento e la prevenzione della fragilità nell'anziano rappresentano oggi una delle sfide principali della medicina geriatrica. Il potente impatto della compromissione multidimen-

sionale sul rischio di fragilità nel soggetto anziano conferma quanto recentemente riportato, cioè che la fragilità, oltre ad essere la più comune condizione associata a mortalità nell'anziano, è anche un fattore determinante nel ridurre la qualità di vita in età anziana (22). Nella pratica clinica diventa cruciale identificare e misurare la fragilità per migliorare sostanzialmente l'approccio di cura dell'anziano.

Tabella 1. Modello della fragilità a tre dimensioni sovrapposte: meccanismi biologici, meccanismi fisiopatologici e aspetti clinici.

Meccanismi biologici

- ▶ Disfunzione mitocondriale
- ▶ Stress ossidativo
- ▶ Danno del DNA
- ▶ Accorciamento dei telomeri
- ▶ Insufficiente sviluppo dei meccanismi di autofagia
- ▶ Metilazione del DNA
- ▶ Esaurimento delle cellule staminali

Meccanismi fisiopatologici

- ▶ Infiammazione cronica
- ▶ Neurodegenerazione
- ▶ Deficit ormonale anabolizzante
- ▶ Squilibrio energetico
- ▶ Alterata sintesi proteica

Caratteristiche cliniche

- ▶ Deficit funzionale nelle attività della vita quotidiana
- ▶ Ridotta attività motoria
- ▶ Deficit cognitivo
- ▶ Malnutrizione
- ▶ Sarcopenia
- ▶ Multimorbilità
- ▶ Politerapia
- ▶ Presenza di sindromi geriatriche

Tabella 2. Studi di applicazione clinica del Multidimensional Prognostic Index (MPI).

Strumento	Setting	Outcomes e Patologie validate	Numero pazienti / tipo di studio
MPI 8 domini 63 items	Ospedale	Mortalità da tutte le cause a 6-12 mesi Durata di degenza Variazione MPI intra-ricovero Grado di assistenza e trasferimento Mortalità a 3-5 anni Cirrosi epatica Demenza Diabete mellito Emorragia digestiva Frattura femore Insufficienza renale cronica Polmonite Scopenso cardiaco TIA Distiroidismo Oncologia	838 (coorte sviluppo) 857 (coorte validazione) 2.033 / multicentrico FIRI-SIGG 960/multicentrico MPI_TriVeneto Study Group 135 / monocentrico (Colonia, Germania) 1109 /monocentrico (Seul, South Korea) 154 /monocentrico 262 + 302 /2 studi indipendenti 1342 /multicentrico (Metabolic Working Group) 91 + 36 / 2 studi indipendenti 95 + 247 + 80 in riab./ 3 studi indipendenti 1.198 + 162 candidati a emodialisi/multicentrico 134 + 49 + 50 /3 studi indipendenti 376 + 216 ultra80enni /2 studi indipendenti 654 /monocentrico 643 /monocentrico 160+691 /2 studi indipendenti 658 Onco_MPI - monocentrico
	Ambulatorio	Mortalità da tutte le cause Rischio di ricovero ospedaliero Depressione Demenza	485 /2 centri indipendenti 340 + 90 / 2 studi indipendenti
	Popolazione generale	Aspettativa di vita a 12 anni Giorni trascorsi in ospedale a 10 anni	2.472 soggetti /Svezia-SNACK Study
MPI-Short Form 8 domini 53 items	Ospedale	Mortalità da tutte le cause a 1-12 mesi Mortalità intraospedaliera Mortalità da tutte le cause a 1 anno Istituzionalizzazione a 1 anno Accesso alle cure domiciliari a 1 anno Ri-ospedalizzazione ad 1 anno Fibrillazione atriale Impianto transcateretere valvola aortica (TAVI)	4.088 pazienti ospedalizzati 1.140 /multicentrico internazionale MPI_AGE 960 / multicentrico internazionale EUROSAF 116 monocentrico-Francia + 71 /internazionale multicentrico
	RSA Cure domiciliari	Tutte le cause mortalità Demenza Diabete mellito Fibrillazione atriale Malattia Coronarica Acuta	7.876 (coorte sviluppo); 4.144 (coo.validazione) 6.818 ultra65enni /multicentrico 1.712 ultra65enni / multicentrico 1.827 ultra65enni / multicentrico 2.597 ultra65enni / multicentrico
SELFY-MPI 8 domini autosomministrato	Ambulatorio	Tutte le patologie	167 > 18 anni / monocentrico EFFICHRONIC
	Popolazione generale		318 >18 anni /multicentrico europeo EFFICHRONIC

Tabella 3. Strategie di prevenzione della fragilità dell'anziano

1) Promuovere una attività fisica regolare, continuativa, prevalentemente aerobica.

2) Contrastare il decadimento cognitivo con screening periodici della memoria e corsi di prevenzione (memory training).

3) Promuovere una corretta alimentazione favorendo un introito appropriato di proteine (soprattutto animali), sali minerali e vitamine seguendo una dieta ispirata ai principi della dieta mediterranea.

4) Promuovere l'adozione di stili vita corretti riguardo ai fattori di rischio delle malattie:

- vascolari (ad es. fumo di sigaretta, diete a elevato contenuto di grassi animali),
- metaboliche (alcol e altre sostanze tossiche, obesità),
- degenerative (ad es. introduzione di calcio e vitamina D per prevenire l'osteoporosi)
- infettive (vaccinazioni antiinfluenzale, antipneumococcica e anti herpes zoster)
- neoplastiche (screening per i tumori al colon, prostata, mammella, utero)

5) Controllo delle malattie croniche e deficit sensoriali con:

- monitoraggio periodico delle funzioni cardiovascolari (ECG, pressione arteriosa), ormonali (funzione tiroidea) e del metabolismo glucidico e lipidico;
- controlli periodici della vista e dell'udito;
- ricognizione farmacologica per contrastare la politerapia.

6) Facilitare la partecipazione attiva a momenti di aggregazione sociale ed eventi culturali per promuovere la socializzazione e le relazioni interpersonali.

Bibliografia

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, Olde Rikkert M, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381; 752-62.
2. Ferrucci L, Fabbri E, Walston JD. Chapter 46. Frailty. In *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*, 7th Edition, McGraw Hill Education 2017: 691-708.
3. Fontana L, Addante F, Copetti M et al. Identification of a metabolic signature for multidimensional impairment and mortality risk in hospitalized older patients. *Aging Cell* 2013; 12:459-66.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56A: M146-56.
5. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722-7.
6. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Int Med* 2016;31:3-10.
7. Rodriguez-Manas L, Fearnt C, Mann G et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 62-67.
8. Clegg A, Rogers L, Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age Ageing* 2015; 44: 148-52
9. Turner G, Clegg A on behalf of BGS, Age UK and RCGPs. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatric Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014; 43: 744-47.
10. Pilotto A, Cella A, Pilotto A et al. Three Decades of Comprehensive Geriatric Assessment: Evidence Coming From Different Healthcare Settings and Specific Clinical Conditions. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(2):192.e1-192.e11.
11. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterization of older populations in clinical trials. 9 January 2018
12. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M et al. Development and validation of a Multidimensional Prognostic Index for 1-year mortality from the comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 151-61.
13. Angleman SB, Santoni G, Pilotto A et al., Multidimensional Prognostic Index in association with future mortality and number of hospital days in a population-based sample of older adults: results of the EU funded MPI_AGE Project. *PLoS One* 2015;10:e0133789.
14. Pilotto A, Veronese N, Quispe K on behalf of EFFICHRONIC Project Investigators. Development and validation of a self-administered Multidimensional Prognostic Index (SELFY-MPI) to predict negative health outcomes in community-dwelling persons. *Rejuvenation Res* 2018 Nov 1. doi: 10.1089/rej.2018.2103. [Epub ahead of print]
15. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA et al. Prognostic indices for older adults. A systematic review. *JAMA* 2012; 307: 182-92.
16. Warnier RM, van Rossum E, van Velthuisen E et al. Validity, Reliability and Feasibility of Tools to Identify Frail Older Patients in Inpatient Hospital Care: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 218-30
17. Pilotto A, Daragjati J, Veronese N. CGA e clinical decision-making: the Multidimensional Prognostic Index. In: "Comprehensive Geriatric Assessment", Pilotto A and Martin FC Editors, Springer International, 2018: 79-92. ISSN 2509-6060
18. 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 (2): 237-52.
19. 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(7):624-628.
20. Gordon EH, Peel NM, Samanta M et al. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2017; 89: 30-40.
21. 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(4): 721-28.
22. Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70 (7): 716-21.

