

# Se la depressione s'aggrava, il rischio di morte negli anziani aumenta

Lucia Galluzzo, Emanuele Scafato, Claudia Gandin, Silvia Ghirini, Sonia Martire, Gino Farchi, per il Gruppo di Lavoro ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) - Istituto Superiore di Sanità (ISS), Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti - Roma

**In che misura la gravità dei sintomi depressivi e le sue variazioni nel tempo incidono sulla mortalità degli anziani? La remissione totale o parziale riduce la mortalità? A queste domande risponde uno studio longitudinale italiano: i risultati sono allarmanti.**

In un interessante editoriale di qualche anno fa sulla depressione nell'anziano, Alan Gelenberg sottolineava che *"old age is not for the fainthearted"*<sup>1</sup>. In effetti, l'avanzare dell'età porta con sé una serie di perdite e sofferenze - quali il progressivo deterioramento delle capacità funzionali e cognitive, e la graduale scomparsa dei propri cari - che innescano un susseguirsi di ferite psicologiche e condizioni patologiche, più o meno gravi e non sempre facili da affrontare, in grado di compromettere lo stato di benessere psico-fisico, favorendo la comparsa di episodi depressivi.

La depressione maggiore e ancor più i sintomi depressivi sono condizioni molto comuni tra gli anziani. Sebbene le differenze metodologiche tra i vari studi impediscano di definirne i tassi di prevalenza in modo univoco, la letteratura scientifica è concorde nel riferire una frequenza più alta nelle donne e nei Paesi dell'Europa Meridionale, con una prevalenza di sintomi depressivi in Italia di circa il 30% per gli uomini e il 50% per le donne<sup>2</sup>.

## Depressione-mortalità: una relazione complessa

Negli ultimi decenni il rapporto tra depressione e mortalità è stato investigato in numerosi studi, dalla maggior parte dei quali risulta che la presenza di depressione è legata a un aumento di mortalità, soprattutto negli uomini, con una forte correlazione con le patologie cardiovascolari<sup>3</sup>. La depressione è associata ad innumerevoli fattori comportamentali, biologici, funzionali e socio-demografici. Tuttavia, la relazione appare bidirezionale e complessa ed è probabile che la depressione e gran parte di queste variabili si influenzino a vicenda<sup>4</sup>. Inoltre, questi stessi fattori sono risultati indipendentemente associati anche alla mortalità, e proprio questa relazione reciproca e complessa potrebbe essere alla base dei meccanismi che regolano l'influenza della depressione sulla mortalità.

In considerazione della natura intermittente e ricorrente della sintomatologia depressiva, gli studi più recenti si stanno progressivamente orientando verso l'analisi dei cambiamenti longitudinali nel decorso della malattia, piuttosto che dei risultati di singole misurazioni, in quanto le variazioni nella durata e nella gravità determinerebbero differenti livelli di rischio di morte<sup>6</sup>, con effetti negativi proporzionali alla persistenza dell'esposizione<sup>4</sup>. Nonostante questo crescente interesse, gli studi che

hanno valutato l'influenza della transizione tra i vari livelli di gravità è ancora limitato e i pochi che lo hanno fatto si sono concentrati sugli aspetti negativi dell'associazione, tralasciando di analizzare l'eventuale impatto del miglioramento dei sintomi depressivi sulla mortalità.

L'obiettivo della nostra analisi è stato di conseguenza quello di valutare se e in che misura i livelli di gravità dei sintomi depressivi e il loro cambiamento nel tempo influissero positivamente o negativamente sulla mortalità della coorte di anziani dello studio epidemiologico longitudinale ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging)<sup>7</sup>.

## Campione e metodi dello studio

La coorte ILSA, costituita da un campione randomizzato e stratificato di 5632 soggetti, di età compresa tra i 65 e gli 84 anni, selezionati dalle liste anagrafiche degli 8 centri italiani coinvolti, è stata esaminata nel corso di tre indagini in due fasi, iniziate rispettivamente nel 1992, 1995 e 2000, con l'obiettivo di studiare la prevalenza, l'incidenza, i fattori protettivi e di rischio delle più frequenti patologie ed alterazioni funzionali età correlate. La valutazione dei sintomi depressivi è stata eseguita attraverso la somministrazione della versione italiana in 30 item della Geriatric Depression Scale<sup>8</sup>, uno strumento di screening valido ed affidabile, specificamente ideato per gli anziani. Applicando i livelli di *cut-off* suggeriti dagli autori, i sintomi depressivi sono stati classificati come assenti (score 0-9), lievi (10-19) e gravi (20-30).

