

# L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura

## *The origin of depression in Alzheimer disease: a systematic review*

MARIA CATENA QUATTROPANI<sup>1\*</sup>, VITTORIO LENZO<sup>1</sup>, VANESSA ARMIERI<sup>1</sup>, ANTONELLA FILASTRO<sup>2</sup>

\*E-mail: mquattropani@unime.it

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina  
<sup>2</sup>IPUE-Istituto di Psicologia Umanistica Esistenziale "Luigi De Marchi", Roma

**RIASSUNTO. Scopo.** I disturbi depressivi sono stati associati alla malattia di Alzheimer (AD), ma il loro ruolo come possibile sintomo predittivo, fattore di rischio o reattivo non è ancora stato completamente studiato. Lo scopo di questa revisione è di analizzare la relazione tra depressione e AD, in modo da comprendere se le manifestazioni depressive si instaurino prima della comparsa di AD oppure siano una diretta conseguenza del disturbo a causa del declino cognitivo percepito che si verifica nelle fasi iniziali di AD. **Metodo.** È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura scientifica pubblicata dal 2010 al 2016, attraverso una ricerca su banche dati online (PsycINFO, PubMed, Scopus, Web of Science, Web of Knowledge) di studi osservazionali e di revisioni della letteratura, utilizzando termini legati alla depressione e all'AD. **Risultati.** Sono stati inclusi 29 studi. La maggior parte delle revisioni ha rilevato che la depressione è positivamente correlata a un incremento della probabilità di sviluppare AD, suggerendo che essa può essere un fattore di rischio per AD. La frequenza e la gravità degli episodi di depressione sembrano aumentare questa eventualità. I risultati tuttavia sono contraddittori rispetto a una possibile differenza di rischio tra depressione precoce o tardiva nel determinare la comparsa di AD. **Conclusioni.** I disturbi depressivi possono essere sia un sintomo prodromico sia un fattore di rischio per l'AD, anche se quest'ultima è al momento l'ipotesi più accreditata. È emersa solo una prova a favore dell'ipotesi di depressione come reazione emotiva alla perdita di competenze cognitive che avvengono nell'AD.

**PAROLE CHIAVE:** depressione, malattia di Alzheimer, fattore di rischio, fattore di reazione.

**SUMMARY. Aim.** Depression was associated to Alzheimer's disease (AD), even if its role as predictive symptom, risk factor or reactive factor remains unclear. The aim of this review was to investigate the relation between depression and AD. More specifically, we aimed to examine if depression may be a prodrome of AD or an early reaction to cognitive decline. **Methods.** A systematic review based on the electronic bibliographic databases (PsycINFO, PubMed, Scopus, Web of Science, Web of Knowledge) was carried out on the scientific literature from 2010 to 2016. Observational studies and literature reviews were included, searched for predefined inclusion criteria. **Results.** A total of 29 studies were included. Most of the reviews reported that depression may be a risk factor for dementia. Moreover, frequency and severity of depressive episodes may increase the risk for dementia. However, the results are contradictory to a possible risk difference between early or late depression in determining the occurrence of AD. **Conclusions.** Depression may be a prodrome of dementia and a risk factor of AD. However, the hypothesis of depression as risk factor is the most accredited one. Finally, there is one evidence suggesting that depression is a reaction to cognitive decline of AD.

**KEY WORDS:** depression, Alzheimer disease, risk factor, reactive factor.

## INTRODUZIONE

Lo studio del rapporto tra manifestazioni depressive e malattia di Alzheimer (AD) è da alcuni anni uno dei temi più controversi nella letteratura scientifica<sup>1</sup>. Se da un lato è stata individuata un'associazione tra depressione e AD, dall'altro la natura di questa relazione e il suo valore prognostico rimangono tuttora non ben definite<sup>2</sup>.

Una delle questioni su cui ruota l'interesse della ricerca scientifica è quella volta a comprendere se i fenomeni depressivi precedano la comparsa del quadro neurologico dell'AD o se siano invece soltanto una manifestazione compor-

tamentale di questa condizione, oppure se siano in comorbilità con l'AD contribuendo al declino delle funzioni cognitive. Infine, un'altra ipotesi è quella se il fallimento in alcune funzioni cognitive (come l'attenzione e la memoria) nelle fasi iniziali dell'AD possa determinare una manifestazione depressiva come reazione.

Diversi studi hanno supportato l'ipotesi di depressione come fattore di rischio o sintomo predittivo della comparsa di AD. Tra questi, Aznar e Knudsen<sup>3</sup> hanno evidenziato come i cambiamenti cerebrali collegati a pregressi episodi depressivi e la predisposizione genetica possano aumentare la vulnerabilità alla degenerazione neuronale propria dell'AD.

L'ipotesi biologica dei disturbi depressivi in corso di AD si basa sull'alterazione della capacità del cervello di fronteggiare situazioni stressogene a causa di una disfunzionalità genetica in uno o più sistemi cerebrali coinvolti nell'adattamento allo stress, traducendosi nell'avvio di una cascata neurodegenerativa. Quest'ultima determina un malfunzionamento serotoninergico e colinergico, una riduzione del volume dell'ippocampo e della plasticità del cervello che si manifesta con un incremento della disfunzione cognitiva e un conseguente aumento del rischio per lo sviluppo di AD<sup>3</sup>.

Tuttavia, altri studiosi sostengono che i soggetti con una storia clinica di depressione hanno una maggiore probabilità di essere diagnosticati con AD in tarda età<sup>4</sup>.

Infine, i risultati di un recente studio longitudinale<sup>5</sup>, condotto in un arco temporale di 5 anni, hanno supportato l'ipotesi che la depressione grave aumenti il rischio di sviluppare la sindrome neurodegenerativa. Il tasso di incidenza per l'AD infatti è risultato essere quasi il doppio nei soggetti con depressione clinicamente significativa rispetto ai soggetti non depressi ed è stato quasi 4 volte superiore nei casi di depressione grave. Al riguardo, gli autori di questo studio hanno proposto l'ipotesi di una "riserva cerebrale". La presenza di depressione potrebbe infatti alterare la riserva cognitiva attraverso meccanismi sia biologici sia psicosociali.

La comprensione del rapporto tra manifestazioni depressive e AD è resa ulteriormente complicata dalla possibilità che la depressione possa costituire al contempo un sintomo prodromico, antecedente dunque alla manifestazione clinica della demenza. Il riconoscimento precoce di sintomi depressivi potrebbe pertanto costituire un segno premonitore piuttosto che un fattore di rischio per AD. L'ipotesi che vede la presenza di depressione come sintomo predittivo di AD ha inoltre trovato conferma nell'osservazione dell'aumento di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari, che costituiscono dei tratti neuropatologici distintivi di AD.

In aggiunta, la tipologia di depressione associata ai depositi di amiloide, e dunque con la presenza di deficit di memoria e altre disfunzioni cognitive, è stata spesso associata a deterioramento cognitivo lieve (MCI), che si presume sia una fase prodromica di AD. Al riguardo, Sun et al.<sup>6</sup> hanno dimostrato che elevati livelli di A 42 nel liquido cerebrospinale rappresentano una prova che la presenza di depressione associata all'amiloide può contribuire allo sviluppo di AD.

Nonostante queste evidenze, la relazione tra sintomi depressivi e AD rimane tuttora una questione controversa. Indagare questa relazione appare necessario anche per il fatto che la depressione resistente al trattamento è uno dei principali problemi di salute pubblica<sup>7</sup>. Alcuni ricercatori<sup>8</sup> hanno infatti evidenziato come la depressione possa anche costituire una reazione psicologica all'AD o scaturire dagli stessi processi patogeni che conducono agli altri sintomi dell'AD, tra cui la presenza di placche amiloidi e iperfosforilazione delle proteine tau.