Fragilità, sarcopenia e malnutrizione

A cura di Sergio Riso

Struttura Complessa Scienza dell'Alimentazione e Dietetica – Azienda Ospedaliero-Universitaria “Maggiore della Carità” - Novara

Introduzione

Un importante obiettivo della medicina geriatrica moderna è rappresentato dalla prevenzione della dipendenza fisica attraverso una precoce individuazione della disabilità, anche subclinica. Con l'intento di identificare e contrastare le cause di disabilità e di prevenirne o almeno ritardarne la comparsa, una grande attenzione è stata rivolta in questi ultimi anni ai concetti di fragilità, sarcopenia e malnutrizione.

Fisiopatologia della sarcopenia e della malnutrizione nell'anziano

Con il termine di **fragilità** si intende uno stato di aumentata vulnerabilità e ridotta resilienza nei confronti di eventi stressori (traumi/malattie).

La **sarcopenia**, invece, rappresenta una sindrome caratterizzata da perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare e funzione (forza muscolare o performance fisica), con aumentato rischio di outcome avverso (cadute, fratture, ospedalizzazione, peggior qualità di vita e mortalità). Queste due condizioni presentano in realtà ampie sovrapposizioni. La sarcopenia, infatti, costituisce un componente essenziale all'interno del modello fisico di fragilità proposto da Fried (calo

ponderale involontario, debolezza muscolare, rallentata velocità del cammino, ridotta attività fisica, esauribilità). D'altro canto, questo fenotipo fisico, può essere a sua volta inserito, come suggerito da Rockwood, in un più ampio modello multidimensionale di fragilità, comprendente anche aspetti psicologici e sociali, multimorbilità e disabilità (1).

La sarcopenia, oggi, viene ritenuta un vero e proprio substrato biologico della fragilità fisica. La perdita di massa muscolare tipicamente inizia nella quinta decade di vita e procede con una velocità di calo di 0.8% per anno. Dati epidemiologici suggeriscono un'ampia variabilità di prevalenza, in funzione del tipo di popolazione studiata, sesso, età, setting e criteri diagnostici utilizzati. Secondo una recente review, comprendente 5 studi clinici europei, la prevalenza della sarcopenia risulta compresa tra 7.5% (soggetti anziani in comunità) e 77.6% (pazienti in ambito riabilitativo/di convalescenza) (2).

Numerosi sono i fattori responsabili di questa perdita di massa muscolare: il processo d'invecchiamento in sé, una suscettibilità genetica, fattori ambientali (dieta non ottimale, prolungato allettamento, stile di vita sedentario), malattie croniche e farmaci. Nella maggior parte degli anziani l'eziologia è multifattoriale e solo quando l'unica causa evidente è l'invec-

chiamamento la sarcopenia viene considerata primaria (età-correlata).

L'inattività fisica e il ridotto intake proteico costituiscono due fattori eziologici chiave, in realtà modificabili. In effetti, con un maggior apporto proteico è possibile ottenere un aumento della sintesi proteica del 300% e una riduzione del 50% del catabolismo muscolare. Per superare la resistenza anabolica, tipica del processo di invecchiamento, è necessario aumentare la quantità di proteine di circa il 70%, rispetto a un soggetto giovane. Una volta garantita la dose proteica ottimale, la massima velocità di sintesi non risente più della differenza d'età (3).

Altri fattori che si associano alla resistenza anabolica sono rappresentati da una riduzione dell'attività fisica, un aumentato sequestro aminoacidico a livello splancnico, una infiammazione cronica subclinica e alterazioni dei segnali intracellulari.

La **malnutrizione** riveste un ruolo chiave nella patogenesi sia della sarcopenia che della fragilità. Con il termine di malnutrizione si intende una condizione dovuta ad uno squilibrio energetico, proteico o di altri nutrienti, responsabile di effetti negativi su composizione corporea, funzione fisica e outcome clinico. Nonostante la malnutrizione non sia inevitabilmente associata al processo d'invecchiamento, tuttavia numerose cause possono concorrere a uno scadimento dello stato nutrizionale. Anoressia, edentulia, disgeusia, disfagia, disabilità motoria e visiva, rappresentano cause fisiologiche e fisiche che possono compromettere una adeguata assunzione di nutrienti. Anche altri fattori, come un'aumentata frequenza e severità di malattie acute e croniche e le politerapie farmacologiche (responsabili di malassorbimento, disturbi gastrointestinali, perdita di appetito) hanno un riconosciuto ruolo eziologico. Senza dimenticare le cause psicosociali come isolamento, povertà, decadimento cognitivo, demenza e depressione (4).

La **disfagia** contribuisce in maniera si-

gnificativa allo sviluppo di malnutrizione nel soggetto anziano. La prevalenza della disfagia è compresa tra il 13% e il 38% nell'anziano che vive in comunità, ma raggiunge valori più elevati in ospedale (30%) e in RSA/case di riposo (68%) (3). Questa elevata prevalenza è riconducibile al fatto che il soggetto anziano presenta una serie di cambiamenti fisiologici età-correlati relativi a struttura, motilità, sensibilità e coordinazione, responsabili di un complessivo rallentamento del transito del bolo alimentare (presbifagia primaria). Proprio questa condizione di "fragilità" della deglutizione, caratterizzata da una minor capacità di compenso nei confronti di "stressori" esterni (patologie e farmaci) predispone allo sviluppo di una disfagia vera e propria (presbifagia secondaria).

Anche **l'anoressia**, tipica dell'anziano, rappresenta un importante fattore favorente la comparsa di malnutrizione.

.....

La prevalenza della sarcopenia risulta compresa tra 7.5% (soggetti anziani in comunità) e 77.6% (pazienti in riabilitazione/convalescenza). Numerosi sono i fattori responsabili: tra cui l'inattività fisica e il ridotto intake proteico sono quelli chiave, in realtà modificabili.

.....

Una perdita di appetito è riscontrabile fino nel 25% dei soggetti anziani in comunità, nel 65% in ospedale e nel 85% in RSA/case di riposo. Essa comporta una riduzione degli introiti rispetto a un'ampia varietà di nutrienti, in particolare proteine, fibre, cereali, frutta e verdura. Le cause di anoressia dell'anziano sono rappresentate da alterazioni ormonali dei meccanismi di regolazione dell'appetito, modifiche della motilità gastrointestinale, alterazioni sensoriali gustative ed olfattive, fattori psicosociali ed ambientali (5, 6).

In conseguenza di tutti questi fattori fisiologici, fisici, patologici e psicosociali, numerosi studi documentano una prevalenza della malnutrizione del 15% nei soggetti non istituzionalizzati, del 25-60% in RSA/case di riposo e del 35-65% in ospedale. La presenza di malnutrizione comporta perdita di massa muscolare, infiammazione, immunodepressione, suscettibilità alle infezioni, alterata funzione fisica, deficit cognitivo, dipendenza e peggiori qualità di vita. Si associa inoltre a maggiori cadute, ridotta guarigione delle ferite, prolungate degenze ospedaliere, precoci istituzionalizzazioni, aumentata mortalità e maggiori costi. Tuttavia, nonostante la malnutrizione rappresenti un evidente fattore prognostico negativo, l'aspetto nutrizionale nel soggetto anziano rimane ancora oggi troppo spesso trascurato (3).

Valutazione dello stato nutrizionale

È necessario riconoscere precocemente il soggetto anziano a rischio per poter pianificare terapie nutrizionali mirate al miglioramento dell'outcome. Le metodiche di screening della malnutrizione dovrebbero quindi essere affiancate da quelle finalizzate al precoce riconoscimento del rischio di sarcopenia e di disfagia.

Per lo **screening della malnutrizione**, soprattutto in ambito ospedaliero, la Società Europea di Nutrizione Clinica e Metaboli-

simo (ESPEN) suggerisce l'utilizzo del Nutrition Risk Screening-2002 (NRS-2002) o del Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). Il Mini Nutritional Assessment (MNA), nella forma completa o short (MNA-SF), viene invece considerato il gold standard per l'anziano istituzionalizzato o in un setting ambulatoriale. Nel soggetto riconosciuto a rischio di malnutrizione deve essere successivamente effettuata la **valutazione dello stato nutrizionale** finalizzata alla diagnosi e alla definizione del grado di severità della malnutrizione. Un recente documento di consenso propone l'utilizzo di alcuni criteri fenotipici ed eziologici per la diagnosi di malnutrizione: % di calo ponderale, BMI, massa muscolare, intake per os, infiammazione (7, 8).