I dati utilizzati nella presente analisi, più estesamente descritta in un precedente articolo<sup>7</sup>, sono relativi:

- ai partecipanti alla prima valutazione GDS (n=3214),
- a coloro che, a distanza di 3 anni, hanno eseguito la seconda misurazione (n=2070),
- alle variazioni nella gravità dei sintomi depressivi (stabilità, miglioramento, peggioramento) rilevate negli esaminati in entrambe le valutazioni (n=1941),
- alla mortalità totale osservata nel periodo intercorso tra l'esecuzione delle due misurazioni GDS e la fine del follow-up (mortalità a 10 e 7 anni).

La stima del rischio relativo di morte (MHR) è stata ottenuta applicando il modello di regressione di Cox, con aggiustamento per età e per altri

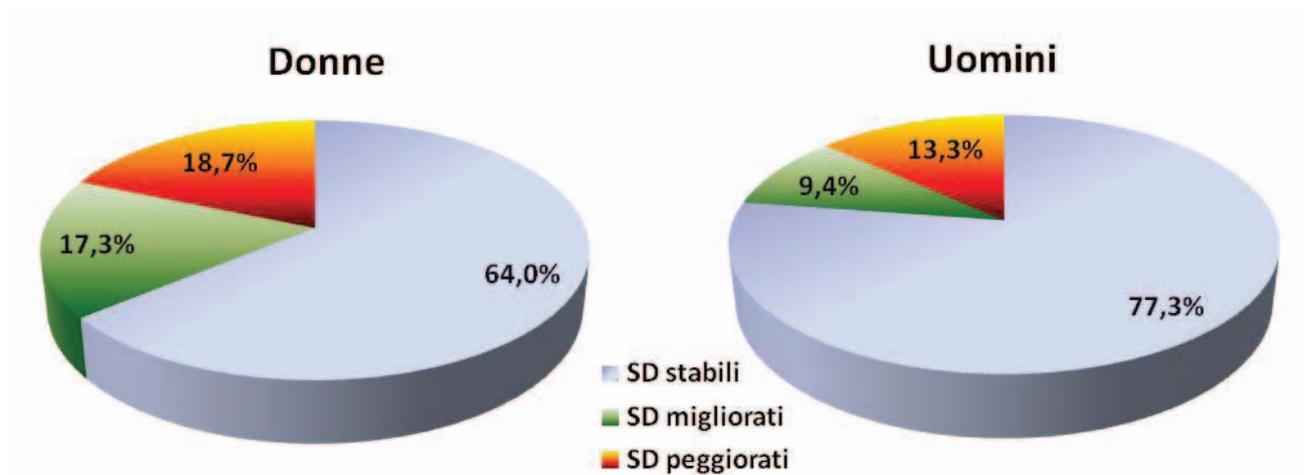
potenziali fattori di confondimento (fattori sociodemografici, biologici e antropometrici, comorbidità, stili di vita, disabilità, deterioramento cognitivo). L'associazione è stata considerata statisticamente significativa nel caso in cui l'Intervallo di Confidenza (IC) non includesse l'uno.

## Risultati

La prevalenza dei sintomi depressivi di grado lieve o grave osservata a distanza di 3 anni nei 3214 (46.7% donne e 53.3% uomini) e nei 2070 (46.8% donne e 53.2% uomini) partecipanti rispettivamente alla prima e alla seconda valutazione GDS non mostrava differenze sostanziali.

In entrambe le misurazioni era più elevata nelle donne (52.1% prima GDS e 50.1% seconda) che negli uomini (30.9% prima GDS e 26.8% seconda), con una frequenza di depressione grave circa tre volte più alta nelle donne (prima GDS: donne 12.7% vs. uomini 4.0%; seconda GDS: donne 10.7% vs. uomini 3.7%).