Sulla base di queste considerazioni, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di esaminare le diverse ipotesi sull'origine della depressione nell'AD. In questa prospettiva, è stata indagata l'associazione tra depressione e AD, con particolare attenzione all'ipotesi che vede il disturbo depressivo come fattore di rischio per lo sviluppo della demenza. Un secondo obiettivo di questo lavoro è stato quello di individuare se i sintomi depressivi precedano l'esordio della sintomatologia neurologica, in modo

da poter essere considerati come sintomi predittivi dell'AD. Sono stati dunque presi in considerazione gli studi che hanno indagato le eventuali manifestazioni depressive prima della comparsa di AD, nonché la possibile esistenza di una relazione tra i cambiamenti cerebrali associati all'AD e sintomi depressivi. Infine, si è verificata l'ipotesi secondo cui l'elevata incidenza diagnostica di depressione nei pazienti con AD possa essere considerata come una reazione ai deficit che comporta la demenza. Si è provato pertanto a mostrare una prospettiva globale e più completa rispetto ai dati forniti dalle revisioni e dalle meta-analisi precedenti.

## METODI

È stata effettuata una ricerca sulla letteratura scientifica tra giugno e agosto 2016 nei database online di PsycINFO, PubMed, Scopus, Web of Knowledge (WoK), Web of Science (WoS). La ricerca nelle banche dati è stata eseguita utilizzando le seguenti parole chiave: "depression", "Alzheimer disease" sia in forma libera – ottenendo le seguenti stringhe di ricerca "depression is a risk in AD" e "depression is a reactive factor in AD" – sia combinando le parole tra di loro. In quest'ultimo caso, ci si è avvalsi dell'utilizzo degli operatori booleani "AND" e "OR" riportando in WoK, WoS e PsycINFO le seguenti stringhe di ricerca: "depression is a prodromal or risk factor in Alzheimer disease".

Si è indagato l'argomento nell'arco temporale degli ultimi 6 anni dalla data di pubblicazione (2010-2016) nei seguenti settori disciplinari: Psychology, Clinical Psychology, Neuroscience, Clinical Neurology.

La ricerca effettuata sui database ha fornito inizialmente 1899 risultati, caratterizzati da pubblicazioni potenzialmente rilevanti per gli obiettivi di questo studio. Nello specifico, sono state trovate 94 revisioni in PsycINFO, 105 in PubMed, 307 in Scopus, 239 in WoK e 1154 in WoS. Le tipologie di studio oggetto di interesse sono state le seguenti: studi osservazionali, studi longitudinali, studi prospettici, studi retrospettivi, revisioni sistematiche, studi comparativi.

I criteri di inclusione che hanno guidato la scelta delle revisioni sono stati: a) tipo di studio: studi analitici, revisioni della letteratura, pubblicazione negli ultimi 6 anni (2010-2016), pubblicazioni in lingua inglese, full-text reperibili e abstract; b) articoli che avevano come popolazione di interesse adulti anziani con depressione precoce e tardiva e diagnosi consolidata di AD.

I criteri di esclusione sono stati: a) studi con caratteristiche differenti rispetto ai criteri di inclusione; b) studi che prendevano in considerazione soggetti con depressione in relazione ad altre malattie neurodegenerative (demenza vascolare, demenza a corpi di Lewy, morbo di Parkinson, sindrome di Down).

In seguito all'esame degli abstract degli studi presi in considerazione, sono stati eliminati ulteriori 213 articoli che non erano pertinenti agli obiettivi di questo studio per i seguenti motivi: 16 articoli riguardavano l'intervento e l'efficacia di farmaci antidepressivi per il trattamento dell'AD; 4 articoli valutavano l'importanza dei biomarcatori del liquido cerebrospinale nell'AD; 42 articoli erano focalizzati su differenti fattori di rischio per l'insorgenza di AD (apatia, consumo di alcol, età, stress psicosociale, distress, ecc.); 11 articoli avevano come focus di interesse la depressione e i sintomi comportamentali e psicologici nell'AD; 31 articoli analizzavano il rapporto tra depressione e altre malattie neuropsichiatriche, neurodegenerative, organiche e AD; 47 articoli affrontavano le caratteristiche della depressione nella demenza; 2 articoli concernevano lo stress indotto dalle citochine e AD; 2 ar-

*L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura*

ticoli riguardavano i sintomi depressivi e i disturbi cognitivi nella transizione menopausale; 14 articoli trattavano dell'epidemiologia e dell'eziologia nell'AD; 22 articoli riguardavano il tema della prevenzione nell'AD; 8 articoli esaminavano il rapporto tra MCI, AD e depressione; 12 articoli studiavano la performance ai test neuropsicologici dei soggetti con AD e depressione.

Sono stati individuati 31 articoli rilevanti per gli obiettivi di questa revisione. Di questi, in seguito alla lettura della versione full-text, ne sono stati esclusi 2 in quanto non rientravano nei criteri di inclusione precedentemente specificati (Tabella 1)<sup>3,9-36</sup>.

**RISULTATI**

Alla fine, in questo studio sono stati inclusi 29 articoli. I dettagli del processo di selezione delle pubblicazioni scientifiche sono riportati nel diagramma di flusso della Figura 1.

Come si può osservare nella Tabella 1, dagli studi selezionati per l'argomento oggetto di questo lavoro, sono emerse sei categorie di articoli: 1) 14 revisioni sistematiche della letteratura; 2) 5 studi longitudinali; 3) 3 studi retrospettivi; 4) 5 studi prospettici; 5) 1 studio clinico multicentrico; 6) 1 studio

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione sistematica.

Autore	Paese	Tipologia di studio	Campione	Esiti	Commenti
Baba et al. <sup>9</sup>	Giappone	Studio di coorte prospettico	Soggetti anziani con depressione	AD Depressione Aβ40/Aβ42	Per rilevare la relazione tra depressione e AD, è stato effettuato un confronto tra soggetti depressi e soggetti sani in merito alla concentrazione di Aβ40/Aβ42.
Panza et al. <sup>10</sup>	Italia	Revisione sistematica	Soggetti sani e soggetti depressi con MCI	AD Depressione	Gli obiettivi sono stati quelli di descrivere: l'incidenza della depressione in soggetti con MCI, il possibile impatto dei sintomi depressivi sull'incidenza di MCI, o la sua progressione verso la demenza, e i possibili meccanismi dietro le associazioni osservate.
Aznar e Knudsen <sup>3</sup>	Francia	Studio retrospettivo	Soggetti con depressione e MCI	AD DIP	L'obiettivo è stato quello di osservare se i cambiamenti cerebrali associati a episodi depressivi possono compromettere la capacità del cervello di far fronte allo stress, costituendo un fattore di rischio per lo sviluppo di AD.
Köhler et al. <sup>11</sup>	Olanda	Studio longitudinale	771 soggetti di età media di 55 anni	AD Depressione	È stato valutato il rischio associato a sintomi depressivi per l'AD.
Teng et al. <sup>12</sup>	USA	Studio longitudinale	Piccolo campione di età media di 41,2 anni	AD DIP	È stata valutata l'incidenza della sintomatologia depressiva per l'AD.
Byers e Yaffe <sup>13</sup>	USA	Revisione sistematica	Soggetti depressi	AD DIP	Sono state analizzate le prove che collegano la depressione alla demenza.
Barnes et al. <sup>14</sup>	USA	Studio di coorte retrospettivo	58% donne con età media di 81 anni	AD DIT	L'obiettivo è stato quello di chiarire la natura dell'associazione tra depressione e AD.
Kessing <sup>15</sup>	Danimarca	Revisione sistematica	Soggetti con depressione precoce (prima dei 65 anni) e soggetti con depressione tardiva (oltre i 65 anni)	AD DIP	Lo scopo è stato quello di comprendere se la depressione è uno stato prodromico o un fattore di rischio per AD.
Steenland et al. <sup>16</sup>	USA	Studio prospettico	5607 soggetti con funzioni cognitive e 2500 soggetti con MCI	AD DIT	L'obiettivo è stato quello di operare un confronto tra soggetti con funzioni cognitive normali e soggetti con MCI, utilizzando il modello di regressione di Cox per identificare i soggetti con depressione con MCI che progrediscono in AD.
Maji et al. <sup>17</sup>	Germania	Studio prospettico	Pazienti affetti da demenza reclutati da 18 case di cura a Berlino	AD Depressione	L'obiettivo è stato quello di indagare il rapporto tra gravità della demenza ed età, sesso, prescrizione di farmaci psicotropi, depressione.

(Segue)

Quattropiani MC et al.

(Segue) Tabella 1.

