

## La depressione come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari? Uno studio clinico

di Armando Gregorini, Maria Rosa Seiti, Irene Colomba,  
Mariastella Colomba

L'analisi della letteratura scientifica riguardante la relazione tra depressione e malattie cardiovascolari evidenzia differenti correlazioni possibili: se da un lato la depressione influenza la prognosi della malattia cardiovascolare, dall'altro può avere un ruolo significativo nella sua eziopatogenesi. Infatti, secondo interpretazioni diverse, (1) la depressione potrebbe essere una caratteristica propria delle patologie cardiache, (2) costituire un fattore di rischio in relazione agli effetti organici che induce, o infine, (3) depressione e malattie cardiovascolari potrebbero rappresentare manifestazioni in comorbidità provocate da una stessa causa.

La ricerca presentata in questa sede mira a verificare se la depressione possa essere considerata un fattore predisponente per l'insorgenza dell'infarto del miocardio. A tale scopo, sono stati arruolati 215 soggetti (di età compresa tra 20 e 74 anni) che, nel 2006, si sono rivolti all'Azienda Ospedaliera di Treviglio-Caravaggio, presso il Centro Psico-Sociale di Romano di Lombardia (BG) per un disturbo dell'umore. Gli individui inclusi nello studio non mostravano patologie cardiovascolari precedenti l'insorgenza dei sintomi depressivi, né una storia familiare per le malattie cardiache. All'interno di tale campione sono stati considerati tutti i pazienti (12) con infarto del miocardio insorto successivamente alla diagnosi di depressione.

Dal confronto con i dati ISTAT pubblicati nel 2007, all'interno dell'indagine «Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari – Anno 2005», i valori medi di prevalenza per l'infarto del miocardio nel nostro campione sono risultati significativamente più elevati: 5,6% contro 1,7% ( $p < 0,001$ ). In particolare, nelle femmine 4,6% contro 1,1% ( $p < 0,001$ ); nei maschi 8,0% contro 2,4% ( $p < 0,005$ ).

I nostri dati rinforzano l'ipotesi di una relazione tra depressione e successiva insorgenza della cardiopatia ischemica che è particolarmente evidente, in entrambi i sessi, nella fascia di età compresa tra 45 e 54 anni.

\* *Presentato dall'Istituto di Psicologia.*

### Introduzione

In Italia, sono almeno 1,5 milioni gli adulti che soffrono di depressione, mentre quasi 6 milioni, circa il 10 per cento della popolazione, ne hanno sofferto almeno una volta nel corso della vita. Inoltre, se facciamo riferimento a studi come quello pubblicato recentemente nel contesto dell'Italian Longitudinal Study on Aging<sup>1</sup> (ILSA), gli anziani italiani sono i più depressi d'Europa: il 42% della popolazione italiana ultra sessantacinquenne soffre di questa patologia, con una più alta incidenza tra le donne (52%) rispetto agli uomini (31%). L'indagine ILSA, che ha preso in esame 5.600 soggetti, tra i 65 e gli 84 anni, scelti da una lista di otto centri sul territorio nazionale, ha evidenziato un'alta prevalenza di sintomi depressivi, che si allinea ad analoghi, se pur inferiori, risultati rilevati tra la popolazione spagnola, ma è maggiore di quella riportata per i paesi anglosassoni.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>2</sup> sottolinea come la depressione sia oggi la quarta causa di disabilità nel mondo e come la sua incidenza stia aumentando rapidamente: fino ad un terzo della popolazione occidentale ha avuto un episodio di depressione in qualche momento della vita, e dal 15 al 20 per cento può essere diagnosticato con depressione cronica. In proiezione, la depressione sarà la seconda causa di morte o di invalidità nel 2020.

Per quanto riguarda la patologia cardiovascolare, che è oggi la prima causa di morte o di invalidità nel mondo industrializzato, si stima che, entro il 2020, diverrà la prima causa di morte in assoluto.

Da questi dati emerge chiaramente l'importanza e l'attualità di studi volti a definire la relazione tra depressione e malattie cardiovascolari.

Per lungo tempo la depressione, come molte altre patologie psichiche, è stata considerata una malattia puramente mentale, ad esclusiva competenza di psicologi e psichiatri. D'altro canto, le basi organiche di tali malattie sono state, a partire dalla fine del XIX secolo, oggetto di grande interesse, specialmente grazie ai progressi delle neuroscienze e della farmacologia che hanno dimostrato come fosse possibile intervenire sui disordini mentali attraverso l'utilizzo di farmaci che agissero sui vari distretti biologici e sui processi ivi operanti. In questo contesto, si è venuta affermando la consapevolezza dell'esistenza di una componente organica

<sup>1</sup> N. Minicuci, C. Marzari, S. Maggi, M. Noale, A. Senesi, G. Crepaldi, *Predictors of transitions in vitality: the Italian Longitudinal Study on Aging*, «Journal of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences» 60 (5), 2005, pp. 566-573.

<sup>2</sup> WHO Regional Office for Europe, *Mental health: facing the challenges, building solutions. Report from the WHO European Ministerial Conference*, Milano, CIS Editore 2005.

delle patologie mentali, successivamente superata da una visione più ampia che interpreta e ridefinisce la malattia nella sua multifattorialità e multidimensionalità integrandone gli aspetti biologici con quelli psicologici<sup>3-5</sup>.

