

volume 12

ISSUE 5

2024 luglio



SOCIETÀ  
SCIENTIFICA  
DI MEDICINA  
INTERNA

**FADOI**

FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERNISTI

# QUADERNI

## dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*

Editor in Chief  
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations  
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**Metodologia clinica nei disturbi del paziente con comorbidità**

*Guest Editors: Francesco Dentali, Michele Meschi, Paola Gnerre, Tiziana Marcella Attardo*



### EDITOR-IN-CHIEF

**Michele Meschi, Internal Medicine Unit, Parma Local Health Authority, Fidenza (PR), Italy**

#### PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

#### PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

#### EDITOR-IN-CHIEF ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Michele Meschi, *Fidenza (PR), Italy*

#### ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*  
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*  
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*  
Francesco Dentali, *Varese, Italy*  
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*  
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*  
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*  
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*  
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*  
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*  
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

#### EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*  
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*  
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*  
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*  
Luigi Gennari, *Siena, Italy*  
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*  
Luca Miele, *Roma, Italy*  
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*  
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*  
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*  
Ombretta Para, *Firenze, Italy*  
Paola Piccolo, *Roma, Italy*  
Fulvio Pomerio, *Verduno (CN), Italy*  
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*  
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*  
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*  
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*  
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*  
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

#### ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*  
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*  
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*  
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*  
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*  
Roberta Buso, *Treviso, Italy*  
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*  
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*  
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*  
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*  
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*  
Alberto Maino, *Trento, Italy*  
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*  
Roberto Nersita, *IS, Italy*  
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*  
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*  
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*  
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*  
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*  
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*



Società Scientifica FADOI - Organigramma

**PRESIDENTE NAZIONALE**

*Francesco Dentali*

**PRESIDENTE ELETTO**

Andrea Montagnani

**PAST PRESIDENT**

Dario Manfellotto

**SEGRETARIO**

Flavio Tangianu

**STAFF DI SEGRETERIA**

Maria Gabriella Coppola  
Nicola Mumoli  
Ombretta Para

**TESORIERE**

Roberto Riscicato

**COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI**

Davide Carrara

**RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI**

Franco Mastroianni  
Salvatore Lenti (*Vice*)

**RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO**

Tiziana Marcella Attardo

**EDITOR-IN-CHIEF**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

**COMITATO EDITORIALE**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo  
Roberto Nardi

**RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI**

Michele Meschi  
Pierpaolo Di Micco  
Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)  
Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

**RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL**

Matteo Giorgi Pierfranceschi  
Claudia Tieri  
Giuseppe Oteri

**RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

Franco Berti

**DATA PROTECTION OFFICER (DPO)**

Domenico Panuccio

**CONSULTA DEI PRESIDENTI**

Sandro Fontana  
Salvatore Di Rosa  
Ido Iori  
Antonino Mazzone  
Carlo Nozzoli  
Mauro Campanini  
Andrea Fontanella  
Dario Manfellotto

---

**PRESIDENTE FONDAZIONE**

---

*Dario Manfredotto*

---

**COORDINATORE**

Filippo Pieralli

---

**SEGRETARIO**

David Terracina

---

**COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI  
FONDAZIONE FADOI**

Stefano Alvergnà

---

**DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E  
AGGIORNAMENTO**

Paola Gnerre  
Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider  
ECM*)

---

**DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA**

Fulvio Pomero  
Paola Piccolo (*Segretaria*)

---

**DELEGATI EFIM  
(European Federation of Internal Medicine)**

Antonio Brucato  
Lorenza Lenzi  
Gabriele Vassallo (*Giovani*)  
Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

---

**PRESIDENTE ANÍMO**

Letizia Tesei

Non-commercial use only

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## METODOLOGIA CLINICA NEI DISTURBI DEL PAZIENTE CON COMORBILITÀ

*Guest Editors: Francesco Dentali, Michele Meschi, Paola Gnerre, Tiziana Marcella Attardo*

### RASSEGNE

---

<b>I disturbi ansioso-depressivi nel paziente anziano e con comorbilità: l'approccio corretto, gli errori da evitare</b> .....	1
C. Mazzoccoli, S. Digregorio, G. Nicoletti	
<b>Il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente con comorbilità. Focus sul ruolo di componente organica e componente funzionale</b> .....	5
A. Belfiore, D. Germinario, B. Margilio, E. Mastandrea	
<b>La dispepsia: un caleidoscopio di percorsi e terapie, dal disturbo organico al disturbo funzionale</b> .....	13
M.M. Marcellini, A. Tani, G. Ballardini	
<b>Il paziente diabetico con ansia e depressione: riflessi sull'aderenza terapeutica</b> .....	17
T.M. Attardo	
<b>Sintomi ansioso-depressivi e carenza di vitamina D: quali conseguenze?</b> ..	23
G. Mantovani, M. Meschi	