Autore	Paese	Tipologia di studio	Campione	Esiti	Commenti
Gao et al. <sup>18</sup>	Cina	Studio longitudinale meta-analitico	12 studi inclusi, tutti i soggetti non avevano una diagnosi di demenza ma era presente MCI	AD MCI Depressione	L'obiettivo è stato quello di esaminare se la depressione costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza di AD utilizzando meta-analisi di studi longitudinali
Potter et al. <sup>19</sup>	Regno Unito	Studio longitudinale	30 soggetti con demenza e depressione e 149 individui non dementi e con depressione	AD DIT	L'obiettivo è stato quello di usare i punteggi dei test neuropsicologici per prevedere la conversione a demenza in un campione di adulti anziani depressi diagnosticati come dementi al momento dei test neuropsicologici.
Heser et al. <sup>20</sup>	Germania	Studio longitudinale	2263 pazienti anziani con età media di 81,20 anni	AD Depressione	Soggetti anziani con depressione con deficit cognitivo (memoria, funzioni esecutive) sono a più alto rischio di sviluppare AD. In alcuni casi, la DIT può riflettere un sintomo prodromico di demenza.
Hsiao e Teng <sup>21</sup>	USA	Revisione sistematica	Soggetti con depressione	AD Depressione	È stata esplorata l'identificazione dei sintomi depressivi in AD.
Lovretić e Mihaljević-Peles <sup>22</sup>	Croazia	Revisione sistematica	Soggetti con demenza e depressione	AD Depressione	Partendo dal presupposto che depressione e AD coesistono, l'obiettivo è stato quello di comprendere l'origine di tale relazione.
Vilalta-Franch et al. <sup>23</sup>	Spagna	Studio di coorte prospettico	Studio di coorte basato sulla popolazione utilizzando un campione di 451 soggetti non dementi anziani	AD DIT	L'obiettivo è stato quello di valutare la depressione come fattore di rischio per AD.
Wu et al. <sup>24</sup>	Cina	Studio comparativo	33 pazienti con DIP e 33 soggetti anziani sani sottoposti a scansione fMRI	AD DIT APOE	È stata utilizzata la tecnica di fMRI per esplorare le complesse relazioni tra sintomi depressivi, deficit cognitivo e fattori di rischio genetici APOE
Bennett e Thomas <sup>25</sup>	Regno Unito	Revisione sistematica	Studi longitudinali e trasversali	AD DIP DIT	Sono stati esaminati studi longitudinali e trasversali per comprendere se la depressione sia un fattore di rischio o un prodromo di AD.
Custodio et al. <sup>26</sup>	Perù	Revisione sistematica	Studi longitudinali e caso-controllo	AD DIT DIP	È stato esaminato il ruolo della depressione come fattore di rischio per AD.
Luciano <sup>27</sup>	Regno Unito	Revisione sistematica	Studi longitudinali	AD MCI Depressione	L'obiettivo è stato quello di discutere sulla natura della relazione esistente tra depressione e AD.
Bazin e Bratu <sup>28</sup>	Francia	Revisione sistematica	Studi longitudinali	AD Depressione	Partendo dal presupposto che esiste un forte legame tra depressione e AD, l'obiettivo è stato quello di comprendere se la depressione è un fattore di rischio o un prodromo per AD.
Gutzmann e Qazi <sup>29</sup>	Germania	Revisione sistematica	Studi longitudinali	AD Depressione	L'obiettivo è stato quello di comprendere se la depressione è un fattore di rischio o un prodromo di AD.
Harrington et al. <sup>30</sup>	Australia	Revisione sistematica	19 studi inclusi, di cui 15 presentano differenze significative nei livelli di Aβ tra depressi e non depressi adulti più anziani	AD Depressione Aβ42/Aβ40	L'obiettivo è stato quello di esaminare il rapporto tra Aβ, depressione e AD.

(Segue)

*L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura*

(Segue) Tabella 1.

Autore	Paese	Tipologia di studio	Campione	Esiti	Commenti
Karlsson et al. <sup>31</sup>	Svezia	Studio retrospettivo	1519 individui, di cui 804 con diagnosi di demenza e 1600 controlli appaiati	AD DIP DIT APOE	L'obiettivo è stato quello di esaminare il rapporto tra genotipo APOE, depressione e AD.
Wallin et al. <sup>32</sup>	Svezia	Studio prospettico	Coorte di popolazione di età 85,90 e 95 anni (2000-2002)	AD Depressione	L'obiettivo è stato quello di indagare i fattori di rischio associati a un maggiore rischio di sviluppare AD.
Sacuiu et al. <sup>33</sup>	USA	Studio multicentrico	38 partecipanti	AD Depressione Alterazioni cerebrali	L'obiettivo è stato quello di indagare l'associazione tra sintomatologia depressiva con atrofia corticale e rischio di AD.
Sanmugam <sup>34</sup>	India	Revisione sistematica	38 partecipanti	AD Depressione	L'obiettivo è stato quello di verificare se la depressione è un fattore di rischio per AD.
Mahgoub e Alexopoulos <sup>35</sup>	USA	Revisione sistematica	Studi inclusi: revisioni critiche	Amiloide Depressione	L'obiettivo è stato quello di verificare se l'accumulo di amiloide predispone alla depressione in AD.
Li et al. <sup>36</sup>	Cina	Revisione sistematica	60 studi di coorte con 14.821 partecipanti provenienti da 16 Paesi	MCI AD Depressione	In questo studio sono stati identificati i fattori di rischio per lo sviluppo di AD.

Aβ= β-amiloide 42/40; AD= malattia di Alzheimer; APOE= apolipoproteina E; DIP= depressione a esordio precoce; DIT= depressione a esordio tardivo; fMRI= risonanza magnetica funzionale; MCI= deterioramento cognitivo lieve.

comparativo. Gli studi provengono dai seguenti Paesi: Stati Uniti (n=7), Cina (n=4), Germania (n=3), Regno Unito (n=3), Svezia (n=2), Australia (n=1), Croazia (n=1), Danimarca (n=1), Francia (n=1), Giappone (n=1), India (n=1), Italia (n=1), Olanda (n=1), Perù (n=1), Spagna (n=1).

La Tabella 2 riporta invece le caratteristiche chiave degli studi inclusi in questa revisione sistematica della letteratura. In tutti i lavori scientifici inclusi è stato indagato il ruolo delle manifestazioni depressive nella patogenesi dell'AD, con particolare attenzione alle ipotesi di depressione come sintomo predittivo, fattore di rischio o reazione all'AD.

La popolazione coinvolta negli studi è rappresentata da soggetti anziani affetti da depressione a esordio precoce o tardiva e diagnosi di AD. L'età media dei partecipanti degli studi inclusi in questa revisione sistematica è di 75 anni (range 55-95 anni).

Dei 29 lavori individuati, 14 hanno soddisfatto i criteri di inclusione per l'ipotesi di depressione come fattore di rischio, 11 per l'ipotesi di depressione come fattore di rischio e sintomo prodromico, 3 per l'ipotesi di depressione come sintomo prodromico. Una delle revisioni ha infine analizzato la risposta depressiva ai deficit cognitivi che avvengono nell'AD. Le caratteristiche di questi lavori sono sintetizzate nella Tabella 2<sup>3,9,36</sup>.

Dei 14 lavori che hanno vagliato l'ipotesi di depressione come fattore di rischio, 6 erano revisioni sistematiche della letteratura, 1 era uno studio multicentrico retrospettivo, 4 erano studi prospettici, 1 era uno studio multicentrico, 2 erano studi longitudinali. I dati derivanti da queste ricerche hanno evidenziato che la depressione può essere un forte fattore di rischio<sup>22,32,34,36</sup> in età avanzata<sup>26</sup> e in età precoce<sup>25</sup> per l'incidenza di AD<sup>23</sup> e MCI<sup>16,18,33</sup>. Inoltre questi lavori hanno

ipotizzato come l'esistenza di un processo neuropatologico parallelo sottostante alla depressione e all'AD, rappresentato dalle malattie vascolari<sup>11</sup>, dalle alterazioni di recettori glucocorticoidi, dall'atrofia dell'ippocampo, dall'aumento della deposizione di β-placche amiloidi, dalle alterazioni infiammatorie, dai deficit dei fattori di crescita, costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo di AD<sup>3,13</sup>. In accordo con questi lavori, è emerso che gli individui con sintomi depressivi e la presenza dell'allele APOE ε4 hanno avuto un aumento del tasso di incidenza di AD. L'APOE può infatti determinare una diminuzione della capacità del cervello di far fronte agli effetti negativi della depressione<sup>31</sup>.