Negli ultimi decenni si è via via rafforzata l'idea – supportata da prove cliniche e sperimentali – che la depressione fosse associata a condizioni organiche tra cui l'invecchiamento, lo stress fisico e psicologico, il dolore cronico, disordini metabolici (in modo particolare, il diabete), alcolismo, condizioni infiammatorie, disordini vascolari (come l'ipertensione)<sup>6-8</sup>.

Nel caso della relazione tra depressione e malattie cardiovascolari, se, negli anni, sono stati numerosi gli studi mirati all'analisi dei disturbi dell'umore e ancora di più quelli volti alla comprensione delle patologie cardiache, tuttavia risulta ancora molto difficile chiarire la natura di questa associazione. Infatti, in molti lavori sono assenti le informazioni sulla storia clinica pregressa dei pazienti arruolati, così non è possibile sapere se nel campione di studio fossero presenti malattie cardiache preesistenti all'insorgenza della depressione o, viceversa, non ci sono dati relativi a condizioni depressive in pazienti con disturbi cardiovascolari. Anche negli studi meta-analitici mirati ad evidenziare tale relazione spesso i dati raccolti sono insufficienti o non omogenei per una valutazione oggettiva o, addirittura, minati da artefatti. Lo stesso si può dire per gli studi longitudinali.

Ciò non di meno, negli ultimi anni è stata ormai accettata l'associazione tra depressione e malattia cardiaca, anche se resta ancora da definirne la reale entità e direzione, soprattutto perché il meccanismo attraverso cui queste due patologie sarebbero collegate resta largamente sconosciuto.

Storicamente, i modelli suggeriti per interpretare questa relazione sono due, in seguito superati o integrati da altre ipotesi più complesse e articolate. In ogni caso, questi schemi non sono necessariamente in antitesi ma

<sup>3</sup> N.R. Carlson, *Fisiologia del comportamento*, Padova, Piccin Nuova Libreria 2002.

<sup>4</sup> E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel, *Principi di neuroscienze*, Milano, Casa Editrice Ambrosiana 2005.

<sup>5</sup> E.R. Kandel, *Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited*, «American Journal of Psychiatry» 156 (4), 1999, pp. 505-524.

<sup>6</sup> B. Malzberg, *Mortality among patients with involution melancholia*, «American Journal of Psychiatry» 93, 1937, pp. 1231-1238.

<sup>7</sup> P.H. Silverstone, *Depression increases mortality and morbidity in acute life threatening medical illness*, «Journal of Psychosomatic Research» 34, 1990, pp. 651-657.

<sup>8</sup> R.C. Veith, N. Lewis, O.A. Linares, R.F. Barnes, M.A. Raskind, E.C. Villacres, M.M. Murburg, *Sympathetic nervous system activity in major depression*, «Archives of General Psychiatry» 51, 1994, pp. 411-422.

piuttosto volti a rappresentare vari aspetti del problema e quasi a completarsi l'un l'altro.

Nel primo modello, confortato da numerosi studi, le malattie cardiovascolari sarebbero un fattore di rischio per la depressione di cui precederebbero la comparsa<sup>9-13</sup>. Si stima che circa almeno il 20% dei soggetti affetti da una malattia cardiovascolare abbia in comorbidità il disturbo depressivo. Questo modello è interpretabile alla luce delle profonde modificazioni psicologiche che una patologia cardiaca provoca nel paziente. Infatti, in seguito all'insorgenza di una tale condizione clinica si determina necessariamente una rimodulazione del proprio stile di vita e delle abitudini, condizione che, sovente, è vissuta dal malato in termini estremamente negativi, alla stregua di una insopportabile perdita. In questo contesto, allora, non è da escludere che la depressione, più che giocare un ruolo importante nell'eziopatogenesi della malattia cardiaca, ne sia invece una diretta conseguenza e da questo deriverebbe quindi la sua elevata prevalenza nei pazienti cardiopatici.

Nel secondo modello<sup>14-15</sup>, la depressione, o anche talvolta i soli sintomi depressivi, sono considerati un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, di cui acuirebbero la gravità in senso lato, oltre ad aumentare la probabilità di morte in seguito all'incremento del rischio per l'infarto. Una rivisitazione elegante di questo modello è quella fatta da Lett e colleghi<sup>16</sup>, secondo cui sarebbero numerosi i fattori, biologici e comportamentali, alla base della relazione tra depressione e patologie cardiovascolari (Fig. 1). Tra i fattori comportamentali possiamo brevemente

<sup>9</sup> A. Aromaa, R. Raitasalo, A. Reunanen, O. Impivaara, M. Heliovaara, P. Knekt, V. Lehtinen, M. Joukamaa, J. Maatela, *Depression and cardiovascular diseases*, «Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum» 377, 1994, pp. 77-82.

<sup>10</sup> J.C. Barefoot, M.J. Helms, D.B. Mark, J.A. Blumenthal, R.M. Califf, T.L. Hane, C.M. O'Connor, I.C. Siegler, R.B. Williams, *Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease*, «American Journal of Cardiology» 78, 1996, pp. 613-617.

<sup>11</sup> N. Frasure-Smith, F. Lesperance, M. Talajic, *Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction*, «Circulation» 91, 1995, pp. 999-1005.

<sup>12</sup> M. Hance, R.M. Carney, K.E. Freedland, J. Skala, *Depression in patients with coronary heart disease: a 12-month follow-up*, «General Hospital Psychiatry» 18, 1996, pp. 61-65.