**Grafico 1.** Variazioni nella gravità dei sintomi depressivi (SD) nei soggetti sottoposti ad entrambe le misurazioni (n=1941)



Mettendo in relazione i sintomi depressivi rilevati nelle due valutazioni GDS con la mortalità osservata rispettivamente a 10 anni e 7 anni (periodo tra la valutazione stessa e la fine del follow-up), la gravità risulta essere un forte predittore di mortalità negli anziani, con livelli di rischio circa due volte più elevati per i sintomi gravi che per i lievi, un effetto lievemente ridotto nelle donne e più evidente per il periodo di follow-up minore (risultati non presentati in questo articolo).

Incrociando i risultati ottenuti nelle due misurazioni GDS è stata quantificata la transizione nei livelli di gravità dei sintomi depressivi per i 1941 soggetti (46.1% donne e 53.9% uomini) sottoposti ad entrambe le valutazioni (Grafico 1), da cui si evidenzia una maggiore proporzione di remissione totale o parziale nelle donne.

Infine, per il gruppo costituito dai 1941 partecipanti a entrambe le valutazioni, sono stati analizzati gli effetti della gravità dei sintomi depressivi rilevati alla *baseline*, e delle sue variazioni nel corso del tempo, rispetto alla mortalità a 7 anni (Tabella 1).

**I risultati ottenuti confermano l'associazione tra gravità e mortalità. Inoltre, la remissione totale o parziale del sintomo depressivo**

**è significativamente associata ad una riduzione del rischio di morte pari al 45% per le donne e al 41% per gli uomini. Al contrario, il peggioramento appare associato ad un incremento del rischio (78% donne e 27% uomini), ma negli uomini non raggiunge il livello di significatività statistica del 5%. Di conseguenza i dati dei due sessi sono stati analizzati anche in forma aggregata, evidenziando una correlazione significativa tra le variazioni di gravità e la mortalità a 7 anni: rispetto a coloro con stabilità dei sintomi, il rischio proporzionale di morte risulta ridotto del 44% in caso di miglioramento, mentre aumenta del 46% nei soggetti peggiorati.**

Le associazioni osservate, sebbene leggermente indebolite, non sono significativamente modificate dall'aggiustamento per le numerose covariate successivamente inserite nel modello per controllare il ruolo degli altri probabili confondenti.

## Gravità, peggioramento e riduzione dei sintomi depressivi sono potenti predittori di mortalità

I risultati del nostro studio confermano l'associazione tra depressione e incremento della mortalità negli anziani, mostrando che **i livelli di gravità più elevati sono forti predittori di mortalità negli anni successivi, con un rischio sostanzialmente raddoppiato nei soggetti con sintomi gravi.** Inoltre, i mutamenti nella gravità avvenuti in un intervallo di circa 3 anni si rivelano potenti predittori della mortalità nei 7 anni successivi, anche dopo aver operato l'aggiustamento per un vasto numero di potenziali fattori confondenti, avvalorando l'ipotesi secondo cui l'utilizzo di misurazioni ripetute longitudinalmente siano uno strumento valido per chiarire la relazione tra depressione nell'anziano e mortalità, in quanto consentono di verificare se i sintomi depressivi rilevati riflettono una condizione temporanea o cronica.

Ma il risultato più innovativo della nostra ricerca consiste nell'aver evidenziato non solo gli effetti negativi della persistenza e del peggioramento dei sintomi depressivi sulla mortalità degli anziani ma anche i benefici della remissione totale o parziale: ad un aumento di mortalità di circa il

**Tabella 1.** Associazione tra la gravità dei sintomi depressivi alla prima misurazione, le variazioni intercorse tra le due valutazioni, e la mortalità a 7 anni (n=1941)

Sintomi Depressivi	Mortalità a 7 anni		
	Donne	Uomini	Uomini e Donne
	MHR (IC 95%)	MHR (IC 95%)	MHR (IC 95%)
<b>Gravità alla prima GDS<sup>a</sup></b>			
Assenti <sup>b</sup>	1.00	1.00	1.00
Lievi	1.55 (1.09-2.21)	1.51 (1.13-2.02)	1.53 (1.22-1.91)
Gravi	1.91 (1.08-3.37)	2.35 (1.19-4.65)	1.98 (1.29-3.04)
<b>Variazioni nella gravità<sup>a</sup></b>			
Stabili <sup>b</sup>	1.00	1.00	1.00
Migliorati	0.55 (0.32-0.95)	0.59 (0.37-0.93)	0.56 (0.40-0.79)
Peggiorati	1.78 (1.24-2.57)	1.27 (0.93-1.73)	1.46 (1.15-1.84)
<b>Variazioni nella gravità con aggiustamento per altri confondenti<sup>c</sup></b>			
Stabili <sup>b</sup>	1.00	1.00	1.00
Migliorati	0.58 (0.33-1.01)	0.69 (0.43-1.11)	0.63 (0.44-0.90)
Peggiorati	1.65 (1.12-2.42)	1.25 (0.92-1.72)	1.34 (1.05-1.71)