# I disturbi ansioso-depressivi nel paziente anziano e con comorbidità: l'approccio corretto, gli errori da evitare

Carmela Mazzoccoli, Serena Digregorio, Giuseppe Nicoletti

UOC Medicina Interna, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera, Italia

## Definizione

La depressione nel paziente geriatrico è stata per molto tempo sottostimata, in quanto considerata condizione intrinseca all'invecchiamento. Oggi si è invece compreso quale sia il suo ruolo nel determinare o aggravare condizioni di disabilità.<sup>1</sup>

Il DSM 5 identifica un cluster di sintomi depressivi, vale a dire umore depresso, perdita di interesse e piacere, perdita o aumento di peso, affaticamento, insonnia o ipersonnia, agitazione o ritardo psicomotorio, diminuzione della concentrazione, pensieri di morte e/o suicidio e di inutilità.<sup>2</sup>

Tuttavia, la depressione in età avanzata è caratterizzata da un quadro clinico atipico, con sintomi somatici predominanti rispetto ai sintomi legati al tono dell'umore.<sup>2</sup> Inoltre, nell'anziano si assiste ad una diminuzione della prevalenza del disturbo depressivo maggiore e ad un incremento degli altri disturbi depressivi (distimia, depressione minore o non altrimenti specificata) o delle situazioni sub-sindromiche (Tabella 1).<sup>3</sup>

Per queste e altre motivazioni (l'associazione con patologie non psichiatriche, la difficoltà nella valutazione del paziente, la scarsa attenzione che si pone nell'ascoltarlo) non è semplice valutare la prevalenza e l'incidenza di tale disturbo.<sup>3</sup>

Nonostante queste difficoltà, la prevalenza del disturbo depressivo nella popolazione di età superiore ai 60 anni è stata stimata pari a circa il 5,7%;<sup>4</sup> aumenta però con l'età, fino a raggiungere la punta del 27% negli over 85.<sup>1</sup> È inte-

ressante notare che la prevalenza continua ad aumentare e raggiunge il 49% tra coloro che vivono in comunità o case di cura, indipendentemente dalla gravità o dalla definizione di depressione considerata.

I sintomi depressivi producono disagio clinicamente significativo e compromissione della vita quotidiana, intaccando le interazioni in campo sociale, familiare e lavorativo. La depressione, in particolare nell'anziano, è intrappolata in una relazione bidirezionale con la morbilità somatica; questo da un lato ne rende difficile la diagnosi perché spesso si presenta con sintomi sfaccettati e più somatici rispetto agli adulti, somigliando quindi ad una "vera" malattia organica medica;<sup>2</sup> dall'altro lato, determina un aumento del carico di disabilità e fragilità dei pazienti con aumento della mortalità. Infatti, oltre ad essere accelerata e perpetuata da condizioni mediche croniche tipiche del processo di invecchiamento, rappresenta anche un fattore di rischio e un predittore di prognosi sfavorevole per molte condizioni, come il diabete, il cancro, le malattie cardiovascolari, la demenza.<sup>2</sup>

Le sindromi depressive si possono manifestare con la comparsa o l'aggravarsi di pre-esistenti disturbi somatici (sintomatologia dolorosa, astenia), disturbi neurovegetativi (diminuzione o aumento dell'appetito, insonnia o ipersonnia), disturbi cognitivi (diminuita capacità di attenzione e concentrazione, deficit di memoria, disorientamento), alterazioni del comportamento (ansia, irritabilità, agitazione o rallentamento psicomotorio), disturbi del tono dell'umore (tristezza, pianto, marcata diminuzione di interesse o piacere in tutte le attività, pensieri ricorrenti di morte fino all'ideazione o al tentativo di suicidio, sentimenti di colpa o di svalutazione eccessivi o immotivati), sintomi psicotici (delirio, allucinazioni). I sintomi relativi alla sfera dell'umore spesso sono meno preminenti rispetto agli altri; si osserva piuttosto un minore interesse nei confronti dell'ambiente e delle persone, che si accompagna ad un aumento dell'attenzione per il proprio corpo.<sup>4</sup>