<sup>13</sup> N. Frasure-Smith, F. Lesperance, *Depression and other psychological risks following myocardial infarction*, «Archives of General Psychiatry» 60, 2003, pp. 627-636.

<sup>14</sup> N. Frasure-Smith, F. Lesperance, *Reflections on depression as a cardiac risk factor*, «Psychosomatic Medicine» 67 (Suppl. 1), 2003, pp. S19-25.

<sup>15</sup> J.A. Blumenthal, *Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment*, «Cleveland Clinic Journal of Medicine» 75 (2), 2008, pp. S48-53.

<sup>16</sup> H.S. Lett, J.A. Blumenthal, M.A. Babyak, A. Sherwood, T. Strauman, C. Robins, M.F. Newman, *Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment*, «Psychosomatic Medicine» 66 (3), 2004, pp. 305-315.

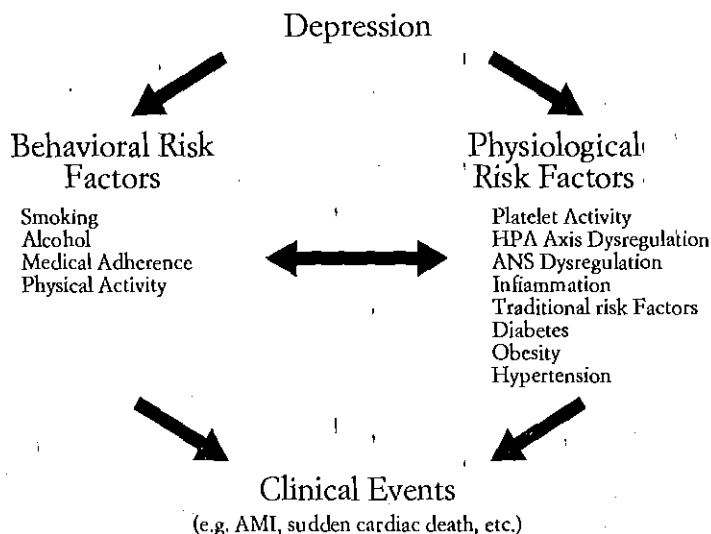


Figura 1 - Modello bio-comportamentale proposto da Lett e colleghi<sup>16</sup> per interpretare la relazione tra depressione ed eventi clinici correlati alla malattia cardiovascolare. (HPA, asse ipotalamo-ipofisi-surrene; ANS, sistema nervoso autonomo).

citare l'aderenza alla terapia<sup>17</sup> e lo stile di vita<sup>18</sup>: infatti se da un lato i depressi seguono con difficoltà la terapia prescritta, dall'altro, la depressione può anche indurre stili di vita nocivi (fumare, bere, scarsa attività fisica) che rappresentano seri fattori di rischio per le malattie cardiache.

Tra le cause fisiologiche, gli autori indicano (1) i fattori di rischio tradizionali<sup>19</sup>, obesità, diabete, ipertensione, iperlipidemia (che nel loro insieme costituiscono la cosiddetta "sindrome metabolica"), correlati anche con la depressione (si ricordi che, nello stesso DSM-IV<sup>20</sup>, viene riconosciuta la possibilità che un disturbo depressivo possa condurre ad un au-

<sup>17</sup> R.C. Ziegelstein, J.A. Fauerbach, S.S. Stevens, J. Romanelli, D.P. Richter, D.E. Bush, *Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction*, «Archives of Internal Medicine» 160, 2000, pp. 1818-1823.

<sup>18</sup> R. Danker, U. Goldbourt, V. Boyko, H. Reicher-Reiss, *Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease*, «American Journal of Cardiology» 91, 2003, pp. 121-127.

<sup>19</sup> D.L. Sprecher, G.L. Pearce, *How deadly is the "deadly quartet"? A post-CABG evaluation*, «Journal of the American College of Cardiology» 36, 2000, pp. 1159-1165.

<sup>20</sup> American Psychiatric Association, *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)*, DSM IV-TR, Milano, Masson 2003.

mento di peso, e, quindi, potenzialmente, nelle sue forme più estreme, all'obesità); (2) l'attività piastrinica, che svolge un ruolo cruciale nell'aterosclerosi e che, spesso, è significativamente più elevata nei soggetti depressi<sup>21</sup> (le piastrine interagirebbero, attraverso i loro recettori, con i sistemi adrenergici, serotoninergici e dopaminergici e quindi svolgerebbero un ruolo importante nella depressione<sup>22</sup>. In particolare, una diminuzione dei livelli plasmatici di serotonina provocherebbe una sovrastimolazione dei relativi recettori piastrinici e un conseguente aumento dell'attività delle piastrine stimolando risposte di secrezione, aggregazione piastrinica e attivazione dell'acido arachidonico, nonché modificazioni emodinamiche e variazioni dell'assetto lipidico ematico); (3) la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene<sup>23</sup> (in breve, la depressione ne indurrebbe una iperattività con conseguenti alti livelli di cortisolo, che, a loro volta, potrebbero essere tra i fattori predisponenti per ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipertensione ed elevata frequenza cardiaca); (4) varie anomalie del sistema nervoso autonomo (in particolare, nei soggetti depressi con disturbi cardiaci, si avrebbe una diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca<sup>24</sup> che è considerata un indice prognostico sfavorevole nelle malattie cardiovascolari, in quanto espressione di un anomalo funzionamento dei sistemi simpatico, parasimpatico e renina-angiotensina, regolatori dell'attività cardiaca); (5) le alterazioni della risposta immunitaria e infiammatoria<sup>25</sup>.