La misurazione della velocità del cammino (un cut-off < 0.8 m/s identifica il rischio di sarcopenia) può costituire un semplice parametro di avvio di una procedura di **screening della sarcopenia**, secondo quanto proposto dal Gruppo Europeo di Studio sulla Sarcopenia nell'Anziano (EWGOP). L'integrazione della valutazione della performance fisica (velocità del cammino, test breve di performance fisica, alzata dalla sedia) con la valutazione della massa muscolare (mediante BIA) e della forza muscolare (mediante Hand Grip) permette poi di distinguere il paziente pre-sarcopenico da quello sarcopenico o con sarcopenia grave (9). Peraltro, la valutazione della massa muscolare, mediante metodiche strumentali (preferibilmente) o cliniche/antropometriche, costituisce uno dei citati criteri fenotipici proposti per la diagnosi di malnutrizione. Per quanto riguarda lo **screening della disfagia**, il test EAT-10 può essere utilizzato, anche in autosomministrazione, nel paziente ambulatoriale o nell'anziano istituzionalizzato. Un ulteriore test di screening, soprattutto applicabile in ambito ospedaliero, è rappresentato dal Test del bolo d'acqua. In caso di positività a uno di questi test di screening deve essere effettuata una valutazione specialistica

deglutologica. Tuttavia, va tenuto presente che il paziente disfagico al domicilio o presso RSA è prevalentemente un anziano affetto da patologie degenerative con compromissione delle funzioni cognitive e che molto frequentemente presenta disfagia a insorgenza graduale per alimenti di consistenza liquida, mantenendo tuttavia una deglutizione funzionale di alimenti di maggiore consistenza. In questi casi, anche in presenza di alterazione della deglutizione dei liquidi, si consiglia di ripetere lo screening somministrando a cucchiaini un cibo di consistenza cremosa e, in caso di negativizzazione del test, di proseguire con una alimentazione esclusivamente cremosa (10).

Intervento nutrizionale

Per la prevenzione ed il trattamento della malnutrizione e della sarcopenia un fattore essenziale è rappresentato dall'adeguatezza dell'intake calorico (circa 30 kcal/kg/die, da personalizzare in base a stato nutrizionale, livello di attività fisica e presenza di patologia). Un adeguato apporto di proteine di alto valore biologico (di origine animale) rappresenta il principale stimolo anabolico sulla sintesi proteica muscolare. Gruppi di esperti, pertanto, raccomandano nel soggetto anziano sano un aumento dell'intake a 1-1.2 g/kg/die, al fine di contrastarne la resistenza anabolica associata al processo di invecchiamento. La preoccupazione di possibili effetti sfavorevoli (peggioramento della funzione renale e della salute dell'osso) non trova peraltro riscontro in studi clinici, se non in pazienti con preesistente disfunzione renale. Una equa distribuzione della quota proteica ai pasti principali (25-30 g ovvero circa 0.4 g/kg di peso, per pasto) sembra inoltre favorire il raggiungimento del livello di soglia anabolica necessaria per una stimolazione massimale del processo di sintesi proteica muscolare. Gli aminoacidi essenziali, in particolare, l'aminoacido leucina e un

suo metabolita chiave, il β -idrossi- β -metilbutirrato, si sono dimostrati efficaci nell'aumentare la velocità di sintesi proteica muscolare. Significative evidenze vi sono poi a favore di potenziali effetti benefici sulla prevenzione/trattamento della sarcopenia anche con la supplementazione di vit. D (800 UI/die), nei soggetti carenti. Per quanto riguarda gli acidi grassi polinsaturi $\Omega 3$, recenti lavori suggeriscono che EPA+DHA alla dose di circa 3 g/die possono avere un impatto positivo sulla massa e forza muscolare oltre che sulla performance fisica (4, 11-14).

La prevenzione ed il trattamento della malnutrizione prevedono una serie di interventi di intensità crescente, in funzione del quadro clinico e del setting di cura.

Nei pazienti in grado di alimentarsi per vie naturali si può inizialmente ricorrere al **Counseling Nutrizionale**, mirato all'incremento dell'assunzione di sostanze nutritive attraverso una revisione della dieta normale, favorendo alimenti ad elevato contenuto calorico e proteico, eventualmente modificati nella consistenza in caso di disfagia. In presenza di difficoltà di deglutizione si ricorda la necessità di elaborare pasti in funzione delle caratteristiche reologiche degli alimenti (consistenza, scivolosità, coesione, omogeneità) sulla scorta delle indicazioni provenienti dalle valutazioni specialistiche foniatrico/logopediche, al fine di garantire la sicurezza del paziente, evitando il passaggio di cibo nelle vie respiratorie. Secondo un recente documento (IDDSI), dettato dalla necessità di una standardizzazione internazionale delle terminologie per migliorare la sicurezza dei pazienti e la comunicazione tra professionisti, si possono distinguere 4 livelli di dieta per disfagia: semiliquida, purea, tritata, morbida (15). Occorre peraltro sottolineare che le diete di consistenza modificata possono risultare inadeguate a coprire il fabbisogno calorico-proteico e, soprattutto, di vitamine, sali minerali e fibra. È possibile tuttavia inserire integratori in polvere da aggiun-

gere agli alimenti semiliquidi o di consistenza pura, oppure utilizzare alimenti in polvere da ricostituire, budini o creme arricchiti e a composizione nota, forniti dall'industria.

A prescindere dalla disfagia, nell'ambito di un trattamento personalizzato, qualora il paziente non riesca a coprire le proprie necessità calorico-proteiche con gli alimenti naturali, è possibile avvalersi dell'utilizzo di **Supplementi Nutrizionali Orali** (*Oral Nutritional Supplements – ONS*). Sempre maggiori evidenze sottolineano l'efficacia clinica ed economica, in termini di costi evitabili, di questi Alimenti a Fini Medici Speciali (AFMS) quando inseriti in un percorso gestionale coordinato e continuativo, che contempli soprattutto la correttezza dell'indicazione ed il monitoraggio da parte di personale specialistico (16).

Solo nei casi in cui l'assunzione di alimenti per os risulti inadeguata (< 60% dei fabbisogni stimati) o controindicata si deve ricorrere alla **Nutrizione Artificiale** (NA). Trattandosi di pazienti solitamente con tratto gastroenterico accessibile e funzionante, ove possibile, il supporto nutrizionale artificiale dovrebbe essere garantito attraverso la via gastrointestinale (Nutrizione Enterale – NE), in genere relativamente più facile, sicura e meno costosa rispetto alla nutrizione per via venosa (Nutrizione Parenterale – NP).

Conclusioni

Malnutrizione e sarcopenia hanno una elevata prevalenza nell'anziano e si associano ad una maggior morbilità e mortalità. Un adeguato supporto nutrizionale, in particolare un aumentato consumo di proteine di alto valore biologico, costituisce un fattore chiave nel controllare le alterazioni del metabolismo proteico muscolare che si riscontrano in corso di invecchiamento e di malattia.

Il precoce riconoscimento, mediante metodiche di screening, del paziente a rischio di malnutrizione/sarcopenia e la successiva valutazione dello stato nutrizionale, permettono di avviare tempestivamente interventi nutrizionali in grado di rallentare/contrastare il decadimento dello stato nutrizionale, la perdita di massa/forza muscolare e di funzione fisica, garantendo un miglioramento dell'outcome clinico e della qualità di vita.

Bibliografia

1. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res Aging* 2017 DOI 10.1007/s40520-016-0709-0
2. Lardiés Sánchez B, Sanz-París A, Boj-Carceller D, Cruz-Jentoft AJ. Systematic review: Prevalence of sarcopenia in ageing people using bioelectrical impedance analysis to assess muscle mass. *European Geriatric Medicine*. 2016; 7: 256-61.
3. Mundi MS, Patel J, McClave SA, Hurt RT. Current perspective for tube feeding in the elderly: from identifying malnutrition to providing of enteral nutrition. *Clinical Interventions in Aging* 2018;13 1353–64.
4. Lardiés-Sánchez B, Sanz-París A. Sarcopenia and malnutrition in the elderly. 2017 <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68426>
5. Landi F, Calvani R, Tosato M et al. Anorexia of aging: risk factors, consequences, and potential treatments. *Nutrients* 2016, 8, 69; doi:10.3390/nu8020069
6. Cox NJ, Ibrahim K, Sayer AA, Robinson SM, Roberts HC. Assessment and treatment of the anorexia of aging: a systematic review. *Nutrients* 2019, 11, 144; doi:10.3390/nu11010144
7. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36: 49-64
8. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition e A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2018; 1: 1-9.

9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: european consensus on definition and diagnosis: report of the european working group on sarcopenia in older people. *Age and ageing*. 2010; 39:412–423.

10. AReSS Piemonte. PDTA disfagia 2013.

11. Volkert D, Beck AM, Cederholm T et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019; 38: 10-47.

12. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr* 2018; 37: 1121-32.

13. Tessier AJ, Chevalier S. An update on protein, leucine, omega-3 fatty acids, and vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline. *Nutrients* 2018, 10, 1099;

doi:10.3390/nu10081099.

14. Franzke B, Neubauer O, Cameron-Smith D, Wagner K-H. Dietary protein, muscle and physical function in the very old. *Nutrients* 2018, 10, 935; doi:10.3390/nu10070935.

15. Cichero JA, Lam P, Steele CM, et al. Development of international terminology and definitions for texture-modified foods and thickened fluids used in dysphagia management: the IDDSI framework. *Dysphagia* 2017; 32: 293-314.