L'anziano può reagire in maniera variabile alla malattia; a volte la percepisce come qualcosa di ineluttabile, e da questo deriva la rinuncia ai tentativi di terapia e cura; a volte evita di parlare delle sue sofferenze psichiche sia per evitare che il medico trascuri le sue patologie organiche sia per non essere etichettato come malato immaginario o psichiatrico; a volte amplifica il proprio malessere per ricevere attenzione dal medico o dal familiare.<sup>1</sup> In quest'ultima condizione può risultare molto complesso distinguere l'effettiva gravità del quadro organico in base al sovrapporsi, più o meno rilevante, del disturbo funzionale.<sup>1</sup>

Altri elementi confondenti possono essere il fatto che la

Corrispondente: Giuseppe Nicoletti, Italia.  
E-mail: giuseppenicoletti2266@gmail.com

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(5):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

depressione abbassi la soglia di tolleranza dei disturbi somatici realmente esistenti ma di lieve entità. A questo si aggiunge la difficoltà nel trattare i sintomi perché prescrivendo ulteriori farmaci per i disturbi dell'umore questi potrebbero aumentare il rischio di interazioni e reazioni avverse in un paziente che spesso è comorbile e pluritrattato.<sup>1</sup>

## Ipotesi etiopatogenetiche

Gli studi neurobiologici hanno documentato la correlazione tra depressione e ridotto tono noradrenergico e serotoninergico associato nell'anziano a una aumentata attività della monoamminoossidasi (MAO); inoltre la riduzione che si osserva con l'età di alcuni sottotipi di recettori cerebrali per la serotonina può giustificare sia l'elevato rischio di depressione senile sia la scarsa risposta che alcuni anziani presentano al trattamento antidepressivo.<sup>1</sup> Diversi studi suggeriscono che l'accumulo di beta-amiloide (A $\beta$ ) nel precuneo/corteccia cingolata possa predisporre alla depressione in tarda età.<sup>5</sup>

Un'altra ipotesi neurobiologica è quella che vede come elemento chiave la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che fisiologicamente media la risposta allo stress col rilascio degli ormoni corticosteroidi. L'invecchiamento porta a cambiamenti pro-infiammatori mediati da un aumento della risposta immunitaria periferica, dall'interruzione della comunicazione immunitaria periferia-cervello e da una conseguente risposta infiammatoria cerebrale sproporzionata rispetto alla stimolazione immunitaria periferica, che promuove così uno stato proinfiammatorio cronico.<sup>5</sup>

Un eccessivo rilascio di glucocorticoidi o una mancata inibizione della loro secrezione sarebbe anche alla base delle alterazioni età-correlate osservate nell'ippocampo, struttura cerebrale particolarmente coinvolta nei processi mnesici, e spiegherebbe in parte la frequente associazione tra depressione e demenza.<sup>1</sup>

Percentuali variabili descrivono l'associazione tra disturbi depressivi e malattie neurodegenerative (morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, demenza vascolare). La malattia cerebrovascolare ha un importante ruolo nello sviluppo della depressione poiché in caso di stroke, ischemia transitoria, ipertensione arteriosa si osserva un danno a carico delle strutture cerebrali frontali/sottocorticali,<sup>4</sup> e le caratteristiche tipiche della patologia cerebrovascolare che si evidenziano a tale livello (lesioni iperintense della sostanza bianca, lacune ischemiche, microsanguinamenti, atrofia cerebrale) sono infatti associate allo sviluppo di depressione.<sup>5</sup> Altri fattori infine associati con la depressione in età avan-

zata sono il sesso femminile, l'abuso di alcol, la familiarità per disturbi depressivi. A queste condizioni cliniche bisogna aggiungere la depressione secondaria a malattie internistiche o a disturbi di adattamento<sup>3</sup> relativi a problematiche di tipo psicosociale sia a livello individuale (dolore, disoccupazione, maltrattamenti sugli anziani, divorzio/vedovanza, povertà, isolamento sociale) che a livello comunitario (aumento dei costi/reddito fisso, accesso limitato alla sanità, criminalità).<sup>5</sup>

Tutte queste condizioni stressanti determinano una risposta infiammatoria, con produzione di specie reattive dell'ossigeno fino alla soppressione della neurogenesi e promozione dell'atrofia dendritica apicale nella corteccia prefrontale mediale, con conseguente alterata connettività neuronale (Figura 1).<sup>5</sup>

La relazione tra depressione maggiore e deterioramento cognitivo è complessa. Un episodio depressivo maggiore, specie se associato a segni di deficit cognitivo, può precedere le manifestazioni cliniche di una demenza irreversibile. Vi sono invece casi in cui la depressione si manifesta con disturbi cognitivi secondari che possono simulare un quadro demenziale.