Entrambi i modelli proposti suggeriscono la presenza di un rapporto causa-effetto che però, al momento, non è ancora stato dimostrato. A conferma di ciò, non tutti i depressi sviluppano una patologia cardiovascolare e solo una parte dei cardiopatici manifesterà un disturbo depressivo.

Il modello proposto da Mosovich e colleghi<sup>26</sup> cerca di integrare e superare i precedenti e presuppone la presenza di cause comuni alle due

<sup>21</sup> C.B. Nemeroff, D.L. Musselman, *Are platelets the link between depression and ischemic heart disease?*, «American Heart Journal» 140 (4), 2000, pp. 57-62.

<sup>22</sup> K. Parakh, A. Sakhuja, U. Bhat, R.C. Ziegelstein, *Platelet function in patients with depression*, «Southern Medical Journal» 101(6), 2008, pp. 612-617.

<sup>23</sup> D.L. Musselman, D.L. Evans, C.B. Nemeroff, *The relationship of depression to cardiovascular diseases*, «Archives of General Psychiatry» 55, 1998, pp. 580-592.

<sup>24</sup> R.M. Carney, J.A. Blumenthal, P.K. Stein, L. Watkins, D. Catellier, L.F. Berkman, S.M. Czajkowski, C. O'Connor, P.H. Stone, K.E. Freedland, *Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction*, «Circulation» 104, 2001, pp. 2024-2028.

<sup>25</sup> A. Appels, F.W. Bar, J. Bar, C. Bruggeman, M. de Baets, *Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease*, «Psychosomatic Medicine» 62, 2000, pp. 601-605.

<sup>26</sup> S.A. Mosovich, R.T. Boone, A. Reichenberg, S. Bansilal, J. Shaffer, K. Dahlman, P.D. Harvey, M.E. Parkouh, *New insights into the link between cardiovascular disease and depression*, «International Journal of Clinical Practice» 62 (3), 2008, pp. 423-432.

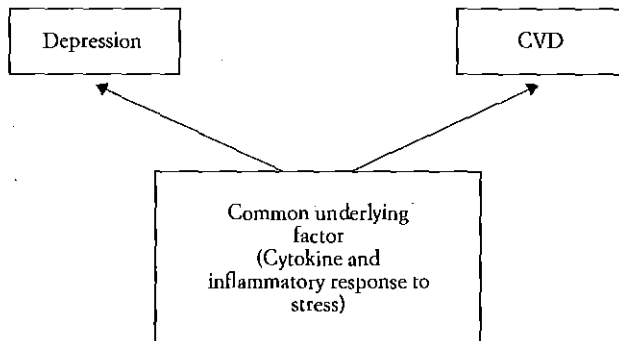


Figura 2 - Sintesi del modello proposto da Mosovich *et al.*<sup>26</sup>: depressione e malattie cardiovascolari sarebbero il frutto di cause comuni. (CVD, malattie cardiovascolari).

patologie (Fig. 2): secondo questa ipotesi, agenti o eventi stressanti<sup>27</sup> (sia psicologici – come la morte di una persona cara – che fisiologici – ad esempio, l'infiammazione dovuta all'artrite reumatoide, infezioni da virus, traumi cerebrali, disordini metabolici quali il diabete e/o neoplasie)<sup>28</sup> determinerebbero una serie di reazioni a cascata<sup>29</sup>, locali e sistemiche, mediate da diversi messaggeri intercellulari e immunitari (in particolare, le citochine IL1, IL6, TNF-alfa)<sup>30</sup>, che potrebbero, in ultima analisi, attraverso disregolazione della serotonina ed iperattività piastrinica, condurre alla manifestazione della depressione e/o della patologia cardiovascolare<sup>31</sup>. Depressione e malattie cardiovascolari sarebbero dunque in comorbilità senza essere l'una causa dell'altra, ma entrambe provocate da fattori comuni.

Su queste basi abbiamo deciso di indagare, per la prima volta in Italia,

<sup>27</sup> J. Herbert, *Stress, the brain, and mental illness*, «British Medical Journal» 315, 1997, pp. 530-535.

<sup>28</sup> G.E. Miller, E. Blackwell, *Turning up the heat: inflammation as a mechanism linking chronic stress, depression, and heart disease*, «Current Directions in Psychological Science» 25, 2006, pp. 269-272.

<sup>29</sup> J. Licinio, M.L. Wong, *The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection*, «Molecular Psychiatry» 4, 1999, pp. 317-327.

<sup>30</sup> O.J. Schiepers, M.C. Wichers, M. Maes, *Cytokines and major depression*, «Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry» 29, 2005, pp. 201-217.

<sup>31</sup> R.M. Carney, K.E. Freedland, R.C. Veith, *Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease*. «Psychosomatic Medicine» 67 (Suppl. 1), 2005, pp. 529-533.

l'effettivo significato della depressione come fattore di rischio per l'infarto del miocardio. Questa patologia è fra le principali cause di mortalità nei paesi industrializzati e, tra le malattie cardiovascolari, rappresenta una delle forme più gravi delle cardiopatie ischemiche, un gruppo di sindromi strettamente correlate che derivano da ischemia miocardica, cioè da uno squilibrio tra l'apporto e la richiesta cardiaca di sangue ossigenato. L'ischemia comprende non solo l'insufficienza di ossigeno ma anche una ridotta disponibilità di substrati nutritivi e un'inadeguata rimozione di metaboliti. In genere, la causa dell'ischemia miocardica è una riduzione del flusso ematico coronarico dovuta ad ostruzione arteriosa coronarica aterosclerotica. Nella maggior parte dei casi vi è una lunga fase di aterosclerosi coronarica silente, lentamente ingravescente, prima che si abbia la manifestazione patologica.