Per quanto concerne l'ipotesi delle manifestazioni depressive come fattore prodromico per AD, le prove a sostegno di questa tesi hanno trovato valido supporto in tre articoli, di cui uno era una revisione sistematica<sup>30</sup> e due erano studi longitudinali<sup>12,20</sup>. I risultati hanno suggerito che gli individui affetti da depressione agli inizi della manifestazione clinica di AD mostrano un aumento dell'accumulo di amiloide<sup>11,20</sup>, livelli più bassi Aβ42 e livelli superiori di Aβ40, che preannunciano l'avvio di una cascata neurodegenerativa e un aumento di lesioni della sostanza bianca<sup>30</sup>.

Gli ultimi 11 articoli hanno mostrato come le ipotesi di fattore di rischio e prodromico non si escludano a vicenda ma possano coesistere. Di questi, 7 erano revisioni sistematiche<sup>10,15,21,25,28,29,35</sup>; 1 era uno studio longitudinale<sup>19</sup>, 1 era uno studio comparativo<sup>24</sup>, 2 erano studi retrospettivi<sup>14,31</sup>. Infine, un solo studio<sup>17</sup> ha evidenziato come una forma grave di demenza possa essere un fattore predittivo per la depressione. Quest'ultima, associata a comportamenti verbali e fisici aggressivi, potrebbe essere alla base di un comportamento aggressivo, in fase avanzata di demenza.

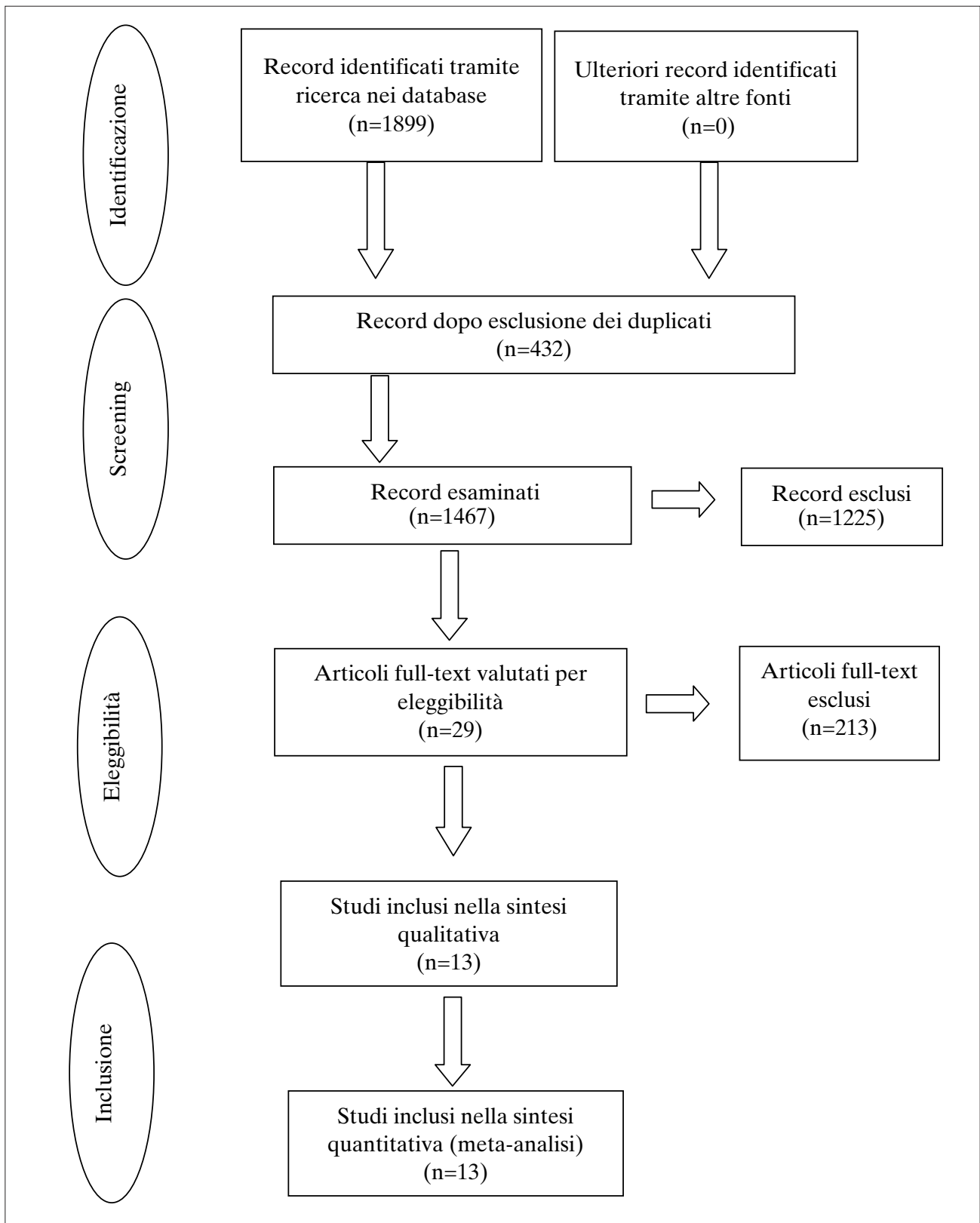


Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA di ricerca sui database e di selezione degli studi.

*L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura*

Tabella 2. Suddivisione dei lavori per le quattro ipotesi di questa revisione sistematica.

Ipotesi di depressione come fattore di rischio per AD (n=14)	Ipotesi di depressione come fattore di rischio e sintomo prodromico per AD (n=11)	Ipotesi di depressione come sintomo prodromico per AD (n=3)	Ipotesi di depressione come fattore reattivo per AD (n=1)
<p><b>1. Baba et al.<sup>9</sup></b> I risultati di questo studio supportano l'ipotesi di depressione come fattore di rischio per AD, grazie alla scoperta che i soggetti depressi hanno una percentuale più alta dei livelli della proteina amiloide Aβ40/Aβ42 nel sangue rispetto ai soggetti sani. Questo dato suggerisce che i soggetti depressi subiscono cambiamenti patologici simili a quelli dell'AD precoce, spiegando la depressione come fattore di rischio.</p>	<p><b>1. Panza et al.<sup>10</sup></b> Questo studio suggerisce che esiste un supporto per entrambe le ipotesi, poiché non si escludono a vicenda. L'ipotesi di fattore di rischio sarebbe spiegata da comuni processi neuropatologici a entrambe le condizioni, mentre l'ipotesi prodromica sarebbe sostenuta dal fatto che la condizione neuropatologica che provoca il deterioramento cognitivo, primo sintomo identificabile di AD, provoca anche sintomi depressivi.</p>	<p><b>1. Teng et al.<sup>12</sup></b> I risultati di questo studio suggeriscono che i sintomi depressivi possono essere tra i primi segni di AD.</p>	<p><b>1. Maji et al.<sup>17</sup></b> Lo studio ha rilevato come la depressione aumenti con la gravità della demenza e la gravità della depressione è stata associata a comportamenti fisici e verbali aggressivi. Ciò indica che, in fase avanzata di demenza, la depressione in alcuni pazienti potrebbe essere alla base di un comportamento aggressivo.</p>
<p><b>2. Aznar e Knudsen<sup>3</sup></b> In questo studio l'ipotesi di depressione come fattore di rischio per AD è sorretta dall'esistenza di meccanismi neuropatologici comuni dietro la depressione e l'AD. Questi ultimi, insieme a una disfunzionalità genetica in una o più aree coinvolte nell'adattamento allo stress, compromettono la capacità del cervello di farvi fronte, dando avvio a una cascata negativa che termina con malfunzionamenti colinergici e serotoninergici, riduzione del volume dell'ippocampo e della plasticità del cervello. Questo ciclo negativo si manifesta con un incremento della disfunzione cognitiva, aumentando il rischio per lo sviluppo di AD.</p>	<p><b>2. Barnes et al.<sup>14</sup></b> Questo lavoro dimostra che i sintomi depressivi che compaiono nella mezza età o in età avanzata sono associati a un aumento del rischio di AD. La depressione con esordio tardivo può essere anche un sintomo prodromico di AD.</p>	<p><b>2. Hesser et al.<sup>20</sup></b> Questo lavoro ha rilevato che la depressione potrebbe essere un sintomo prodromico di AD.</p>	
<p><b>3. Köhler et al.<sup>11</sup></b> Questo studio supporta l'idea di depressione come fattore di rischio per AD. La malattia vascolare potrebbe essere un comune denominatore per entrambe le condizioni.</p>	<p><b>3. Kessing<sup>15</sup></b> I risultati di questo studio suggeriscono che la depressione a esordio precoce può costituire un fattore di rischio, mentre l'insorgenza di sintomi depressivi più recenti può riflettere una fase prodromica di AD.</p>	<p><b>3. Harrington et al.<sup>30</sup></b> I risultati di questa revisione della letteratura hanno indicato che gli individui con depressione tendono ad avere livelli più bassi di Aβ42 e superiori di Aβ40 rispetto agli individui senza depressione. Questo suggerisce che la depressione può essere un sintomo precoce di AD.</p>	
<p><b>4. Byers e Yaffe<sup>13</sup></b> Questo studio spiega l'ipotesi della depressione come fattore di rischio per AD attraverso la presenza di processi neuropatologici comuni: malattie vascolari, alterazioni dei recettori glucocorticoidi, atrofia dell'ippocampo, aumento della deposizione di placche amiloide, alterazioni infiammatorie, deficit dei fattori di crescita dei nervi o neurotrofine.</p>	<p><b>4. Hsiao e Teng<sup>21</sup></b> Questo studio supporta entrambe le ipotesi. L'aumento della prevalenza di sintomi depressivi in MCI suggerisce che essi possono essere una manifestazione precoce di cambiamenti neurodegenerativi associati ad AD. Questa conclusione è supportata da una maggiore concentrazione di proteina Aβ, proteine tau e aumento del livello di CSF in pazienti depressi rispetto a soggetti non depressi. L'ipotesi di depressione come fattore di rischio è stata invece supportata dalla presenza di intervalli più lunghi tra l'insorgenza di sintomi depressivi e una diagnosi di AD.</p>		