La diagnosi differenziale con la demenza risulta essere molto complessa, in quanto molti dei sintomi tipici della depressione (apatia, rallentamento psicomotorio, labilità emotiva, insonnia, perdita di peso, difficoltà ad esprimere verbalmente il proprio stato affettivo) si riscontrano anche nella demenza e non sempre il colloquio col paziente o il caregiver sembra essere dirimente. Alcuni studi hanno rilevato che la depressione può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza, altri studi hanno individuato nella comparsa dei disturbi depressivi uno dei sintomi di esordio della demenza stessa. Nel soggetto già malato di demenza, la depressione può comparire come aspetto complicante il decorso della malattia e causa di ulteriore disabilità.

## Trattamento

Il trattamento è impegnativo, a causa della complessità dei pazienti più anziani, che più frequentemente soffrono di depressione farmacologicamente resistente e richiedono la presa in carico da parte di un'équipe multidisciplinare.<sup>2</sup>

La gestione efficace della depressione geriatrica si basa su diverse strategie, che coinvolgono opzioni sia farmacologiche che non farmacologiche che devono essere considerate in base alle caratteristiche del paziente e all'ambiente sociale e familiare, al fine di delineare un intervento su misura e completo. L'approccio più efficace, infatti, è quello

**Tabella 1.** Sintomatologia depressiva nell'anziano

	Anziano	Adulto
Quadro clinico		
Depressione	-	+
Anedonia	+	-
Sintomi somatici	Perdita di appetito Insonnia Astenia Deficit cognitivi Disturbi gastrointestinali Ritardo psicomotorio	Iperfagia Ipersonnia Fatica Scarsa concentrazione Agitazione

biopsicosociale, che combina farmacoterapia, psicoterapia e una serie di modifiche personalizzate dello stile di vita e dell'ambiente sociale.<sup>2</sup>

Le terapie psicologiche e l'esercizio fisico possono essere efficaci in particolare per la depressione lieve-moderata, per i pazienti che preferiscono un trattamento non farmacologico o per i pazienti che sono troppo fragili per essere candidabili a quest'ultimo.<sup>6</sup>

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, la depressione in età avanzata mostra un tasso di risposta inferiore agli antidepressivi rispetto a quella dei pazienti più giovani, tuttavia esistono diverse opzioni di trattamento.<sup>2</sup>

Una metanalisi ha messo a confronto gruppi di pazienti anziani sottoposti a terapia con antidepressivi di diverse classi, tra cui i triciclici (caratterizzati da una struttura chimica formata da tre anelli condensati), farmaci simili ai triciclici (struttura chimica contenente due o quattro anelli condensati), ed SSRI; lo studio mettendo a confronto triciclici ed SSRI ha concluso per una efficacia simile ma per un'aumento delle reazioni avverse dovute all'utilizzo dei triciclici rispetto agli SSRI.<sup>7</sup> Tuttavia, gli antidepressivi simili ai triciclici (mianserina, trazodone, maprotilina, viloxazina) non si discostavano dagli SSRI per quanto riguardava le reazioni avverse, pertanto paiono essere una valida alternativa in caso di impossibilità a utilizzare questi ultimi.<sup>7</sup>

Gli antidepressivi di seconda generazione, ovvero gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (SNRI), sono considerati quindi le opzioni di trattamento di prima linea per la depressione negli anziani, per la loro efficacia, tollerabilità e profilo di sicurezza. Fatta eccezione per la paroxetina, hanno effetti anticolinergici inferiori ri-

spetto agli antidepressivi più vecchi (cioè i triciclici) e sono quindi ben tollerati dai pazienti con deterioramento cognitivo o malattie cardiovascolari. Gli SSRI sono utili anche per migliorare le funzioni cognitive, mentre gli SNRI sono di prima scelta nel dolore neuropatico in comorbidità.<sup>2</sup>

Un antidepressivo di seconda generazione peculiare è la mirtazapina che migliora l'appetito risultando utile contro l'anoressia e il cui effetto collaterale sedativo può essere utile contro l'insonnia. Un nuovo antidepressivo, la vortioxetina, un modulatore multimodale della serotonina, sembra essere promettente per gli anziani poiché ha anche un effetto positivo sulla sfera cognitiva, indipendentemente dal miglioramento della depressione.<sup>2</sup>

Gli effetti collaterali più frequenti degli SSRI e degli SNRI includono iponatriemia, nausea e sanguinamento gastrointestinale, per cui si raccomandano esami del sangue periodici (Figura 2).<sup>2</sup>