16. Ministero della Salute. Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione - Ufficio IV ex DGSAN. Comitato Tecnico per la Nutrizione e la Sanita' Animale - Sezione Dietetica e Nutrizione - Linee guida sugli alimenti a fini medici speciali (AFMS). Revisione maggio 2017.

Microbiota e fragilità

A cura di Antonio Di Sabatino

Clinica Medica, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Microbiota, barriera intestinale e sistema immunitario mucosale

La barriera epiteliale, il sistema immunitario mucosale e il microbiota e rappresentano tre sistemi fondamentali nel mantenere l'omeostasi intestinale. La barriera intestinale ha una superficie vastissima (300 m²) che da un lato deve impedire l'ingresso dei microrganismi patogeni (*traslocazione batterica*), dall'altra deve essere selettivamente permeabile ad una serie di sostanze derivate dalla digestione degli alimenti (*assorbimento intestinale*). Per assolvere a questi compiti, il monostato epiteliale è aiutato da una popolazione cellulare che funge da sentinella, cioè le cellule dendritiche, che grazie alle loro estroflessioni citoplasmatiche si fanno strada attraverso la barriera epiteliale

disassemblando momentaneamente le giunzioni interenterocitarie (*giunzioni strette*), ed intercettano gli antigeni luminari, discriminando finemente quelli che possono passare attraverso la barriera.

Oltre alle cellule epiteliali ed alle giunzioni strette, altri meccanismi cooperano nel mantenere l'integrità della barriera, come il muco prodotto dalle cellule caliciformi, le immunoglobuline A secretorie (sIgA) prodotte dalle plasmacellule della lamina propria, ed una serie di citochine ad azione anti-infiammatoria come la linfovietina timica stromale (TSLP) ed il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β). Il microbiota intestinale, grazie alla sua ricchezza di batteri commensali ad azione tolerogena ed anti-infiammatoria (*bifidobatteri, lattobacilli*), coopera nel

mantenimento dell'omeostasi immunitaria intestinale attraverso la degradazione delle fibre solubili ed insolubili introdotte con la dieta (legumi, verdura, frutta) e la conseguente produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), in particolare l'acido butirrico. Inoltre, il microbiota intestinale in condizioni fisiologiche è in grado di mantenere l'integrità della barriera epiteliale attraverso l'interazione con i recettori Toll-like (TLR) espressi sulla superficie degli enterociti, e di arginare l'infiammazione intestinale attraverso l'inibizione della trascrizione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B, che è uno dei più potenti attivatori trascrizionali di citochine pro-infiammatorie. Un sovvertimento di questo delicato equilibrio, ad esempio per l'intervento di una noxa patogena (*infezione batterica intestinale*), porta a uno sbilanciamento dei meccanismi regolatori, con conseguente aumento di citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), l'interleuchina-6 (IL-6) o l'interleuchina- 1β (IL- 1β), e diminuzione delle citochine anti-infiammatorie come l'interleuchina-4 (IL-4) e l'interleuchina-10 (IL-10). Ciò si traduce nell'attivazione di meccanismi di danno intestinale, come il rilascio di metalloproteinasi della matrice (MMP), che attraverso una digestione delle proteine della matrice extracellulare (ECM) inducono le lesioni tipiche delle malattie infiammatorie croniche intestinali, quali le ulcere che si osservano nella colite ulcerosa, o le fistole, gli ascessi e le stenosi fibrotiche, che si osservano nella malattia di Crohn.

Il fatto che molte malattie del tratto gastrointestinale sono risultate essere associate ad un'alterazione quali/quantitativa del microbiota intestinale (*disbiosi*) ha fatto ipotizzare la possibilità di utilizzare terapeuticamente in alcune condizioni patologiche i probiotici come rimodulatori dell'omeostasi intestinale, allo scopo di (i) regolare la sensibilità viscerale o la permeabilità intestinale (*nella sindrome*

dell'intestino irritabile, o nella malattia diverticolare sintomatica non complicata), (ii) reindurre la tolleranza orale ad antigeni alimentari come il glutine (*nella malattia celiaca, o nell'ipersensibilità al glutine non-celiaca*), (iii) ridurre la risposta infiammatoria mucosale (*nella colite ulcerosa, o nell'enteropatia da farmaci anti-infiammatori non steroidei*), o (iv) riequilibrare il rapporto tra le varie specie batteriche in seno al microbiota intestinale (*nella sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue, o nella diarrea post-antibioticoterapia*).

Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di esplorare i meccanismi attraverso cui i probiotici esplicano un'azione immunoregolatoria a livello intestinale. In particolare, in un modello *in vitro* di mucosa intestinale (*Transwell*) è stato dimostrato che alcuni probiotici, come il *Lactobacillus plantarum*, il *Lactobacillus rhamnosus* GG, ed il *Lactobacillus paracasei* B21060, erano in grado di stimolare la produzione epiteliale di TSLP e TGF- β , e di stimolare direttamente le cellule dendritiche modulandone l'attività citochinoproductiva verso un profilo tolerogenico, dominato dalla iperproduzione di IL-10. Gli effetti anti-infiammatori dei probiotici sono stati dimostrati anche in modelli di colite sperimentale indotta dalla somministrazione di destrano sodio solfato (DSS). In questi modelli, il pretrattamento con *Bifidobacterium longum* era in grado di determinare una significativa riduzione del danno mucosale DSS-indotto. Va sottolineato che gli effetti del *Bifidobacterium longum* non si estrinsecano solo sull'infiammazione mucosale, ma anche sulla permeabilità intestinale, dal momento che hanno la capacità di ripristinare il segnale di alcune proteine cruciali nel sigillare le giunzioni strette, come l'occludina e la ZO-1.

Microbiota intestinale, immunosenescenza e neuroinfiammazione

In età avanzata, disturbi del comportamento alimentare (*dieta monotona, povera di fibre e di cibi freschi*), alterazioni della motilità intestinale (*stipsi cronica*) e riduzione della secrezione acida da parte delle cellule parietali gastriche (*acloridria*) possono rappresentare cofattori determinanti nel favorire una condizione di disbiosi. Con l'invecchiamento si ha un impoverimento del variegato spettro delle specie batteriche del microbiota intestinale, con una penuria di microrganismi dotati di funzioni protettive (*bifidobatteri, lattobacilli*) e una dominanza di popolazioni batteriche con proprietà pro-infiammatorie (*clostridi, bacteroidetes*) e con potenziale lesivo sulla barriera intestinale. Questo può determinare un'alterazione della permeabilità mucosale, un aumento dell'infiammazione intestinale (*diverticoliti*) e della suscettibilità alle infezioni (*colite da Clostridium difficile*), una depressione della motilità intestinale (*stipsi cronica*) (Figura 1), e un'alterazione dell'asse intestino-cervello con una predisposizione alla neuroinfiammazione, tant'è che da alterazioni della flora batterica intestinale sembrerebbero derivare metaboliti in grado di favorire la neurodegenerazione, ponendo così le basi fisiopatologiche per lo sviluppo delle malattie neurodegenerative. Sempre più evidenze sperimentali supportano, infatti, l'ipotesi che una disregolazione del microambiente intestinale possa avere un ruolo nella induzione dei processi di atrofia neuronale e amiloidogenesi che sono stati implicati nella malattia di Alzheimer. Quest'ultima è la causa più comune di demenza e ha un importante impatto sulla popolazione anziana, con 35 milioni di persone affette e circa un milione di nuovi casi all'anno. Se da un punto di vista sintomatologico la malattia di Alzheimer è caratterizzata da un corredo sintomatologico che comprende afasia, disturbi comportamentali,

alterazioni del tono dell'umore e incapacità di orientamento, da un punto di vista anatomopatologico si caratterizza per la presenza nel cervello di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari. L'accumulo aberrante di β -amiloide a livello encefalico conduce nel corso del tempo a disfunzione neuronale e morte cellulare.

Le prime evidenze a sostegno del nesso tra malattia di Alzheimer e microbiota intestinale derivano da modelli animali. In particolare, è stato dimostrato che le capacità mnesiche di topi che non hanno avuto una colonizzazione batterica a livello intestinale perché vivono in condizioni di sterilità sono fortemente compromesse rispetto ai topi con una fisiologica popolazione microbica intestinale. Inoltre, il trattamento dei topi con probiotici è stato in grado di prevenire i deficit mnesici indotti da una gastroenterite, mentre l'eradicazione del microbiota mediante antibioticoterapia induce evidenti difetti della microglia, con presenza di alterazioni cellulari e immaturità. La successiva ripopolazione dell'intestino con un microbiota variegato è in grado, almeno parzialmente, di ripristinare le caratteristiche della normale microglia.