(Segue)

(Segue) Tabella 2.

Ipotesi di depressione come fattore di rischio per AD (n=14)	Ipotesi di depressione come fattore di rischio e sintomo prodromico per AD (n=11)	Ipotesi di depressione come sintomo prodromico per AD (n=3)	Ipotesi di depressione come fattore reattivo per AD (n=1)
<b>5. Steenland et al.<sup>16</sup></b> In questo studio l'ipotesi di depressione come fattore di rischio per AD è avvalorata dal risultato che il rischio di progressione della depressione è maggiore per i soggetti normali che progrediscono a MCI.	<b>5. Wu et al.<sup>24</sup></b> Questo studio supporta entrambe le ipotesi. I risultati indicano che la depressione può essere il prodromo di AD e che i pazienti con depressione e il gene APOE4 hanno un aumentato rischio di AD.		
<b>6. Gao et al.<sup>18</sup></b> Lo studio ha mostrato che la depressione è un fattore di rischio per l'insorgenza di AD e MCI.	<b>Potter et al.<sup>19</sup></b> Lo studio suggerisce che la depressione è un fattore di rischio per AD, ma in alcuni casi la depressione in età avanzata può rappresentare un prodromo di questa condizione.		
<b>7. Lovretić e Mihaljević-Peles<sup>22</sup></b> Lo studio ha mostrato che la depressione può essere un fattore di rischio che può quasi raddoppiare la probabilità di insorgenza di AD.	<b>7. Bazin e Bratu<sup>28</sup></b> Questo studio rileva che la depressione può essere tra i sintomi di AD e che gli episodi depressivi in età adulta sembrano aumentare il rischio di AD, anche se questa ipotesi rimane ancora discutibile.		
<b>8. Vilalta-Franch et al.<sup>23</sup></b> Gli episodi depressivi a esordio tardivo sono un fattore di rischio per lo sviluppo di AD, a prescindere dalla gravità della depressione.	<b>8. Bennett e Thomas<sup>25</sup></b> Questo lavoro mostra che ci sono prove convincenti per sostenere che la depressione può agire come un fattore di rischio e che la depressione in età avanzata può essere vista come un prodromo di AD. Alla base di queste ipotesi vi sono i cambiamenti neurobiologici simili osservabili in entrambe le condizioni (come le lesioni alla sostanza bianca).		
<b>9. Custodio et al.<sup>26</sup></b> Lo studio ha dimostrato che il rischio di sviluppare AD nei soggetti con depressione a esordio tardivo va da 2 a 5 volte. D'altra parte, anche la depressione a esordio precoce ha sempre dimostrato di essere un fattore di rischio per AD.	<b>9. Mahgoub e Alexopoulos<sup>35</sup></b> Questo studio ha dimostrato che l'accumulo di amiloide predispone alla depressione. Da ciò deriva che: (a) la depressione è un fattore di rischio, un prodromo e una manifestazione comportamentale comune di AD; (b) la deposizione di amiloide si verifica durante un lungo periodo di predemenza quando la depressione è prevalente; (c) nei pazienti con storia di depressione si riscontra un accumulo di amiloide significativo nelle regioni del cervello legata alla regolazione dell'umore; (d) la deposizione di amiloide porta a processi neurobiologici, compresi i danni vascolari, la neurodegenerazione, la neuroinfiammazione e l'interrotta connettività funzionale, i quali danneggiano le reti implicate nella depressione.		
<b>10. Luciano<sup>27</sup></b> Lo studio ha rilevato che i sintomi depressivi sono associati a un maggiore rischio di MCI e AD in età avanzata.	<b>10. Gutzmann e Qazi<sup>29</sup></b> Questo studio dimostra che i sintomi depressivi possono essere sia un fattore di rischio sia un prodromo di AD.		

(Segue)



*L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura*

(Segue) Tabella 2.

Ipotesi di depressione come fattore di rischio per AD (n=14)	Ipotesi di depressione come fattore di rischio e sintomo prodromico per AD (n=11)	Ipotesi di depressione come sintomo prodromico per AD (n=3)	Ipotesi di depressione come fattore reattivo per AD (n=1)
<b>11. Wallin et al.<sup>32</sup></b> Lo studio ha mostrato che la depressione è associata a un alto rischio di incidenza di demenza.	<b>11. Karlsson et al.<sup>31</sup></b> I risultati di questo lavoro suggeriscono che la depressione che si instaura 10 anni prima dall'esordio di demenza è un fattore di rischio solo in individui portatori del gene APOE4. Quest'ultimo infatti è associato alla demenza attraverso diversi meccanismi, tra cui neurotossicità e plasticità neuronale compromessa, la quale potrebbe diminuire la capacità del cervello di far fronte agli effetti negativi della depressione. Inoltre resta la possibilità che la depressione costituisca un prodromo di AD.		
<b>12. Li et al.<sup>36</sup></b> Lo studio ha rilevato che i pazienti MCI con APOE4, livello di CSF anormale, atrofia del lobo ippocampale e mediale temporale, atrofia della corteccia entorinale, depressione, diabete, ipertensione, età avanzata, di genere femminile hanno un elevato rischio per la progressione verso AD.			
<b>13. Sacuiu et al.<sup>33</sup></b> Lo studio ha rilevato che i sintomi depressivi associati ad atrofia progressiva delle regioni frontali possono rappresentare un fattore di rischio per la conversione da MCI ad AD.			
<b>14. Sanmugam<sup>34</sup></b> Lo studio ha rilevato che la depressione può essere un fattore di rischio per AD.			

Aβ= β-amiloide; AD= malattia di Alzheimer; CSF= liquido cerebrospinale; MCI= deterioramento cognitivo lieve.

**DISCUSSIONE**

Per indagare la natura della relazione tra manifestazioni depressive e rischio di successivo sviluppo di AD, è stata eseguita una revisione della letteratura scientifica. I risultati degli studi sembrano rafforzare l'ipotesi che la depressione possa essere un fattore di rischio che favorisce lo sviluppo di AD.