Quando coesistono sintomi psicotici, l'aggiunta di antipsicotici agli antidepressivi può essere più efficace della monoterapia con antipsicotici o antidepressivi.<sup>5</sup>

L'aggiunta agli antidepressivi del litio o dell'aripiprazolo si è rivelata infatti efficace nella depressione maggiore in età avanzata che non risponde a un antidepressivo.<sup>5</sup>

Sebbene gli antidepressivi possano trattare efficacemente la depressione negli anziani, tendono a presentare un rischio maggiore di eventi avversi a causa di molteplici comorbidità mediche e interazioni farmacologiche in caso di politerapia; diversi studi non ne supportano l'uso nei pazienti con demenza.<sup>6</sup> La politerapia nei pazienti anziani può essere ridotta al minimo utilizzando i criteri STOPP/START (Screening Tool of Older Persons Prescriptions and Screening Tool to Alert Doctor to Right Treatment), uno stru-

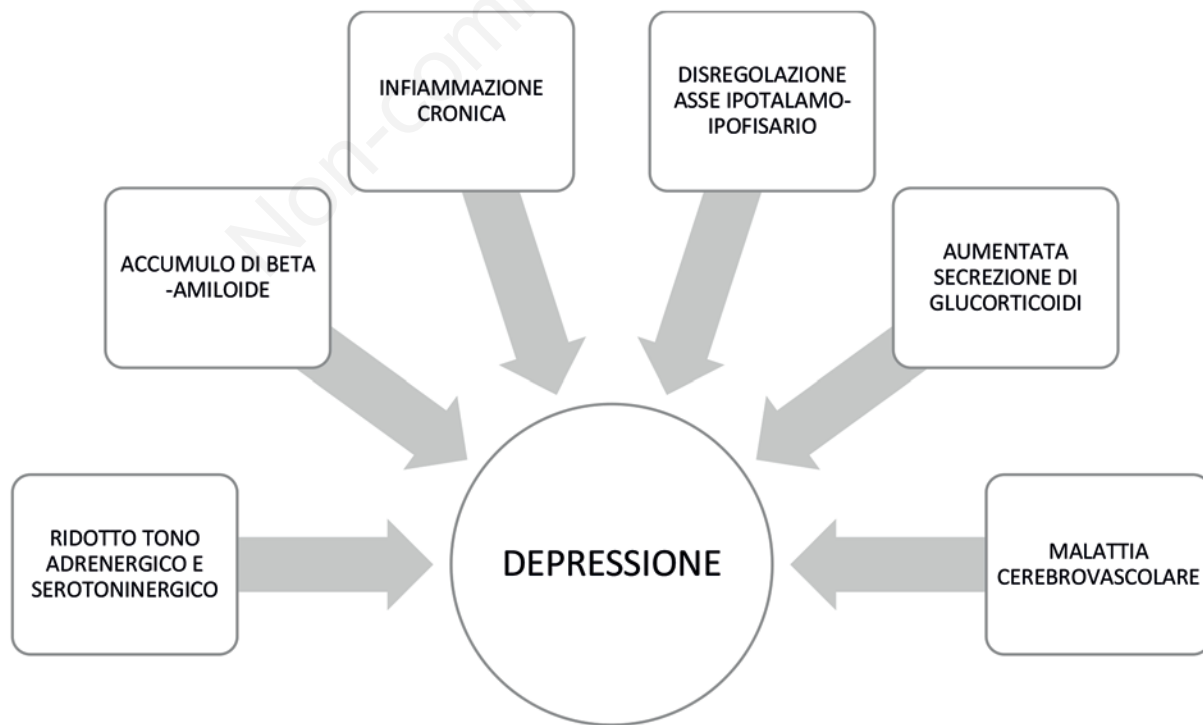


Figura 1. Meccanismi etiopatogenetici alla base della depressione nell'anziano.

## Antidepressivi di II generazione

- Migliore tollerabilità rispetto ai triciclici
- **SSRI**: effetto positivo su funzioni cognitive
- **Mirtazapina**: migliora l'appetito (utile contro anoressia); ha effetto sedativo (utile contro l'insonnia)
- **SNRI**: riducono il dolore neuropatico
- **Vortioxetina (modulatore dell'attività della serotonina)**: effetto positivo su funzioni cognitive

**Figura 2.** Trattamento farmacologico della depressione nell'anziano.

mento di screening valido e affidabile che consente ai medici di evitare farmaci potenzialmente inappropriati, sottotrattamenti o errori di omissione negli anziani. Gli antidepressivi possono essere gradualmente ridotti in un periodo di diverse settimane, ma la sospensione può essere associata a ricadute o recidive di depressione, quindi il paziente deve essere attentamente osservato.<sup>6</sup>