Dal punto di vista clinico<sup>32</sup>, le cardiopatie ischemiche possono essere distinte in:

- Infarto del miocardio.
- *Angina pectoris*, in cui l'ischemia è meno grave e non provoca morte del muscolo cardiaco.
- Cardiopatia ischemica cronica, con scompenso cardiaco.
- Morte cardiaca improvvisa.

### *Materiali e metodi*

#### *Campione di studio*

La nostra ricerca ha coinvolto un campione di 215 soggetti, ai quali era stato diagnosticato un disturbo dell'umore e che nel 2006 si sono rivolti al Centro Psico-Sociale (CPS) di Romano di Lombardia, Azienda Ospedaliera di Treviglio-Caravaggio (BG), per ricevere sostegno psicologico/psichiatrico.

I pazienti (153 femmine e 62 maschi) sono stati distribuiti in nove classi di età (< 24 anni; 24-34; 35-44; 45-54; 55-64; 65-69; 70-74; 75-79; ≥ 80 anni) (Tab. 1) in accordo con lo studio ISTAT di riferimento (vedere sotto).

Per quanto riguarda la presenza della cardiopatia ischemica, sono stati selezionati solo i soggetti con diagnosi di infarto successiva a quella di depressione, escludendo i casi di familiarità e tutti i casi dubbi (cartelle cliniche compilate in modo inaccurato).

Riepilogando:

- Criteri di inclusione nello studio: 1) diagnosi di disturbo dell'umore;

<sup>32</sup> V. Kumar, A. Abbas, N. Fausto, *Le basi patologiche delle malattie*, Milano, Elsevier 2006<sup>7</sup>.



Tab. 1. *Distribuzione del campione di studio (pazienti con disturbo dell'umore) per classi di età e in relazione al sesso.*

Classi di età	Maschi	Femmine	Totale
< 24	2	6	8
24 / 34	5	15	20
35 / 44	13	30	43
45 / 54	9	37	46
55 / 64	16	19	35
65 / 69	6	17	23
70 / 74	3	13	16
75 / 79	2	10	12
≥ 80	6	6	12
<b>Totale</b>	<b>62</b>	<b>153</b>	<b>215</b>

2) diagnosi di infarto del miocardio successiva a quella di disturbo dell'umore.

- Criteri di esclusione dallo studio: 1) casi dubbi; 2) familiarità per le malattie cardiovascolari.

#### *Analisi Statistica*

I dati raccolti sui soggetti in cura presso il CPS di Romano di Lombardia sono stati comparati con quelli relativi alla frequenza dell'infarto del miocardio nella popolazione italiana, pubblicati dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) nel 2007, all'interno dell'indagine «Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari – Anno 2005»<sup>33</sup>.

La significatività statistica della differenza tra le frequenze osservate per il nostro campione di studio e quelle riportate per la popolazione generale nell'indagine ISTAT, è stata valutata tramite il test del  $\chi^2$ .

#### *Risultati e discussione*

In generale, i dati rilevati (Tab. 2) concordano con l'epidemiologia classica dei disturbi dell'umore che evidenzia una maggiore prevalenza del Disturbo Depressivo Maggiore (34% nel nostro campione); l'unico valore che sembra, in prima analisi, sensibilmente discordante è l'elevata percentuale di individui con Disturbo Bipolare I (12,6% contro 1,2-1,6%). Tuttavia, questa anomalia potrebbe essere solo apparente se si considera che i

<sup>33</sup> ISTAT – Istituto Nazionale di Statistica, *Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari – Anno 2005*, Roma 2007.

Tab. 2. *Distribuzione dei disturbi dell'umore nel campione di studio. Si noti che nella tabella non sono riportati, in mancanza di dati, i seguenti disturbi: Episodio misto; Disturbo bipolare II e Disturbo bipolare non altrimenti specificato; disturbo dell'umore dovuto ad una condizione medica generale e disturbo dell'umore indotto da sostanze. (v.a., valori assoluti).*

	Totale		Maschi		Femmine	
	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%
<b>Episodi</b>						
Episodio depressivo maggiore	71	33,0	21	33,9	50	32,7
Episodio maniacale	7	3,3	5	8,1	2	1,3
Episodio ipomaniacale	4	1,9	3	4,8	1	0,7
	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Disturbi depressivi</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Disturbo depressivo maggiore	73	34,0	20	32,3	53	34,6
Disturbo distimico	11	5,1	2	3,2	9	5,9
Disturbo depressivo non altrimenti specificato	3	1,4	0	0,0	3	2,0
	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Disturbi bipolari</b>	5	2,3	0	0,0	5	3,3
Disturbo bipolare I	27	12,6	9	14,5	18	11,8
Disturbo ciclotimico	6	2,8	2	3,2	4	2,6
	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Depressione <i>post-partum</i></b>	8	3,7	0	0,0	8	5,2
	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Somma</b>	215	100,0	62	100,0	153	100,0

dati epidemiologici classici si riferiscono alla popolazione generale, mentre i nostri riguardano solo individui affetti da disturbi dell'umore. Inoltre, poiché il campione di studio è stato arruolato presso una struttura pubblica, si potrebbe ipotizzare che, data la possibilità di ospedalizzazione del Bipolare in fase maniaca, tali soggetti (o i loro familiari) si rivolgano con maggior frequenza ad un servizio pubblico (piuttosto che ad uno privato), in diretto collegamento con l'ospedale.