Questi dati vengono supportati da un certo numero di ricerche<sup>13,22,23</sup>, alcune delle quali hanno però riscontrato risultati incoerenti rispetto all'età in cui si manifestano gli episodi depressivi clinicamente significativi in rapporto all'AD. Mentre alcuni lavori hanno suggerito come la depressione precoce (prima dei 65 anni) possa agire come un vero e proprio fattore di rischio per l'AD, altri<sup>26</sup> hanno invece sostenuto l'esatto contrario, ovvero che la depressione a esordio tardivo (dopo i 65 anni) abbia una maggiore probabilità di determinare AD. Inoltre non è stata esclusa la possibilità che

alcuni tipi di depressione a esordio tardivo possano essere manifestazioni precoci di demenza. Un futuro indirizzo di ricerca in questo campo dovrebbe essere mirato a una definizione più precisa del limite di età da prendere in considerazione per l'insorgenza della depressione in rapporto al deficit cognitivo, come parte di una misura di prevenzione a lungo termine.

Dai pochi studi prospettici sul rapporto tra depressione e rischio di MCI e AD, i fenomeni depressivi in età avanzata sono risultati essere un forte fattore di rischio per i soggetti normali che progrediscono verso una condizione di declino cognitivo<sup>18,27</sup>. Il fatto che la possibilità di incorrere nello sviluppo della malattia neurodegenerativa di Alzheimer sia maggiore per i soggetti affetti da depressione rispetto ai soggetti sani potrebbe indicare che, una volta che il deficit cognitivo è presente, la depressione giochi un ruolo minore. Al contempo, la depressione a esordio tardivo rappresenta un fattore di rischio nei soggetti normali nel progredire verso un MCI<sup>16</sup>.

Forti evidenze nell'ambito di questa revisione sistematica della letteratura hanno sottolineato che i sintomi della depressione sono associati a cambiamenti cerebrali e possono riflettere i cambiamenti fisiopatologici più comuni dell'AD come la deposizione di amiloide nel cervello, che si verifica un decennio prima che i sintomi cognitivi diventino evidenti. È stato interessante notare come le placche e i grovigli neurofibrillari che si accumulano maggiormente nella regione dell'ippocampo dei pazienti con AD depressi rispetto ai pazienti con AD non depressi promuovano la cascata di eventi che conducono alla morte neuronale e al successivo sviluppo di AD<sup>13</sup>.

Come l'aumento di placche amiloidi, anche l'atrofia dell'ippocampo è una caratteristica diagnostica distintiva dell'AD. Nello studio retrospettivo di Aznar e Knudsen<sup>3</sup> è stato ipotizzato un possibile effetto neurotossico della depressione in grado di determinare l'avvio di una cascata neurodegenerativa dannosa, che conduce ad AD. Nello specifico la tesi sostenuta da questi ricercatori è che la depressione sia capace di attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene aumentando il numero di recettori glucocorticoidi, che a loro volta possono danneggiare l'ippocampo e indurre un tale livello di stress che il cervello non è in grado di fronteggiare.

Sempre in merito all'atrofia ippocampale, gli studi su soggetti depressi e pazienti con AD hanno riscontrato una diminuzione dei livelli del fattore neurotrofico cerebrale nella regione dell'ippocampo. Quest'ultimo è riconosciuto per avere un ruolo chiave nella regolazione e nell'integrità della plasticità ippocampale e si presume essere importante per il mantenimento delle funzioni cognitive.

Anche un'inflammatione cronica all'interno del sistema nervoso centrale sembra avere un ruolo fondamentale nella fisiopatologia sia della depressione sia della demenza. In questa sede, è stato osservato che l'aumento di citochine nella depressione può condurre a deficit cognitivi e allo sviluppo di demenza e può interferire con il metabolismo della serotonina, riducendo sia la plasticità sinaptica sia la neurogenesi ippocampale. In questo modo, l'inflammatione cronica potrebbe spiegare perché una storia di depressione può favorire lo sviluppo di AD.

Durante il follow-up di uno studio clinico multicentrico, alcuni ricercatori hanno rilevato che il 60% dei soggetti con sintomatologia depressiva cronica associata ad atrofia progressiva delle regioni frontali progrediva verso l'AD rispetto a quelli senza tale sintomatologia, rappresentando un fattore di rischio aggiuntivo<sup>33</sup>. Anche gli esiti di uno studio longitudinale<sup>11</sup> hanno supportato l'idea di connessione tra depressione e AD, riconoscendo la malattia vascolare come sottostante a entrambe le condizioni.

Oltre che da collegamenti neurobiologici, l'associazione tra depressione e AD è stata spiegata da possibili legami genetici tra i due disordini, in particolare tra l'APOE ε4 e soggetti con AD depressi.

Alcuni dei nostri risultati hanno suggerito che la depressione a esordio precoce e tardivo aumenti il tasso di incidenza di demenza indipendentemente dal genotipo APOE, mentre la depressione che si manifesta almeno 10 anni prima dell'esordio di demenza è un fattore di rischio per l'AD solo in soggetti portatori di APOE ε4. In generale, sembrerebbe ragionevole sostenere che l'APOE ε4 aumenti la vulnerabilità alla demenza nei soggetti con una storia di depressione, poiché è associata alla neurotossicità e alla plasticità neuronale

compromessa. Quest'ultima potrebbe portare alla diminuzione della capacità del cervello di far fronte agli effetti negativi della depressione<sup>31</sup>.

Il denominatore comune di questi casi è stato quello dell'esistenza di meccanismi neuropatologici comuni dietro la depressione e l'AD<sup>13</sup>. Tuttavia i risultati di queste ricerche sono stati tra loro conflittuali, poiché non sempre la storia di depressione è stata associata alla riduzione del volume ippocampale con successivo aumento del rischio di AD. Al contrario, riduzioni del volume dell'ippocampo sono stati trovati più coerenti tra gli individui con depressione. Inoltre, anche se è stato confermato il rapporto tra depressione e atrofia ippocampale, ci sono prove inconsistenti che questa associazione sia mediata da un aumento del livello di cortisolo. In diversi studi, l'atrofia ippocampale è stata legata ad alterazioni infiammatorie e deficit dei fattori di crescita nei pazienti con depressione e altri disturbi psichiatrici. Questo suggerisce che i meccanismi associati a elevati livelli di cortisolo possono essere importanti ma che sono necessarie ulteriori verifiche per chiarirne il percorso. Anche l'associazione tra depressione e AD attraverso la formazione di placche amiloidi è controversa. Infatti, solo alcuni studi recenti hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di β-amiloide in pazienti con depressione sono legate al deterioramento cognitivo.

Nella nostra revisione sistematica della letteratura si è inoltre voluto chiarire il possibile ruolo della depressione come sintomo predittivo dell'AD, ovvero se i disturbi depressivi possono essere un insieme di segni e sintomi che precedono la manifestazione clinica caratteristica di AD. Alla luce degli studi inclusi in questa revisione, sembra che il rischio di demenza associato a disturbi depressivi non possa essere spiegato esclusivamente dall'ipotesi di fattore di rischio. Alcuni studi longitudinali hanno riscontrato che i sintomi depressivi possono rappresentare un prodromo dell'AD, essendo tra i primi segni di demenza successiva<sup>12,20</sup>. Tuttavia, questi studi mettono in rilievo il ruolo fondamentale dei follow-up, dato che i sintomi depressivi e il deterioramento della memoria percepito predicavano l'AD indipendentemente dalla cognizione oggettiva del soggetto.

Attraverso le tecniche di neuroimaging, come la tomografia computerizzata cerebrale a emissione di fotone singolo (SPECT) e la tomografia a emissione di positroni (PET), è stata evidenziata la presenza di cambiamenti strutturali nel cervello, tra cui la riduzione del flusso sanguigno e del volume del sistema limbico nei pazienti con depressione e demenza. Nello specifico, è stato evidenziato che la quantità di alterazioni della sostanza bianca e di lesioni cerebrovascolari che si riscontrano nei pazienti con depressione a esordio tardivo sono associate a lesioni dell'AD.