a) Modello di regressione di Cox con aggiustamento per età. I dati aggregati per sesso sono aggiustati anche per genere.

b) Categoria di riferimento.

c) Modello di regressione di Cox con aggiustamento per le altre covariate risultate significativamente associate ai tempi di sopravvivenza con procedura di selezione forward stepwise: fumo, disabilità nelle attività quotidiane (ADL) e comorbidità (per le donne e per entrambi i sessi); fumo, situazione di convivenza e comorbidità (per gli uomini).

40% nei soggetti peggiorati, corrisponde un'analoga riduzione del rischio in caso di miglioramento.

L'aver dimostrato la reversibilità dell'associazione depressione-mortalità potrebbe rafforzare l'ipotesi di una reale relazione causa-effetto. È stato ipotizzato che il calo motivazionale legato all'umore depresso sarebbe alla base di stili di vita non salutari, inattività fisica, mancato rispetto delle prescrizioni terapeutiche, isolamento sociale e relazionale, che potrebbero portare, o essere a loro volta associati, a un deterioramento del sistema neuroendocrino e immunitario, con conseguente riduzione delle funzioni fisiche e cognitive<sup>9</sup>. In ogni caso, l'esatto meccanismo che regola l'associazione depressione-mortalità è ancora una questione aperta che merita di essere approfondita attraverso ulteriori studi specifici.

Alla luce delle caratteristiche stesse della sintomatologia depressiva nell'anziano, che si presenta come condizione reversibile, caratterizzata da un andamento fluttuante<sup>1</sup>, molteplici possono essere le implicazioni future delle associazioni da noi osservate ed i margini di intervento per affrontare una condizione così diffusa tra gli anziani, eppure così spesso sottovalutata. In una prospettiva di salute pubblica, i risultati del nostro studio suggeriscono l'opportunità di estendere la diagnosi precoce attraverso l'utilizzo di semplici strumenti di screening, migliorare l'efficacia dei trattamenti farmacologici e non, potenziare la ricerca per individuare i fattori e i processi che regolano le variazioni nel decorso dei sintomi depressivi e mettere in atto interventi volti a ridurre l'impatto dei fattori di rischio potenzialmente modificabili, al fine di evitare sofferenze inutili, l'eccessivo ricorso ai servizi socio-sanitari e l'impatto negativo sulla qualità della vita

## Bibliografia (Endnotes)

- 1 Gelenberg A. Depression is still underrecognized and undertreated. *Arch Intern Med* 1999;159:1657-8
- 2 Dalle Carbonare L, Maggi S, Noale M, Giannini S, Rozzini R, Lo Cascio V, et al. Physical disability and depressive symptomatology in an elderly population: a complex relationship. The Italian Longitudinal study on aging (ILSA). *Am J Geriat Psychiat* 2009;17:144-54
- 3 Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999;61:6-17
- 4 Schoevers RA, Geerlings MI, Deeg DJ, Holwerda TJ, Jonker C, Beekman AT. Depression and excess mortality: evidence for a dose response relation in community living elderly. *Int J Geriat Psych* 2009; 24:169-76
- 5 Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiat* 2002;52:205-25
- 6 Geerlings SW, Beekman AT, Deeg DJ, Twisk JW, Van Tilburg W (2002). Duration and severity of depression predict mortality in older adults in the community. *Psychol Med* 2002;32:609-18
- 7 Scafato E, Galluzzo L, Ghirini S, Gandin C, Rossi A, Farchi G, for ILSA Working Group. Changes in depression and mortality: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Psychol Med* 2012;42:2619-29
- 8 Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema PH, Adey M, Rose TL. Screening tests for geriatric depression. *Clin Gerontologist* 1982;1:37-44
- 9 Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:1761-8