Se da un lato vi sono prove di una implicazione del microbiota intestinale nell'induzione di processi neuro-infiammatori/degenerativi nei modelli animali, nell'uomo ancora mancano evidenze convincenti. Infatti, i dati circa il ruolo dell'asse intestino-cervello nei pazienti con malattia di Alzheimer sono esigui, sebbene forniscano nuove interessanti idee per studi futuri. La scadente igiene orale è stata associata allo sviluppo di malattia di Alzheimer in diversi studi. Esami radiologici avanzati, quale la tomografia ad emissione di positroni, hanno dimostrato l'incremento di amiloide a livello cerebrale in pazienti affetti da parodontite. Un'alterazione del microbiota del cavo orale potrebbe dunque favorire lo sviluppo di malattia

di Alzheimer. Recenti studi sull'analisi del microbiota fecale hanno evidenziato che i pazienti con malattia di Alzheimer che presentavano accumuli cerebrali di amiloide avevano livelli più elevati nel siero di citochine pro-infiammatorie rispetto ai pazienti senza depositi di amiloide. In particolare, i pazienti con amiloide avevano più elevate concentrazioni fecali di *Escherichia* e *Shigella*, mentre l'*Eubacterium rectale* era ridotto.

In conclusione, è difficile al momento stabilire quanto siano le modificazioni del microbiota ad innescare la neuro-infiammazione e i conseguenti processi degenerativi, o quanto sia l'invecchiamento di per sé ad innescare un viraggio pro-infiammatorio del microbiota, così contribuendo allo sviluppo delle malattie neurodegenerative. Questi meccanismi possono essere particolarmente attivi nell'anziano affetto da fragilità, una condizione clinica caratterizzata da aumentato rischio di eventi avversi (ospedalizzazione, istituzionalizzazione, cadute, morte) dovuta ad una ridotta facoltà di far fronte a stress di varia natura. Nell'anziano fragile è stata documentata una ridotta variabilità nella composizione del microbiota associata ad un aumentato stato di infiammazione (inflamm-ageing). Studi traslazionali volti a manipolare il microbiota intestinale allo scopo di prevenire, arrestare o far regredire la malattia di Alzheimer sono attualmente in corso.

Microbiota e fragilità

Alla nozione che il microbiota intestinale subisce delle alterazioni nella composizione quali/quantitativa durante l'invecchiamento con conseguente innesco di uno stato di disbiosi, oggi si è aggiunta la dimostrazione che nel paziente fragile la componente microbica della flora intestinale è ulteriormente alterata rispetto all'anziano non fragile, con declino dei

Bacteroides e aumento dei *Ruminococchi*. Inoltre, è stato dimostrato che il pattern del microbiota fecale può variare a seconda che l'anziano abiti a domicilio, risieda in una casa di riposo, sia ospedalizzato, o si trovi in un centro riabilitativo, e si modifica in funzione della durata di permanenza nella istituzione, in funzione della dieta e della terapia farmacologica, spesso improntata ad un uso cronico di inibitori della pompa protonica, anti-aggreganti e farmaci anti-infiammatori non steroidei. A tal proposito, è stato documentato che gli anziani in terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei presentano non solo una composizione anomala della flora intestinale, ma anche una ridotta produzione di acidi grassi a catena corta, in particolare di acido butirrico, che ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie e di ripristino della tolleranza orale, ed è in grado di favorire la produzione di IgA secretorie e la riparazione tissutale, nonché di regolare l'apoptosi linfocitaria.

È stato dimostrato che la rimodulazione terapeutica del microbiota intestinale attraverso la somministrazione di probiotici è in grado di prevenire il danno indotto dai farmaci anti-infiammatori non steroidei. La dimostrazione in un modello animale di colite sperimentale che il trattamento preventivo con *Faecalibacterium prausnitzii* fosse in grado di prevenire il danno intestinale indotto da naprossene ha portato a testare nell'uomo il potenziale terapeutico dei probiotici nella enteropatia da farmaci anti-infiammatori non steroidei dell'anziano. In particolare, in uno studio pilota il *Lactobacillus casei* si è verificato efficace nella prevenzione del danno enteropatico indotto da basse dosi di acido acetilsalicilico (cardioaspirina). Il meccanismo d'azione non è noto, ma è stato ipotizzato che possa coinvolgere una rimodulazione delle prostaglandine o l'effetto antinfiammatorio degli acidi grassi a catena corta sulla riparazione tissutale.

Un capitolo interessante nell'ambito del rapporto tra senescenza e microbiota è quello degli ultracentenari, nei quali è stato dimostrato che la flora intestinale ha un pattern davvero peculiare, essendo diversa sia da quella della popolazione anziana fragile che da quella dei giovani adulti, ed è molto ricca di *bifidobatteri* che estrinsecano *in vitro* una potente attività immunoregolatoria ed anti-infiammatoria. Inoltre, la composizione del microbiota è risultata essere significativamente differente in soggetti che hanno un diverso stato funzionale valutato mediante indici multidimensionali, come il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) o un diverso stato nutrizionale valutato mediante analisi della composizione corporea (massa magra versus massa grassa). In un recente studio condotto su 728 gemelle allo scopo di silenziare l'eventuale interferenza della penetranza genetica, è stata dimostrata una differente composizione del microbiota in rapporto al grado di fragilità, con aumento nelle donne fragili di *Dorea*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Lachnospiraceae*. In sostanza, più si va verso la fragilità, più la varietà del microbiota si riduce, con un progressivo impoverimento di quelle specie batteriche ad azione trofica sull'epitelio e ad azione soppressiva sul sistema immunitario associato alla mucosa intestinale (GALT). Degna di nota è la dimostrazione che non è l'età cronologica di per sé, ma quella biologica valutata mediante indici di fragilità multidimensionali ad essere correlata con la diversità dello spettro del microbiota intestinale.

Altro aspetto molto interessante è che una ridotta biodiversità del microbiota è associata con la politerapia (uso di più di 11 farmaci) e con un aumentato rischio di mortalità. A tutt'oggi non ci sono studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati versus placebo che abbiano valutato l'impatto della terapia modulante il microbiota (prebiotici, probiotici

o postbiotici) sulla condizione di fragilità, ad eccezione di due sperimentazioni cliniche: la prima condotta su 60 anziani mediante l'impiego di un prebiotico che ha mostrato come l'indice di fragilità misurato con un metodo multidimensionale non si modifica; la seconda condotta su 50 anziani, sempre con una formulazione prebiotica, che ha mostrato invece effetti positivi sulla fragilità, con un maggiore beneficio clinico nei pazienti che avevano un maggiore grado di fragilità. Tuttavia, l'esiguo numero di anziani arruolati, il relativamente breve periodo di trattamento (13 settimane) e i risultati clinici contrastanti non consentono di trarre conclusioni univoche al momento.

In conclusione, con l'invecchiamento il microbiota si impoverisce sia quantitativamente che qualitativamente, e tali modificazioni dipendono non solo dal processo di immunosenescenza (*inflamm-aging*), ma anche da fattori ambientali come le abitudini alimentari (peggiora con la monotonia alimentare), i farmaci (peggiora con la politerapia), il setting abitativo (peggiora con l'ospedalizzazione) e lo stato nutrizionale (peggiora con la sarcopenia), e dalle comorbidità (ad esempio, diabete, neoplasie, malattie neurodegenerative) (Figura 1). È possibile che cambiamenti nella composizione del microbiota possano contribuire alle alterazioni biocliniche e neuropsicosociali del paziente anziano nel quale la fragilità va identificata, misurata e monitorata mediante strumenti multidimensionali come l'MPI. Rimane tuttavia da dimostrare come la modulazione terapeutica del microbiota intestinale mediante prebiotici, probiotici, postbiotici o antiobiotici possa avere un'azione preventiva o terapeutica sulla condizione di fragilità.

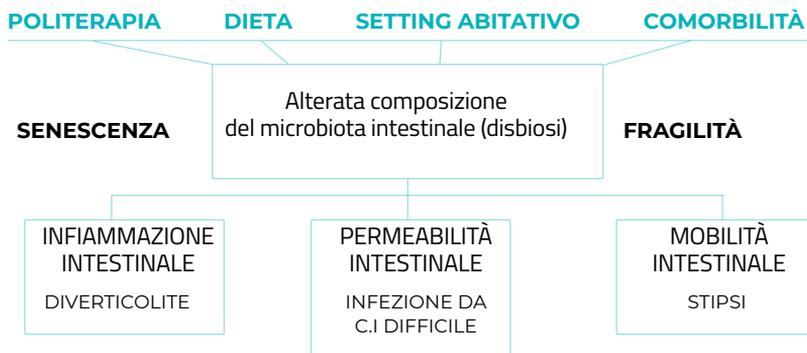


Figura. Nell'anziano fragile, l'alterazione del microbiota intestinale (disbiosi), sostenuta dall'influenza di cofattori ambientali (dieta, politerapia, setting abitativo e comorbilità), induce un aumento dell'infiammazione intestinale (aumentando così la suscettibilità allo sviluppo di diverticoliti in pazienti con diver-

ticolosi del colon), un'alterazione della permeabilità mucosale (aumentando così la suscettibilità alle infezioni da Clostridium difficile), ed una depressione della motilità intestinale (con il conseguente manifestarsi di stipsi cronica che a sua volta aggrava ulteriormente lo stato di disbiosi).