Inoltre, gli studi hanno riportato nei pazienti depressi affetti da AD una degenerazione neuronale nelle aree del *locus coeruleus* e dei nuclei del rafe, rispetto ai soggetti con AD senza depressione. Quindi, la riduzione dei livelli di serotonina e noradrenalina che interessa le manifestazioni depressive, si verifica allo stesso modo nelle fasi iniziali dell'AD. Infatti i processi neurodegenerativi, come l'alterazione del lobo frontotemporale e dei processi vascolari in AD, possono avviare cambiamenti nella regione frontale e del sistema limbico, compromettendo le vie adrenergiche e serotoninergiche.

Un'altra indicazione a favore dell'idea di depressione come prodromo di demenza è stata fornita dagli studi di Har-

## *L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura*

rington et al.<sup>30</sup>, secondo cui i pazienti con depressione tardiva presentano un profilo simile a quello riportato dai pazienti con AD, ovvero la diminuzione della concentrazione plasmatica di  $\beta$ -amiloide 42 (A $\beta$ 42), con un conseguente aumento della proporzione  $\beta$ A40/ $\beta$ A42. Secondo gli autori, ciò implica che le differenze osservate nei soggetti con depressione possono essere indicative dell'inizio della cascata patologica di AD e la depressione può essere un sintomo precoce di AD.

Tali risultati devono essere interpretati con cautela a causa della scarsa rappresentatività del campione e necessitano di ulteriori indagini avvalendosi dell'aiuto delle tecniche di neuroimaging per valutare i livelli di A $\beta$ 42/A $\beta$ 40. Infatti non è chiaro se i livelli di A $\beta$  in individui depressi continuano a modificare la traiettoria patologica di AD, se rimangono stabili o tornano ai valori normali<sup>30</sup>.

Una confluenza di risultati suggerisce una interazione tra gli eventi neurobiologici durante gli episodi depressivi e la deposizione di  $\beta$ -amiloide. Si osserva infatti che nei pazienti con esordio precoce della depressione, le modifiche fisiopatologiche durante gli episodi depressivi ricorrenti possono favorire l'accumulo di amiloide nelle regioni del cervello legate alla regolazione dell'umore. Inoltre, i pazienti con una storia di depressione hanno un significativo aumento della produzione di amiloide che predispone a processi neurobiologici, neurodegenerativi, neuroinfiammatori e comporta un'interruzione della connettività funzionale nelle reti coinvolte da depressione.

Ne consegue che l'accumulo di amiloide durante la fase preclinica dell'AD, oltre a essere un fattore di rischio, può comportare depressione come sindrome prodromica che precede il deterioramento cognitivo. Queste considerazioni possono essere importanti in sede di trattamento, dal momento che gli antidepressivi serotoninergici disponibili possono diminuire la produzione e lo sviluppo di nuove placche amiloidi<sup>35</sup>.

Le recenti scoperte di una revisione sistematica<sup>15</sup> e di uno studio prospettico<sup>9</sup> indicano che la depressione a insorgenza precoce (prima dei 65 anni) può costituire un fattore di rischio a lungo termine per lo sviluppo di AD mentre l'esordio di sintomi depressivi più recenti (dopo i 65 anni) può riflettere una fase prodromica dell'AD. Anche i risultati di un altro studio, sostengono l'idea che la depressione possa essere un sintomo che prelude l'AD, poiché i pazienti con insorgenza tardiva della depressione manifestano un aumento delle lesioni della sostanza bianca. Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra AD e depressione è importante effettuare una valutazione psicosociale del soggetto. Tra i fattori che possono incidere nello sviluppo di depressione senile vi sono un lutto recente, la mancanza di supporto sociale, disturbi di personalità, condizioni di solitudine e di disabilità. Uno studio longitudinale<sup>20</sup> effettuato su un ampio numero di pazienti ha evidenziato che la presenza di depressione a esordio dopo i 70 anni e la presenza di sintomi depressivi può predire l'insorgenza di una demenza. Tuttavia la presenza concomitante di entrambi questi aspetti è specificatamente predittiva di AD. Questa relazione è mediata dalla percezione soggettiva di una compromissione della memoria, da rimuginio e da contenuti metacognitivi disfunzionali di preoccupazione, indipendentemente dalla presenza di deficit cognitivi oggettivi.

Nel dibattito tra gli studi che considerano la depressione come una malattia che concorre alla patogenesi di AD e le ri-

cerche che invece considerano la depressione come una malattia che preannuncia l'AD, particolarmente interessanti appaiono i risultati di alcune revisioni che hanno fornito prove a sostegno di entrambe le ipotesi, vale a dire che esse non si escludono a vicenda, ma possono essere compresenti<sup>10,14,19,21,29</sup>. In particolare, alcuni casi potrebbero evidenziare la presenza di un *continuum* tra depressione in fase avanzata, MCI e demenza<sup>10</sup>. D'altro canto, una demenza vascolare sembrerebbe associarsi a episodi depressivi ricorrenti<sup>14</sup>. Per quanto riguarda il trattamento nei casi più gravi è importante prendere in considerazione una terapia antidepressiva<sup>29</sup>.

In ultima analisi, non è stato possibile comprendere pienamente il problema dell'ipotesi di depressione come reazione al declino cognitivo percepito nelle fasi precoci dell'AD, poiché nel range temporale la letteratura scientifica esaminata ha fornito un solo risultato<sup>17</sup>.

### LIMITI DELLO STUDIO

La nostra revisione della letteratura non è stata sufficiente a chiarire completamente i legami tra depressione e successivo sviluppo di AD a causa delle difficoltà metodologiche, dell'eterogeneità e dei risultati spesso conflittuali degli studi. Attraverso un attento esame scientifico di alcuni studi, questa revisione ha determinato prove maggiori a sostegno della tesi di depressione come fattore di rischio per AD.

I limiti di questo studio includono in primo luogo l'impossibilità di definire l'età esatta dei primi episodi depressivi clinicamente significativi per l'AD. In linea generale, le prove fornite sono state contraddittorie. Infatti, mentre in alcuni studi la depressione nei primi anni di vita può agire come un fattore di rischio per la demenza, in altri è stato evidenziato l'esatto contrario. Inoltre, la depressione in età avanzata può essere vista come un prodromo dell'AD. Un altro limite consiste nella mancanza di chiarezza sui meccanismi coinvolti nel rapporto tra depressione come fattore reattivo e AD, poiché la ricerca della letteratura prodotta ha fornito solo un risultato.

### CONCLUSIONI

Alla luce di ciò, la futura ricerca in questo campo dovrebbe produrre studi in grado di chiarire l'ipotesi di depressione come fattore di rischio modificabile per l'AD, poiché se la depressione è parte dello stesso processo patologico che produce AD clinica, il suo trattamento interesserà l'esito cognitivo. Tale considerazione appare essere interessante in sede di trattamento, in quanto gli antidepressivi potrebbero modificare i livelli di citochine infiammatorie e quindi si potrebbe intervenire precocemente sulla riduzione della probabilità di evoluzione in AD.

Inoltre sembra necessario non sottovalutare la questione che la depressione e l'AD possano avere un'eziologia in comune. Pertanto, il lavoro di ricerche successive dovrebbe essere incentrato sulla comprensione delle cause neurobiologiche di elevata comorbilità tra depressione e demenza. Una maggiore chiarezza sulle questioni sopra elencate è utile ai fini di una diagnosi differenziale, per identificare gli individui con depressione che andranno a sviluppare AD.

In conclusione, con questo lavoro, si vuole mettere in evidenza la polemica ancora esistente tra la depressione come fattore di rischio prodromico o reattivo per AD. Una migliore comprensione della natura del rapporto tra manifestazioni depressive e AD potrebbe migliorare il trattamento e sviluppare strategie di prevenzione in questa popolazione particolarmente vulnerabile all'AD.

Nel futuro sarebbe auspicabile effettuare una revisione sui fattori di rischio per la depressione, tra cui la metacognizione. Nelle ultime due decadi, si è avuto un crescente interesse per la valutazione della metacognizione nei pazienti con AD<sup>37</sup>. D'altro canto, rimane ancora poco chiaro il complesso pattern di conservazione e deficit della metacognizione nei pazienti con AD<sup>38</sup>. Al riguardo, una ricerca ha indagato il ruolo di alcuni fattori di rischio durante dei compiti di codifica e di "appraisal" metacognitivo, tecnica di risonanza magnetica funzionale<sup>39</sup>. Nei pazienti con AD, differenze individuali nella metacognizione globale potrebbero essere legate all'accuratezza nei singoli compiti basati su abilità metacognitive<sup>40</sup>.