Anche nel nostro campione viene confermata la predominanza dei disturbi dell'umore nella popolazione femminile, che mostra una frequenza che si attesta a livelli più che doppi rispetto a quella rilevata negli uomini.

Sulla base dei criteri di inclusione/esclusione, sono stati individuati 12 soggetti (7 femmine e 5 maschi, su un totale di 215) a cui era stato diagnosticato un disturbo dell'umore (Episodio Depressivo Maggiore, 4 maschi e 2 femmine; Disturbo Depressivo Maggiore, 1 maschio e 5 femmine) e che successivamente erano stati colpiti da infarto del miocardio (Tab. 3).

I nostri risultati evidenziano nel campione di studio una frequenza dell'infarto pari al 5,6%, circa 3,3 volte superiore a quella riportata dall'I-STAT (1,7%). Questa differenza, analizzata con il test del chi quadro, è

Tab. 3. *Soggetti del campione di studio che hanno manifestato un infarto del miocardio successivamente ad una diagnosi di disturbo dell'umore.*

N.	Sesso	Età	Disturbi umore	Disturbi cardiaci
1	Femmina	45	Disturbo depressivo maggiore	Infarto
2	Femmina	53	Episodio depressivo maggiore	Infarto
3	Maschio	53	Disturbo depressivo maggiore	Infarto
4	Maschio	54	Episodio depressivo maggiore	Infarto
5	Femmina	55	Disturbo depressivo maggiore	Infarto
6	Maschio	57	Episodio depressivo maggiore	Infarto
7	Maschio	58	Episodio depressivo maggiore	Infarto
8	Femmina	65	Disturbo depressivo maggiore	Infarto
9	Femmina	68	Episodio depressivo maggiore	Infarto
10	Femmina	68	Disturbo depressivo maggiore	Infarto
11	Maschio	69	Episodio depressivo maggiore	Infarto
12	Femmina	71	Disturbo depressivo maggiore	Infarto

Tab. 4. *Percentuale di soggetti colpiti da infarto del miocardio nel campione di studio (Pazienti Centro Psico-Sociale, CPS) e nella popolazione generale (Dati ISTAT). \*p < 0,001; \*\*p < 0,001; \*\*\*p < 0,005.*

Femmine + Maschi	Femmine	Maschi	
Dati ISTAT	1,7	1,1	2,4
Pazienti CPS	5,6*	4,6**	8,0***

risultata statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Tab. 4). Anche l'analisi dei dati in relazione al genere indica differenze statisticamente significative: 8,0% contro 2,4% nei maschi ( $p < 0,005$ ); 4,6% contro 1,1% nelle femmine ( $p < 0,001$ ).

Quando i dati vengono studiati in relazione alle diverse fasce d'età e al genere (Tabb. 5 e 6), le percentuali più elevate di infartuati si riscontrano, rispetto all'indagine ISTAT, sia nelle donne che negli uomini del nostro campione, nelle classi (1) 45-54 anni (ove la frequenza è maggiore di 14,8 volte negli uomini e di 13,5 volte nelle donne), (2) 55-64 anni (ove la frequenza è maggiore di 2,6 volte negli uomini e di 4,8 volte nelle donne) e

Tab. 5 Percentuale di soggetti di sesso femminile colpiti da infarto del miocardio nel campione di studio (Pazienti CPS) e nella popolazione generale (Dati ISTAT), distribuiti per classi di età. \* $p < 0,001$ ; \*\*N.S.; \*\*\* $p < 0,001$ . (N.S., non significativa).

Femmine	<24	24/34	35/44	45/54	55/64	65/69	70/74	75/79	≥80
Dati ISTAT	0,0	0,1	0,1	0,4	1,1	2,2	3,2	4,7	6,1
Pazienti CPS	0,0	0,0	0,0	5,4*	5,3**	17,7***	7,7	0,0	0,0

Tab. 6 Percentuale di soggetti di sesso maschile colpiti da infarto del miocardio nel campione di studio (Pazienti CPS) e nella popolazione generale (Dati ISTAT), distribuiti per classi di età. \* $p < 0,001$ ; \*\*N.S.

Maschi	<24	24/34	35/44	45/54	55/64	65/69	70/74	75/79	≥80
Dati ISTAT	0,0	0,0	0,3	1,5	4,8	7,7	8,6	12,1	11,1
Pazienti CPS	0,0	0,0	0,0	22,2*	12,5**	16,7**	0,0	0,0	0,0

Tab. 7 Percentuale complessiva (maschi e femmine) di soggetti colpiti da infarto del miocardio nel campione di studio (Pazienti CPS) e nella popolazione generale (Dati ISTAT), distribuiti per classi di età. \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,005$ .

M+F	<24	24/34	35/44	45/54	55/64	65/69	70/74	75/79	≥80
Dati ISTAT	0,0	0,0	0,2	0,9	2,9	4,7	5,6	7,7	7,8
Pazienti CPS	0,0	0,0	0,0	8,7*	8,6**	17,4***	6,25	0,0	0,0

(3) 65-69 anni (ove la frequenza è maggiore di circa 2,2 volte negli uomini e di circa 8 volte nelle donne). È importante sottolineare che le differenze osservate nel confronto tra i nostri dati e quelli ISTAT risultano significative, per entrambi i sessi, solo nella classe di età 45-54 anni ( $p < 0,001$ ) e, per le femmine, anche nella classe 65-69 anni ( $p < 0,001$ ).