Bibliografia

1. Bercik P, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011;141:599-609.
2. Buigues C, et al. Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Int J Mol Sci* 2016;17(6).
3. Cattaneo A, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017;49:60-8.
4. Claesson MJ, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
5. Di Sabatino A, et al. Frailty and the gut. *Dig Liver Dis* 2018;50:533-41.
6. Gareau MG, et al. Bacterial infection causes stress induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011;60:307-17.
7. Harach T, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017;7:41802.
8. Mileti E, et al. Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy. *PLoS One* 2009;4:e7056.
9. Miyauchi E, et al. Bifidobacterium longum alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing IL-17A response: involvement of intestinal epithelial costimulatory molecules. *PLoS One* 2013;8:e79735.
10. O'Toole PW & Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science* 2015;350:1214-5.
11. Srutkova D, et al. Bifidobacterium longum CCM 7952 promotes epithelial barrier function and prevents acute DSS-induced colitis in strictly strain-specific manner. *PLoS One* 2015;10:e0134050.
12. Theou O, et al. Can a prebiotic formulation reduce frailty levels in older people? *J Frailty Aging* 2019;8:48-52.
13. Ticinesi A, et al. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2018;13:1497-511.
14. van Tongeren SP, et al. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:6438-42.

La fragilità da un punto di vista cognitivo.

Focus sulla depressione sottosoglia

A cura di Claudio Mencacci

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

Introduzione

La depressione è una grave patologia medica che colpisce nel mondo oltre 320 milioni di persone; determina marcata sofferenza individuale, familiare e sociale. È una patologia a patogenesi multifattoriale legata alla combinazione di fattori genetici (familiarità), vulnerabilità individuali, aspetti di personalità, problemi psicologici e relazionali, elementi stressanti socio ambientali.

La depressione si esprime attraverso una costellazione di sintomi i più frequenti dei quali sono: perdita di interesse e piacere (anedonia), stanchezza fisica (astenia), apatia, disturbi del sonno e dell'appetito, difficoltà di concentrazione, sintomi somatici. Un episodio depressivo non trattato ha solitamente durata di alcuni mesi e tende a recidivare con frequenza crescente nel corso dell'esistenza (60% dopo il primo episodio).

L'esordio compare solitamente in età gio-

vanile (20-25 anni) sebbene non sia infrequente il riscontro di un primo episodio in età senile. La prevalenza è circa doppia nelle donne rispetto agli uomini e vengono colpite tutte le fasce sociali.

La depressione è una patologia eterogenea che si manifesta con:

- diversi livelli di gravità
- diversi sottotipi definiti qualitativamente
- diversa salienza delle varie componenti psicopatologiche
- diverse epoche di insorgenza (età, stagioni, fasi della vita riproduttiva nella donna)
- diversi fattori eziologici riconoscibili
- diverse modalità di decorso

Siamo davanti a un continuum che va dalla tristezza in risposta a eventi vitali (emozione primaria), in un crescendo di intensità e durata nel tempo della deflessione del tono dell'umore e degli altri sintomi verso una depressione lieve, depressione mo-

derata, depressione grave (DSM 5):

- Depressione **lieve**: sono presenti pochi sintomi, o nessuno, in eccesso rispetto a quelli richiesti per porre la diagnosi; l'intensità dei sintomi causa disagio, ma è gestibile; i sintomi comportano una lieve compromissione del funzionamento sociale o lavorativo.
- Depressione **moderata**: il numero dei sintomi, l'intensità dei sintomi e/o la compromissione funzionale sono tra "lieve" e "grave".
- Depressione **grave**: il numero dei sintomi è sostanzialmente in eccesso rispetto a quello richiesto per porre la diagnosi; l'intensità dei sintomi è causa di grave disagio e non gestibile; i sintomi interferiscono in modo marcato con il funzionamento sociale e lavorativo.

Tra tristezza normale e depressione lieve troviamo la forma definita come **depressione sottosoglia**: pochissimi sintomi, 2-4 lievi, prevalentemente di tipo somatico e cognitivo.

La presenza di uno stato depressivo può influenzare l'accuratezza con cui una persona riferisce sugli eventi di vita recenti, nonché il significato attribuito a tali eventi. Può esporre una persona a eventi di vita sfavorevoli. Inoltre la valutazione se un evento sia stato realmente decisivo nel precipitare in uno stato depressivo e la determinazione della proporzionalità tra l'evento e la risposta, possono essere difficili e richiedere un giudizio soggettivo da parte del clinico, con un rischio elevato di scarsa riproducibilità.

I soggetti con flessione dell'umore, in assenza di disturbi depressivi conclamati e che, ad esempio lamentano una "depressione sottosoglia", presentano un'effettiva morbilità somatica ed evidenti disturbi psicofisici.

La depressione sottosoglia

La depressione sottosoglia ha dimostrato in diverse ricerche un ruolo clinico nel decorso e nella prognosi dei disturbi affettivi, inoltre ha presentato un'importante distribuzione nei contesti non specialistici, soprattutto nel contesto delle cure primarie. Gran parte dei lavori della letteratura osserva che la sintomatologia depressiva sottosoglia ha comunque un importante significato clinico e la sua sottostima comporta un'evoluzione prognostica negativa dei disturbi affettivi.

La depressione sottosoglia si connota per:

- **compromissione funzionale**
- **presenza di sintomi fisici**
- **percezione di malessere psico-fisico**
- **ridotta concentrazione**
- **riduzione del livello lavorativo**
- **maggior richiesta di assistenza**
- **maggior utilizzo dei servizi sanitari**

Negli studi longitudinali i disturbi depressivi minori hanno dimostrato di essere dei fattori prodromici per l'insorgenza di episodi più gravi e spesso il protrarsi nel tempo di una generale condizione di malessere soggettivo ha favorito lo sviluppo di un andamento ricorrente del disturbo. In ogni caso, la depressione sottosoglia sia considerata isolatamente, in comorbidità con problemi fisici, sia considerata un aspetto del temperamento, è ritenuta dalla maggior parte degli autori come una condizione patologica. Ne consegue che il clinico deve risolvere il problema della decisione e della scelta terapeutica più opportuna nel singolo caso.

I disturbi cognitivi nei pazienti con depressione

Per alcuni ricercatori il deficit delle funzioni cognitive potrebbe essere presente già prima dell'insorgenza dei sintomi depressivi, rappresentando un fattore di rischio per l'insorgenza della depressione mag-

giore.

La sintomatologia cognitiva è direttamente correlata alla riduzione del funzionamento in ambito lavorativo, scolastico e sociale. I domini cognitivi relativi alla memoria episodica e la velocità di processamento delle informazioni sono maggiormente associati alla gravità dei sintomi depressivi e tendono a essere presenti anche nelle fasi di eutimia. Inoltre, la riduzione delle abilità cognitive del paziente rende meno efficaci sia gli interventi psicoterapici che gli interventi psicofarmacologici, indipendentemente dalla gravità degli altri sintomi.

Un altro dato rilevante per le conseguenze cliniche e funzionali che ne derivano riguarda la persistenza dei sintomi cognitivi anche dopo la risoluzione dell'episodio depressivo. In oltre il 40% dei pazienti, i sintomi cognitivi persistono anche al termine dell'episodio, rappresentando il sintomo residuo interepisodico più lamentato dai pazienti.

Benché i sintomi da deficit cognitivo interessino i pazienti con depressione maggiore in tutte le fasce di età, la prevalenza di sintomi cognitivi in corso di depressione, nel caso di soggetti di età elevata, può rappresentare per il clinico un difficile problema di diagnosi differenziale con i disturbi neurocognitivi dovuti a demenza.

I sintomi cognitivi in corso di episodio depressivo interessano una percentuale molto elevata di pazienti. Uno studio del 2011 rileva come i disturbi dell'area cognitiva sono presenti, in forma più o meno marcata, fino al 94% dei pazienti.

I sintomi cognitivi in corso di episodio depressivo maggiore sono evidenziabili come disturbi sulla memoria e sull'*impairment* cognitivo globale nei pazienti con la depressione maggiore, indicando dei deficit: la funzione cognitiva del paziente depresso non solo è compromessa nell'area della memoria e nei suoi sottodomini, ma anche nel suo funzionamento globale. Se infatti appaiono deficitarie la *working memory*, la memoria visiva, la memoria verbale, la memoria semantica e procedurale, appaiono altresì ipofunzionanti la velocità di processazione e le funzioni esecutive.

.....

**I disturbi dell'area
cognitiva sono presenti,
in forma più o meno
marcata, sino al 94%
dei pazienti.**

.....