Rimane ancora controversa la diagnosi differenziale tra demenza e depressione nell'anziano, nonostante i numerosi studi pubblicati negli ultimi anni<sup>41</sup>. Un aspetto ancora poco considerato, ma che potrebbe rivelarsi utile in fase diagnostica, è la valutazione dei processi metacognitivi che, unitamente alla percezione soggettiva di disturbo di memoria, sembrerebbe rappresentare un fattore prodromico per il disturbo neurocognitivo maggiore. Sarebbe opportuno, quindi, rivolgere in tal senso studi clinici futuri. Infatti, una migliore comprensione della relazione tra AD e depressione potrebbe avere importanti implicazioni cliniche, di ricerca e di prevenzione.

In altri ambiti di ricerca, sia con pazienti affetti da patologie gravi sia con soggetti normali, alcuni studi hanno individuato una relazione tra contenuti metacognitivi disfunzionali e depressione<sup>42-46</sup>. Se questa relazione venisse confermata anche nell'AD, sarebbe possibile effettuare degli interventi di prevenzione attraverso uno screening che comprenda anche la valutazione metacognitiva e interventi tramite setting di gruppo a tempo limitato<sup>47</sup>. Nelle fasi avanzate delle demenze, tali approfondite conoscenze potrebbero, inoltre, favorire l'adozione di interventi multidisciplinari di cure palliative<sup>48</sup>.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jorm AF. History of depression as a risk for dementia: an updated. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 776-81.
2. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 329-35.
3. Aznar S, Knudsen GM. Depression and Alzheimer's disease: is stress the initiating factor in a common neuropathological cascade? *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 177-93.
4. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, Vineeth J, Loewenstein DA. Depression and risk for Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
5. Gracia-García P, de-la-Cámara C, Santabárbara J, et al. Depression and incident Alzheimer disease: the impact of disease severity. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 119-29.
6. Sun X, Steffens DC, Au R, et al. Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 542-50.
7. Vitalucci A, Coppola I, Mirra M, Maina G, Bogetto F. Brain stimulation therapies for treatment-resistant depression. *Riv Psichiatr* 2013; 48: 175-81.
8. Mintzer J, O'Neill C. Depression in Alzheimer's disease: consequence or contributing factor? *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1501-3.
9. Baba H, Nakano Y, Maeshima H, et al. Metabolism of amyloid-beta protein may be affected in depression. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 115-20.
10. Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 98-116.
11. Köhler S, van Boxtel S, Jolles J, Verhey F. Depressive symptoms and risk for dementia: a 9-year follow-up of the Maastricht Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 902-5.
12. Teng E, Melrose RJ, Osato S, Jimenez E, Ercoli LM, Jarvik LF. Increasing depressive symptoms in children of Alzheimer parents. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011; 24: 135-41.
13. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 323-31.
14. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 493-8.
15. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25: 457-61.
16. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levvey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's Disease Centers. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 265-75.
17. Maji T, Pluta JP, Mell T, Treusch Y, Gutzmann H, Rapp MA. Correlates of agitation and depression in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 1779-89.
18. Gao Y, Huang C, Zhao K, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 441-9.
19. Potter GG, Wagner HR, Burke JR, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC. Neuropsychological predictors of dementia in late-life major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 297-306.
20. Hesse K, Tebarth F, Wiese B, et al.; Age CoDe Study Group. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med* 2013; 43: 1597-619.
21. Hsiao JJ, Teng E. Depressive symptoms in clinical and incipient Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2013; 3: 147-55.
22. Lovretić V, Mihaljević-Peleš A. Cognitive functions in depressive disorders – does cognitive impairment in depression lead to dementia? *Socijalna Psihijatrija* 2013; 41: 109-17.
23. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J, Calvó-Pexas L, Merino-Aguado J, Garreolmo J. Depression subtypes and 5 year risk of dementia and Alzheimer disease in patients aged 70 years. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 28: 341-50.
24. Wu D, Yuan Y, Bai F, You J, Li L, Zhang Z. Abnormal functional connectivity of the default mode network in remitted late-onset depression. *J Affect Disord* 2013; 147: 277-87.
25. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* 2014; 79: 184-90.
26. Custodio N, Herrera-Pérez E, Lira D, et al. Depression and dementia in the mental health of old age. *Rev Neuropsiquiatr* 2014; 77: 214-25.
27. Luciano M. Apolipoprotein E and depressive symptoms. *Psychosom Med* 2014; 76: 98-100.

*L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura*

28. Bazin N, Bratu L. Depression in the elderly: prodroma or risk factor for dementia? A critical review of the literature. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2014; 12: 289-97.
29. Gutzmann H, Qazi A. Depression associated with dementia. *Z Gerontol Geriatr* 2015; 48: 305-11.
30. Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P. Amyloid-beta and depression in healthy older adults: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 36-46.
31. Karlsson IK, Bennet AM, Ploner A, et al. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 genotype and the temporal relationship between depression and dementia. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 1751-6.
32. Wallin K, Boström G, Kivipelto M, Gustafson Y. Risk factors for incident dementia in the very old. *Int Psychogeriatr* 2013; 25: 1135-43.
33. Sacuiu S, Insel PS, Mueller S, et al. Chronic depressive symptomatology in mild cognitive impairment is associated with frontal atrophy rate which hastens conversion to Alzheimer dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24: 126-35.
34. Sanmugam K. Depression is a risk factor for Alzheimer disease - review [abstract]. *Res J Pharm Technol* 2015; 8: 1056. doi:10.5958/0974-360x.2015.00181.x
35. Mahgoub N, Alexopoulos GS. Amyloid hypothesis: is there a role for anti-amyloid treatment in late-life depression? *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24: 239-47.
36. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 476-84.
37. Cosentino S. Metacognition in Alzheimer's disease. In: Fleming SM, Frith CD (eds). *The Cognitive Neuroscience of Metacognition*. London: Springer, 2014.
38. Souchay C, Moulin CJA. Eliciting the implicit: metacognition in Alzheimer's disease. *Cogn Neurosci* 2013; 4: 203-4.
39. Trivedi MA, Schmitz TW, Ries ML, et al. fMRI activation during episodic encoding and metacognitive appraisal across the lifespan: risk factors for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1667-78.
40. Gallo DA, Cramer SJ, Wong JT, Bennett DA. Alzheimer's disease can spare local metacognition despite global anosognosia: revisiting the confidence-accuracy relationship in episodic memory. *Neuropsychologia* 2012; 50: 2356-64.
41. Gasser AI, Salamin V, Zumbach S. Late life depression or prodromal Alzheimer's disease: which tools for the differential diagnosis? *Encephale* 2017 Apr 20. doi 10.1016/j.encep.2017.03.002 [Epub ahead of print].
42. Spada MM, Nikčević AV, Moneta GB, Wells A. Metacognition, perceived stress, and negative emotion. *Pers Ind Dif* 2008; 44: 1172-81.
43. Yilmaz AE, Gençöz T, Wells A. The temporal precedence of metacognition in the development of anxiety and depression symptoms in the context of life-stress: a prospective study. *J Anxiety Disord* 2011; 25: 389-96.
44. Quattropani MC, Lenzo V, Mucciardi M, Toffle ME. Psychometric properties of the Italian version of the Short Form of the Metacognitions Questionnaire (MCQ-30). *Bollettino di Psicologia Applicata* 2014; 269: 29-41.
45. Quattropani MC, Lenzo V, Mucciardi M, Toffle ME. Metacognition as predictor of emotional distress. *Life Span Dis* 2016; 19: 221-39.
46. Quattropani MC, Lenzo V, Filastro A. Predictive factors of anxiety and depression symptoms in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. An explorative study based on metacognitions. *J Psychopatol* 2017; 23: 67-39.
47. Lenzo V, Gargano MT, Mucciardi M, Lo Verso G, Quattropani MC. Clinical efficacy and therapeutic alliance in a time-limited group therapy for young adults. *Res Psychother* 2015; 17: 9-20
48. Rugnone L, Traina ML, Lenzo V, Venturella N, Ruvolo G, Falgares G. The acrobatics of dying: a psychodynamic frame work for palliative care. *World Futures* 2017; 73: 353-63.