Tali tendenze sono confermate quando si sommano i risultati di maschi e femmine e si confrontano, per fasce d'età, con l'indagine ISTAT (Tab. 7): la maggiore prevalenza dell'infarto nei pazienti del CPS è, rispettivamente, di 9,7 volte (classe 45-54 anni,  $p < 0,001$ ), di circa 3 volte (classe 55-64 anni,  $p < 0,05$ ) e di 3,7 volte (classe 65-69 anni,  $p < 0,005$ ).

Un discorso a parte meritano invece i dati che riguardano le età più avanzate ( $\geq 70$  anni): infatti, nel nostro campione, con l'aumentare dell'età, diminuiscono gli individui (soprattutto maschi) che si sono rivolti al CPS e che, successivamente ad un disturbo dell'umore, hanno presentato un infarto del miocardio. Nonostante questo sia in apparente contrasto con il dato nazionale, una spiegazione plausibile potrebbe essere legata al fatto che, tranne in casi molto gravi, i familiari stessi del soggetto ultra settantenne con un disturbo dell'umore non prendano più in considerazione l'opzione di ricorrere al servizio pubblico per sostegno e/o assisten-

za terapeutica. Inoltre se, come evidenziato anche dal nostro studio, la depressione rappresenta un reale fattore di rischio per l'infarto, è assai probabile che la minore frequenza dei casi di infarto nelle età più avanzate, sia un effetto della più alta prevalenza riscontrata invece nelle fasce d'età intermedie e del correlato aumento della mortalità. Infine, è necessario anche tenere in considerazione la diversa aspettativa di vita dei due sessi.

### *Prospettive e conclusioni*

I risultati precedentemente discussi, nonostante la relativa esiguità del campione di studio, che comunque ha consentito di ottenere dati statisticamente significativi, sembrano confermare l'ipotesi secondo cui la depressione debba essere ascritta tra i fattori di rischio classici delle patologie cardiache<sup>34</sup>. Inoltre, essi evidenziano come la depressione maggiore (sia Disturbo che Episodio) possa essere, in maniera consistente, associata all'infarto, recando quindi indirettamente sostegno alle ricerche che sottolineano l'importanza dei fattori psicosociali nell'insorgenza di questa cardiopatia ischemica. Sebbene il legame tra depressione e malattie cardiovascolari sia ormai ampiamente corroborato da prove sperimentali e nel tempo siano stati individuati e/o ipotizzati sempre più numerosi fattori coinvolti in tale relazione, tuttavia la conoscenza sull'argomento e sui reali meccanismi che ne stanno alla base si configura ancora come un puzzle complesso le cui tessere si vanno progressivamente definendo, ma la cui collocazione è ancora lontana dall'essere pienamente compresa (Fig. 3). In questo contesto, è particolarmente innovativa ed interessante la ricerca di marcatori biologici utili alla diagnosi clinica di alcuni disturbi psichiatrici, in particolare la depressione, attraverso la caratterizzazione lipidica della membrana delle piastrine<sup>35, 36</sup>. Ulteriori ricerche saranno necessarie per verificare questa ipotesi, basata su evidenze che appaiono solide e che, se confermate, potrebbero rappresentare l'inizio di una rivoluzione epocale nella diagnostica psichiatrica<sup>37</sup>.

Infine ci sembra opportuno fare alcune brevi considerazioni:

<sup>34</sup> N. Frasure-Smith, F. Lesperance, *Depression-A cardiac risk factor in search of a treatment*, «Journal of American Medical Association» 289, 2003, pp. 3171-3173.

<sup>35</sup> M. Cocchi, L. Tonello, *Platelets, Fatty Acids, Depression and Cardiovascular Ischemic Pathology*, «Progress in Nutrition» 9 (2), 2007, pp. 94-104.

<sup>36</sup> S. Tsaluchidu, M. Cocchi, L. Tonello, B.K. Puri, *Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders*, «BMC Psychiatry» 8 (Suppl.1), 2008, pp. S5.

<sup>37</sup> M. Cocchi, L. Tonello, S. Tsaluchidu, B.K. Puri, *The use of artificial neural networks to study fatty acids in neuropsychiatric disorders*, «BMC Psychiatry» 8 (Suppl.1), 2008, pp. S3.

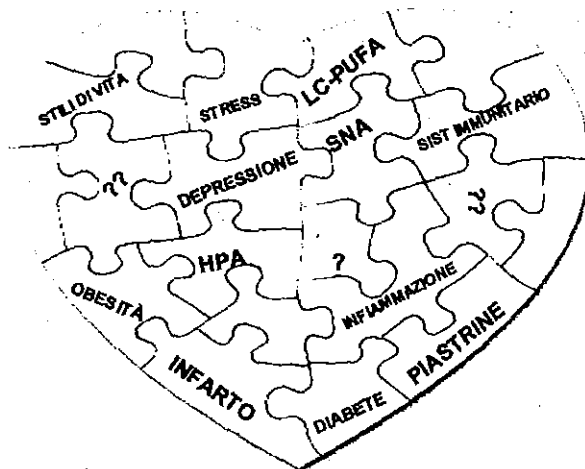


Figura 3 - Ipotesi puzzle che mostra alcuni dei principali fattori di rischio coinvolti nella relazione tra depressione e malattie cardiovascolari. (LC-PUFA, Acidi grassi poli-insaturi a lunga catena; SNA, sistema nervoso autonomo; HPA, asse ipotalamo-ipofisi-surrene).