Tabella 1. Caratteristiche principali di impairment cognitivo nella depressione maggiore - da Millan et al., 2014 (modificata), Maina 2016

Attenzione e vigilanza	Presente in maniera consistente ma non pronunciata
Working memory	Caratteristica comune e marcata
Funzioni esecutive	Caratteristica comune e marcata
Memoria episodica	Caratteristica comune e marcata
Memoria semantica	Caratteristica comune e marcata
Memoria visiva	Caratteristica comune e marcata
Memoria verbale	Presente in maniera consistente ma non pronunciata
Velocità di processamento	Caratteristica comune e marcata
Memoria procedurale	Presente in maniera consistente ma non pronunciata
Cognizione sociale (teoria della mente)	Presente in maniera consistente ma non pronunciata
Linguaggio	Presente in maniera consistente ma non pronunciata

I deficit delle funzioni cognitive possono essere considerati predittivi degli esiti a lungo termine della depressione maggiore. Tali sintomi residui risultano predittori significativi di recidiva/ricorrenza, il 44% dei pazienti lamenta soprattutto la persistenza di sintomi residui dell'area cognitiva con un aumentato rischio suicidario e un più scarso funzionamento sociale.

Se si considerano i pazienti che hanno risposto alle terapie, ma che non hanno mai raggiunto una piena remissione sintomatologica, il numero dei pazienti che presenta sintomi cognitivi sale ulteriormente, giungendo oltre al 70% dei casi. I sintomi da deficit cognitivo rappresentano in questi pazienti il più lamentato cluster sintomatologico residuo, in un pattern che comprende la ridotta capacità di concentrazione e di prendere decisioni insieme all'insonnia, all'ideazione suicidaria e all'immagine negativa di sé.

Per quanto concerne il tipo di sintomatologia cognitiva residua, uno studio meta analitico ha evidenziato che su 11 studi controllati analizzati dagli autori, 9 rilevano la persistenza clinicamente significativa di deficit cognitivi nei pazienti con disturbo depressivo maggiore in remissione. In particolare, i deficit cognitivi che persistono in fase di remissione interessano globalmente le funzioni cognitive e, in particolare, l'attenzione selettiva e sostenuta, la memoria e le funzioni esecutive. Gli stessi autori concludono come siano necessari ulteriori studi per meglio chiarire quale sia il rapporto fra alterazioni cognitive e sottotipo clinico, decorso della patologia e aspetti subsindromici.

Anche per i sintomi cognitivi residui, è stato riscontrato che la compromissione cognitiva aumenta con il numero progressivo di ricorrenze. Ogni episodio successivo – come una sorta di 'effetto tossico' – accresce il residuo sintomatologico. È stato rilevato come in effetti la funzione mnemonica, valutata con la *Wechsler Memory Scale-Revised test*, sia direttamente correlata sia al numero di episodi depressivi

in anamnesi che al tempo totale trascorso dal paziente in episodio depressivo maggiore. Anche la durata complessiva del tempo trascorso dal paziente in episodio depressivo e la gravità dell'episodio sono correlate significativamente a un aumentato rischio di ridotta performance cognitiva.

Esistono due diversi tipi di funzione cognitiva che fanno riferimento a circuiti cerebrali differenti.

La prima, che gli autori denominano **cognitività "fredda"**, identifica i meccanismi di processamento dell'informazione in assenza di ogni influenza emozionale. Tale area cognitiva comprende i processi di pensiero logico e di controllo delle funzioni esecutive, quali l'attenzione, la percezione e la funzione di controllo sulle attività psicomotorie.

I circuiti cerebrali che sottendono a tale funzione sono stati identificati, mediante studi di *brain imaging*, nel set di circuiti cerebrali che include le interazioni fra corteccia dorsolaterale prefrontale, corteccia del giro cingolato anteriore e ippocampo. Le strutture cerebrali a sede limbica, quali l'amigdala, il nucleo accumbens e la porzione subgenuale del giro cingolato anteriore benché presentino ampie connessioni con le strutture preposte alla cognitività "fredda", sono in effetti molto maggiormente implicate nella seconda delle funzioni cognitive identificate, ovvero la cognitività "calda".

Per **cognitività "calda"** si intende invece la seconda funzione cognitiva: la componente legata al processamento emozionale. È propria di questa area cognitiva la risposta positiva o negativa ai rinforzi emotivamente rilevanti provenienti dall'ambiente esterno. La cognitività "calda" risente dello stato emotivo e delle alterazioni del tono dell'umore.

Quando la trasmissione monoaminergica viene compromessa o alterata, come è stato dimostrato nella patologia depressiva, si assiste a un'alterazione nella

normale interazione fra i circuiti neuronali preposti alle funzioni cognitive. In altre parole, si verifica uno scompaginamento degli equilibri che sussistono fra i livelli di funzione cognitiva identificati dalla cognitiv  "fredda e da quella "calda".

Ad ognuna di queste alterazioni corrisponde il target per un approccio terapeutico integrato nella terapia della patologia depressiva.

La cognitiv  "calda" sarebbe maggiormente sensibile e quindi maggiormente correggibile con la terapia psicofarmacologica antidepressiva, mentre la cognitiv  "fredda" sarebbe meno influenzata dalla terapia antidepressiva tradizionale. Alcuni antidepressivi di ultima generazio-

ne, con meccanismo d'azione multimodale (tipo vortioxetina) hanno dimostrato un'efficacia su entrambe le funzioni cognitive, calde e fredde.

La cognitiv  "fredda" viene segnalata come target d'azione per la psicoterapia cognitivo-comportamentale e per altri approcci terapeutici quali la stimolazione magnetica transcranica.

I quadri sottosoglia nella popolazione over 65 sono ancora pi  frequenti, con una prevalenza che va dal 15 al 52% circa e, da tempo, una consistente mole di studi ha mostrato un'associazione fra depressione e declino cognitivo.

La depressione nell'anziano

Diversi fattori, non solo di ordine biologico e fisico ma anche psicologico e sociale, concorrono all'insorgenza della depressione in et  geriatrica (Tabella 1).

Tabella 2. Fattori predisponenti nella depressione dell'anziano

BIOLOGICI	Storia familiare (predisposizione genetica) Episodi depressivi anamnestici Modificazioni neurotrasmettitoriali correlate all'invecchiamento
FISICI	Malattie specifiche (ad es. ipotiroidismo, COPD, cancro) Condizioni cliniche croniche Farmaci Deprivazione sensoriale (vista e udito) "Impairment" funzionale
PSICOLOGICI	Conflittualit� non risolta (es: ira, senso di colpa) Deficit mnesico, demenza Disturbo di personalit�
SOCIALI	Perdita di familiari o amici (lutto) Isolamento, solitudine Perdita del lavoro Povert�

Depressione e malattie fisiche

Numerosi studi hanno sottolineato la stretta relazione tra depressione e malattie fisiche. Circa il 20-30% dei pazienti con una patologia somatica lamenta sintomi depressivi di entità più o meno rilevante. La prevalenza di depressione in pazienti con problemi medici è notevolmente superiore rispetto a quella della popolazione generale. Per tale motivo, non è infrequente che uno stato depressivo trattabile venga trascurato o che una malattia somatica in un soggetto depresso sia curata in modo non ottimale.

Depressione, ansia e declino cognitivo

Più recentemente, numerosi studi hanno evidenziato che anche l'ansia potrebbe correlare con il declino cognitivo in popolazioni di soggetti anziani. Questi dati si fanno ancora più significativi se consideriamo che una letteratura via via crescente sta mettendo in luce che non solo la depressione ma anche l'ansia potrebbe correlare con il declino cognitivo in popolazioni di soggetti anziani.

L'ansia, come la depressione sia clinica che sottosoglia, sono state messe in relazione con l'inizio del declino cognitivo e con la progressione da *mild cognitive impairment* (MCI) a demenza.

È pur vero che il fatto che la dimensione ansiosa sia associata al declino cognitivo non implica che esista una relazione causativa tra sintomi ansiosi e demenza. Anzi, come i clinici ben sanno, soprattutto nelle fasi iniziali del declino cognitivo, i sintomi dominanti sono spesso di natura affettiva, ponendo non pochi problemi sul piano di una diagnosi differenziale. Resta quindi il dubbio che l'associazione ansia-declino cognitivo sia di fatto una manifestazione dei prodromi del declino cognitivo stesso. Quale che sia l'obiettivo di valutare l'associazione lifetime fra ansia e demenza, escludendo quei casi in cui è altamente probabile che l'ansia rappresenti semplicemente un prodromo del deterioramento cognitivo, e se consideriamo che la progressione da MCI a demenza conclamata

avviene mediamente in circa cinque anni, l'utilizzo di un simile criterio di inclusione offre un buon margine di sicurezza per **un rischio aumentato di sviluppare demenza in presenza di diagnosi di ansia almeno 10 anni prima**. Anche in questo caso, quindi, la relazione fra ansia e cognitivtà potrebbe essere bidirezionale.