1) Nel nostro campione il rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica correlata alla depressione è particolarmente rilevante tra i 45 e 54 anni, età in cui l'individuo è ancora attivo e produttivo sotto tutti i punti di vista. Perciò, un'azione preventiva mirata a questi soggetti potrebbe avere conseguenze importanti, limitando la ricaduta sanitaria, sociale, umana ed economica delle patologie cardiache e depressive.

2) I dati di letteratura (incluso questo studio) evidenziano ancora una volta l'importanza, nella pratica clinica, di un approccio olistico nella gestione del paziente che va considerato nella sua integrità. Infatti, fermandosi alla depressione intesa come solamente di pura pertinenza psicologico/psichiatrica, si rischia di perdere di vista il fatto che questa può avere gravi conseguenze sia sulla qualità della vita (sociale) del soggetto, sia sulla sua salute fisica, fino a comprometterla in modo irreversibile. Su queste basi, l'approccio multidisciplinare diventa non solo auspicabile ma essenziale per la comprensione dei meccanismi bio-comportamentali e delle complesse relazioni esistenti tra depressione e malattie cardiovascolari.

3) Dal punto di vista sperimentale, sarebbe opportuno organizzare ampi e concertati trial clinici in grado di valutare se, attraverso il trattamento (farmacologico ma anche comportamentale o sociale) dei soggetti depressi, sia possibile ridurre il rischio per la malattia cardiovascolare e per la relativa mortalità. Alcuni tentativi in questa direzione sono già stati

fatti, come nel caso dei trial clinici denominati ENRICHD<sup>38</sup> (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease), SADHART<sup>39</sup> (Sertraline AntiDepressant Heart Attack Trial) e MIND-IT<sup>40</sup> (Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial) che, tuttavia, hanno ottenuto risultati alquanto ambigui<sup>41</sup>, probabilmente a causa di problemi organizzativi, metodologici e, anche, di analisi dei dati. Inoltre, questi progetti sono stati finalizzati a valutare la possibilità di migliorare la prognosi di una malattia cardiovascolare già presente nei pazienti, attraverso il trattamento della depressione associata, piuttosto che verificare l'effettiva portata di una terapia antidepressiva in pazienti non ancora affetti da patologie cardiovascolari, in termini di incidenza, prevalenza e prognosi della malattia cardiaca potenzialmente sviluppabile. Infine, sarebbe importante chiarire – anche attraverso studi molecolari finalizzati ad individuare i geni coinvolti nella predisposizione alla depressione – quali sottogruppi di pazienti con disturbi dell'umore abbiano una maggiore probabilità di manifestare una patologia cardiaca e perché non tutti gli affetti da cardiopatia ischemica sviluppino un disturbo depressivo.

4) In considerazione dell'elevata incidenza della depressione negli anziani italiani ultra sessantacinquenni (si veda la nota 1) e del progressivo invecchiamento della nostra popolazione, diventa importante organizzare strategie socio-sanitarie adeguate, che non dovrebbero prescindere dal coinvolgimento dei familiari, volte a ridurre le condizioni di malessere ed isolamento degli anziani.

5) Un'ultima notazione riguarda il ruolo svolto dal sistema sanitario nazionale che dà maggiore o minore importanza – o meglio, affronta con maggiore o minore disponibilità economica – le diverse patologie, in relazione soprattutto al loro impatto sull'organismo fisico. Infatti, se si tenesse in considerazione che la malattia mentale può essere la causa scatenante di ulteriori problematiche organiche (si pensi alle numerose ripercussioni sul

<sup>38</sup> ENRICHD I, *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design*, «Psychosomatic Medicine» 63, 2001, pp. 747-755.

<sup>39</sup> A.H. Glassman, C.M. O'Connor, R.M. Califf, K. Swedberg, P. Schwartz, J.T. Bigger, K.R. Krishnan, L.T. van Zyl, J.R. Swenson, M.S. Finkel, C. Landau, P.A. Shapiro, C.J. Pepine, J. Mardekian, W.M. Harrison, SADHEART Group, *Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina*, «Journal of American Medical Association» 288, 2002, pp. 701-709.

<sup>40</sup> R.H. van den Brink, J.P. van Melle, A. Honig, A.H. Schene, H.J. Crijns, F.P. Lambert, J. Ormel, *Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT)*, «American Heart Journal» 144 (2), 2002, pp. 219-225.

<sup>41</sup> K.E. Joynt, C.M. O'Connor, *Lessons from SADHART, ENRICHD, and other trials*, «Psychosomatic Medicine» 67 (Suppl.1), 2005, pp. S63-66.

sistema cardiovascolare discusse in questo articolo), allora, investendo di più nella cura delle patologie psichiatriche, si determinerebbe non solo un miglioramento della vita delle persone con disturbo dell'umore (possibilità di una prognosi migliore nel caso di infarto e una riduzione dei tassi di mortalità correlati) e dei loro familiari, ma anche una riduzione della spesa sanitaria conseguente al minore impatto sociale delle malattie cardiache e delle problematiche ad esse associate.