La consapevolezza del declino cognitivo può infatti causare una sintomatologia ansiosa e depressiva nelle fasi prodromiche, ma anche l'ansia e la depressione sottosoglia rappresentano un fattore di rischio per il deterioramento cognitivo.

Tabella 3. Deficit cognitivi: depressione vs. demenza di Alzheimer (modificato da Steffens e Potter, Psychol Med, 2008)

Depressione	Malattia di Alzheimer
Insorgenza rapida, possibilità di miglioramento	Esordio insidioso, decorso progressivo
Melanconia, anedonia	Apatia, labilità emotiva
<i>Insight</i> elevato, con tendenza ad enfatizzare i deficit	<i>Insight</i> spesso compromesso, con tendenza a sminuire i deficit
Tendenza alla rinuncia nelle prove più impegnative; "non so"	Impegno proporzionale alla prestazione richiesta
Non afasia, aprassia, agnosia	Possibile afasia, aprassia, agnosia
Miglioramento mnesico con suggerimenti (deficit di <i>retrieval</i>)	Scarso miglioramento mnesico con suggerimenti (deficit di <i>storage</i>)
Spesso rallentamento motorio	No rallentamento motorio all'esordio
Miglioramento dei sintomi cognitivi con gli antidepressivi	Non risposta agli antidepressivi dei sintomi cognitivi

Cercando la diagnosi e la cura

I disturbi dell'umore subclinici lievi e lievi-moderati risultano gestiti prevalentemente nella pratica di MG. Nonostante questo, si ritiene che la capacità di diagnosticare disturbi affettivi sia ancora insoddisfacente.

È molto importante che le persone affette da depressione ricevano una diagnosi corretta e vengano avviate precocemente ad un trattamento efficace.

Nel trattamento degli stati ansioso-depressivi le molecole con i dati di letteratura più consistenti sull'argomento sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), a cui più recentemente si sono aggiunti gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) e multimodali. Questi gruppi di molecole presentano un buono spettro di efficacia e, rispetto ai trattamenti con la prima generazione di antidepressivi triciclici e IMAO, un profilo sicuramente superiore di tollerabilità e sicurezza. Specialmente dopo eventi di stress, è possibile l'insorgenza in soggetti vulnerabili di stati ansioso-depressivi subclinici che

non si qualificano per episodi depressivi definiti completamente secondo i criteri diagnostici attualmente previsti dai manuali nosografici, pur presentando segni di rilievo clinico capaci di produrre sofferenza nell'individuo. In questa condizione il trattamento con antidepressivi risulta non indicato in modo continuativo, mentre potrebbe risultare particolarmente vantaggioso avviare interventi di supplementazione dietetica finalizzata a migliorare la resistenza allo stress. Tali interventi passano, alla luce di una letteratura ormai consolidata, dal potenziamento della disponibilità di precursori serotoninergici, con la finalità di stimolare la trasmissione di 5-idrossitriptamina, che rappresenta d'altronde l'ambito di intervento dei più diffusi antidepressivi oggi in commercio. La supplementazione dietetica di precursori di questo neurotrasmettitore, insieme ad altri micronutrienti noti per le attività esplicate a livello del sistema nervoso centrale, può risultare una strategia di intervento sinergica utile in condizioni ansioso-depressive lievi o per interveni-

re preventivamente in soggetti a rischio di sviluppare risposte disadattative allo stress.

Markus e colleghi hanno confermato gli effetti positivi della alfa-lattoalbumina sulle performance cognitive in soggetti vulnerabili a stress. Partendo dalla osservazione che spesso la prestazione cognitiva declina dopo esposizione prolungata allo stress, gli autori hanno ipotizzato che una maggiore disponibilità di triptofano potesse modificare questa condizione in virtù di un intervento sulla trasmissione serotoninergica. I risultati della ricerca confermano che la alfa-lattoalbumina aumenta il rapporto tra triptofano e grandi amminoacidi neutri in modo significativamente maggiore della caseina. Le funzioni di *Memory Scanning* sono risultate aumentate in maniera statisticamente significativa ($p = 0,019$) solo nel sottogruppo a elevata vulnerabilità per lo stress. Questi riscontri hanno portato gli autori a concludere che la implementazione dietetica con alfa-lattoalbumina migliora le funzioni cognitive in soggetti vulnerabili allo stress.

Linda Booij ha voluto verificare in soggetti depressi e in soggetti sani gli effetti prodotti sui processi cognitivi dall'aumento della disponibilità di triptofano conseguente a supplementazione con alfa-lattoalbumina: lo studio ha mostrato un aumento del 77.5% rispetto al basale nei livelli di triptofano indotti da alfa-lattoalbumina, che si sono dimostrati più elevati del 54.0% rispetto a quelli indotti da caseina ($p < 0,001$). La ricercatrice ha osservato che l'implementazione dell'alfa-lattoalbumina non esercitava un effetto diretto sull'umore nei soggetti, ma produceva un aumento della memoria visiva astratta e delle funzioni motorie semplici.

Bibliografia

1. Alexopoulos G. Depression in Elderly, *Lancet* 2005.
2. Hegeman J.M. Depression in later life: a more somatic presentation? *J.A.D.* 2014.
3. Luppe M et Al. Age and gender specific prevalence of depression in latest life-systematic review and meta-analysis *J.A.D.* 2010.
4. Colenda CC, Legault C, Rapp SR, DeBon MW, Hogan P, Wallace R, Hershey L, Ockene J, Whitmer R, Phillips LS, Sarto GE. Psychiatric disorders and cognitive dysfunction among older, postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Feb;18(2):177-86. doi:10.1097/JGP.0b013e3181c65864. Erratum in: *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 May;18(5):456.
5. Gimson A, Schlosser M, Huntley JD, Marchant NL. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ Open.* 2018 Apr 30;8(4):e019399. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019399.
6. Klein AM, de Voogd L, Wiers RW, Salemink E. Biases in attention and interpretation in adolescents with varying levels of anxiety and depression. *Cogn Emot.* 2018 Nov;32(7):1478-1486. doi: 10.1080/02699931.2017.1304359.
7. Potvin O, Hudon C, Dion M, Grenier S, Prévaille M. Anxiety disorders, depressive episodes and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Oct;26(10):1080-8. Doi: 10.1002/gps.2647.
9. Robinson OJ, Vytal K, Cornwell BR, Grillon C. The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Front Hum Neurosci.* 2013 May 17;7:203. doi: 10.3389/fnhum.2013.00203.
10. Yang Y, Zhang X, Zhu Y, Dai Y, Liu T, Wang Y. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Jun 3;11:1405-11. doi: 10.2147/NDT.S84666.
12. American Psychiatric Association. *DSM 5 Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali.* Milano: Raffaello Cortina Editore 2014.
13. Robert M. A. Hirschfeld, *The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care.* *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001; 3(6): 244-254.
14. Cuijpers P, De Graaf R, Van Dorsselaer S. Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *J Affect Disord* 2004;79:71-9.
15. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown MA. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 1994;55:18-28.
18. Oxman TE, Barrett JE, Barrett J, Gerber P. Symptomatology of late-life minor depression among primary care patients *Psychosomatics.* 1990 Spring;31(2):174-80.
20. Broadhead WE, Blazer DG, Gorge LK, Tse CK. Depression disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA* 1990;264:2524-8.
22. Health and Retirement Study. (ref: Sonnega, A, Faul, J., Ofstedal, M.B., Langa, K., Phillips, J., & Weir, D. (2014). Cohort profile: the Health and Retirement Study (HRS)).
23. Focus on Brain -Depressione Vol 1, Fast Edit (AP) 2017.
28. Mencacci C, Cerveri GC "Etiopatogenesi e clinica della depressione" *Libro Bianco sulla Depressione, FrancoAngeli Milano* 2015.
29. Mencacci C, Scaccabarozzi P, *Viaggio nella depressione, Franco Angeli Milano* 2018.
30. Castellini G, Pecchioli S et Al "How to early recognize mood disorders in primary care: a Nationwide population-based, cohort study" *European Psychiatry* 2016.
31. Booij L, Merens W, Markus CR, Van der Does AJW Diet rich in -lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls. *J Psychopharmacol* 2006, 20(4): 526-535.
32. Markus CB, Oliver B, de Haan HF Whey protein rich in -lactalbumin increases the plasma ratio of triptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performances in stress-vulnerable subjects. *Am J Clin Nutr* 2002, 75: 1051-6.

Onda medica è la collana di monografie scientifiche di approfondimento e aggiornamento dedicata ai medici promossa dall'Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere.

Dal 2006 Onda promuove la medicina di genere a livello istituzionale, scientifico, sanitario-assistenziale e sociale con l'obiettivo di sostenere, tutelare e migliorare la salute delle donne secondo un approccio life-course, declinando attività e progetti sulla base delle specifiche esigenze dei diversi cicli vitali femminili.

www.ondaosservatorio.it

www.bollinirosa.it

www.bollinirosargento.it



con il contributo incondizionato di