Un trattamento efficace per la depressione nella popolazione anziana, disponibile presso gli specialisti della salute mentale, è la terapia elettroconvulsivante (ECT), che consiste nella somministrazione di uno stimolo elettrico per un breve periodo per produrre una crisi generalizzata. Il trattamento è efficace soprattutto per la depressione psicotica, la tendenza suicidaria grave, la depressione refrattaria al trattamento, la catonia e la depressione con grave perdita di peso e anoressia; è indicato anche per gli anziani con più di 80 anni. Una meta-analisi ne assicura la sicurezza e l'effetto solo transitorio sullo stato cognitivo.<sup>2</sup>

### Messaggi chiave

- La depressione in età avanzata è caratterizzata da un quadro clinico atipico, con sintomi somatici predominanti rispetto ai sintomi legati al tono dell'umore.
- La depressione nell'anziano è causa di fragilità e disabilità con aumento della mortalità.
- La relazione tra depressione e demenza è complessa; spesso la depressione può simulare un quadro demenziale.
- La gestione più efficace della depressione geriatrica prevede un approccio biopsicosociale che combina farma-

coterapia, psicoterapia e modifiche personalizzate dello stile di vita e dell'ambiente sociale.

- Gli SSRI e gli SNRI sono considerati i farmaci di prima scelta nell'anziano.

### Bibliografia

1. Senin - Polidori - Cherubini - Mecocci. Paziente anziano e paziente geriatrico - Medicina della complessità - Fondamenti di Gerontologia e Geriatria. 2020.
2. Devita M, De Salvo R, Ravelli A, De Rui M, Coin A, Sergi G, Mapelli D. Recognizing Depression in the Elderly: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Dec 7;18:2867-2880. doi: 10.2147/NDT.S347356. PMID: 36514493; PMCID: PMC9741828.
3. Massimo Palleschi, Stefano M. Zuccaro. Guida al trattamento e alla gestione delle malattie geriatriche. 2008.
4. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2114-2122. doi: 10.1001/jama.2017.5706. PMID: 28535241.
5. Alexopoulos, G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 9, 188 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6>.
6. Vincenzo Marigliano. Argomenti di geriatria. 2002.
7. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;2006(1):CD003491. doi: 10.1002/14651858.CD003491.pub2. PMID: 16437456; PMCID: PMC8406818

# Il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente con comorbidità. Focus sul ruolo di componente organica e componente funzionale

Anna Belfiore, Daniela Germinario, Benedetta Margilio, Edoardo Mastandrea

Clinica Medica "A. Murri", Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica (DiMePRE-J), Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italia

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa è una condizione largamente rappresentata nella popolazione generale e viene stimata quale il più comune fattore di rischio cardiovascolare.<sup>1</sup> L'elevata prevalenza della patologia è strettamente correlata all'invecchiamento della popolazione e a diversi fattori ambientali, fra i quali le abitudini di vita continuano ad avere un peso importante. Nell'età giovanile l'ipertensione è più rappresentata nel sesso maschile, mentre nella popolazione anziana è più frequente nel sesso femminile.<sup>2</sup> È dimostrato che il controllo dei valori pressori riduce l'impatto delle complicanze dell'ipertensione a carico degli organi bersaglio (rene, cuore, cervello, vasi), pertanto costituisce un importante obiettivo di salute per il singolo soggetto. Il cut-off per la definizione di ipertensione arteriosa è arbitrario poiché una serie di studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato che la relazione fra i livelli di pressione arteriosa e il rischio cardiovascolare è continua a partire da livelli considerati "normali". Pertanto, il cut-off per l'identificazione dell'ipertensione sta ad indicare i valori di pressione arteriosa per i quali il trattamento apporta sicuramente benefici nel senso di una riduzione del rischio cardiovascolare. Le ultime linee guida europee per il management dell'ipertensione 2023 riportano come cut-off per la definizione di ipertensione valori  $\geq 140$  mmHg per la pressione arteriosa sistolica (PAS) e/o  $\geq 90$  mmHg per la pressione arteriosa diastolica (PAD), misurati in ambulatorio, come già indicato nella precedente versione del 2018.<sup>3</sup> Tale valore viene

indicato ai fini di semplificare la diagnosi ed indicare quando è necessario iniziare un trattamento farmacologico. La Tabella 1 riporta la classificazione dell'ipertensione suggerita dalle linee guida europee.

## Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici che determinano l'aumento dei valori pressori sono da ricercare in una complessa interazione fra fattori genetici, ambientali, neuro-ormonali e fisiopatologiche modificazioni del sistema cardiovascolare età dipendenti. La pressione che favorisce il flusso ematico nel sistema vascolare è determinata dalla gittata cardiaca (GC) e dalle resistenze periferiche; i due fattori sono a loro volta condizionati da una serie complessa di meccanismi interdipendenti fra i quali meritano di essere menzionati: il sistema dei barocettori, il sistema nervoso simpatico (SNS), il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), il sistema dell'ossido nitrico e dell'endotelina quali fattori determinanti vasodilatazione e vasoconstrizione, il volume circolante, il livello di sodio e la quota assunta con gli alimenti, la funzione renale e il numero di nefroni alla nascita, il peso corporeo, l'età del soggetto ed il livello di stress individuale (Figura 1). Individuare i fattori responsabili dell'ipertensione nel singolo paziente non è sempre possibile poiché più meccanismi possono intervenire ed interagire sotto la spinta di influenze genetiche ed ambientali (stile di vita, inquinamento atmosferico, attività lavorativa, livello sociale, livello di stress lavorativo).<sup>4</sup> Nei soggetti più giovane la forma prevalente è l'ipertensione diastolica che è dovuta ad un aumento delle resistenze periferiche per effetto dell'iper-attivazione del SNS e del RAAS. Nei soggetti anziani prevale la forma di ipertensione sistolica che è dovuta alle alterazioni morfostrutturali a carico delle grandi arterie con aumento del deposito di collagene e ipertrofia delle fibre muscolari lisce e conseguente maggiore rigidità dei vasi.<sup>5</sup> Una delle funzioni delle arterie di grosso calibro o di conduzione è la trasmissione in periferia dell'onda pulsatoria o di pressione generata ad ogni battito cardiaco. L'onda pulsatoria viene riflessa nei punti di ramificazione dell'albero arterioso e ritorna all'aorta e al ventricolo sinistro. Se le arterie sono elastiche (soggetto giovane) la velocità dell'onda pulsatoria è relativamente lenta e ritorna alla valvola aortica quando questa è chiusa. Nel soggetto anziano la rigidità dell'albero arterioso condiziona un aumento della velocità dell'onda pulsatoria e l'onda riflessa raggiunge la valvola aortica quando questa è ancora aperta determinando un aumento del post-carico ed una PAS più elevata.

Corrispondente: Anna Belfiore, Italia.  
E-mail: belfiore.murri@gmail.com

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(5):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

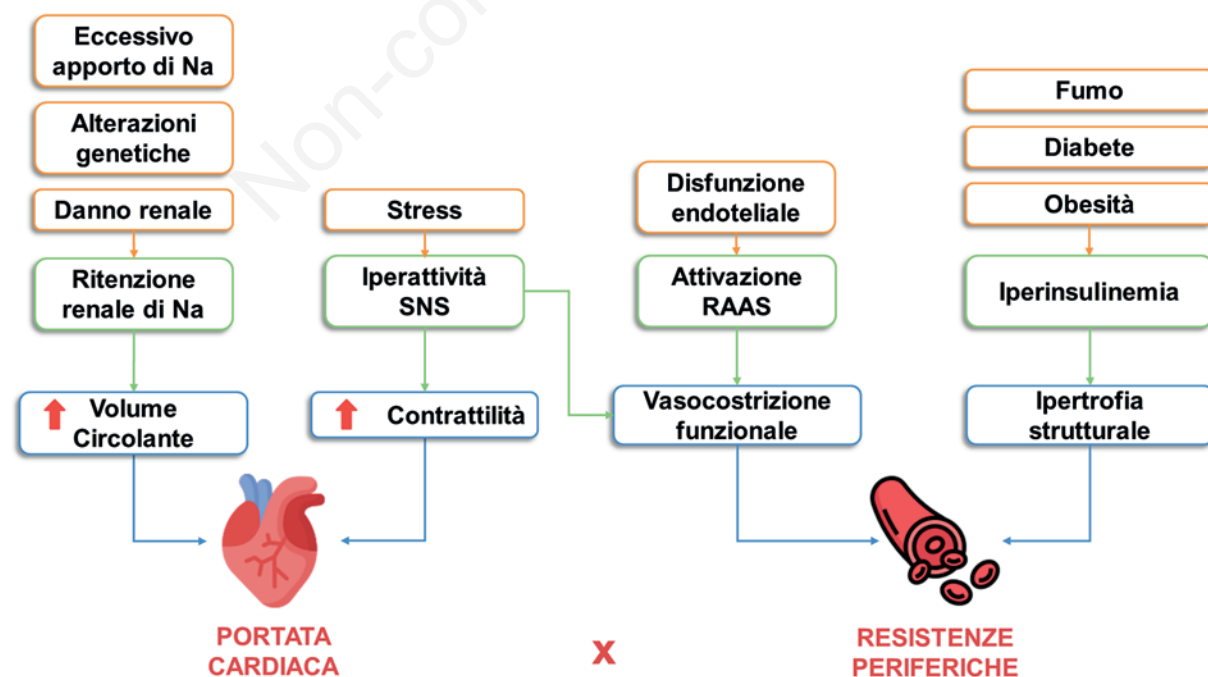
## Valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso

L'ipertensione si manifesta frequentemente in associazione ad altri noti fattori di rischio cardiovascolare quali la dislipidemia, il diabete mellito e l'obesità che amplificano il rischio cardiovascolare globale. Non vanno trascurati alcune abitudini di vita non salutare (sedentarietà, tipo di alimentazione, fumo); l'anamnesi familiare di ipertensione e di patologie cardiovascolari premature; diversi fattori sociali fra i quali hanno acquisito rilevanza l'appartenenza a classi sociali meno abbienti e le migrazioni; fattori ambientali con particolare riferimento all'esposizione all'inquinamento atmosferico. Nel sesso femminile intervengono fattori di rischio specifico che vanno individuati nel periodo produttivo, nella menopausa precoce, nelle gravidanze gravate da patologie cardiovascolari (ipertensione e diabete gestazionale) oltre a fattori sociali ed ambientali.<sup>6</sup>

Le linee guida europee<sup>3</sup> raccomandano la valutazione del rischio cardiovascolare per ottimizzare la gestione del paziente iperteso con l'obiettivo di intervenire su tutti i fattori di rischio. Il criterio di valutazione consigliato è il sistema SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) validato su una popolazione europea. Il rischio è stimato sulla base di fattori di facile rilievo: sesso, età del soggetto, livello di PAS, abitudine tabagica e livello di colesterolo HDL. Il vecchio sistema SCORE permetteva una stima del rischio di mortalità per patologia cardiovascolare a 10 anni; le ultime linee guida sulla prevenzione del rischio cardiovascolare hanno sostituito il vecchio SCORE con due nuovi sistemi: lo SCORE 2 che permette di stimare il rischio di eventi fatali e non fatali a 10 anni per soggetti di età compresa fra 40 e 69 anni e lo SCORE2-op per soggetti di età >69 anni.<sup>7-8</sup>

**Tabella 1.** Classificazione e definizione del grado di ipertensione (2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

Categoria	Sistolica (mmHg)		Diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione di grado 3	>180	e/o	>110
Ipertensione sistolica isolata	>140	e	<90
Ipertensione diastolica isolata	<140	e	>90



**Figura 1.** Rappresentazione schematica dei principali meccanismi che intervengono nella patogenesi dell'ipertensione.

## Il danno d'organo nel paziente iperteso

L'ipertensione è responsabile di danno d'organo, a livello degli organi bersaglio: cuore, rene, cervello, occhio. Le alterazioni d'organo sono comuni nei pazienti con ipertensione resistente o non trattati per lungo tempo sebbene possano svilupparsi in tutti i pazienti in terapia da lungo tempo. Il riscontro di danno d'organo incrementa il rischio cardiovascolare e rende necessario un controllo più attento dei valori pressori e trattamento di tutti i fattori di rischio.

### Danno d'organo cardiaco

Il carico pressorio impatta direttamente sul lavoro del ventricolo sinistro con aumento del post-carico responsabile di sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e disfunzione diastolica. L'ipertensione aumenta il rischio di cardiopatia ischemica, aritmie e morte improvvisa<sup>9-10</sup> e predispone allo scompenso cardiaco (SC) a frazione d'eiezione (FE) conservata. L'ecocardiogramma rappresenta la metodica di scelta per individuare il danno cardiaco permettendo una valutazione morfologica delle camere cardiache (dimensioni, volumi, valutazione dell'IVS, dimensioni dell'aorta) ed una valutazione funzionale (disfunzione diastolica, insufficienze valvolari, FE%).

### Danno vascolare

Un marker iniziale di aterosclerosi è dato dallo spessore intima-media carotideo (IMT), individuato con l'ecodoppler carotideo.<sup>11</sup> Un valore di IMT >0,9 mm è considerato patologico e predittivo di rischio cardiovascolare<sup>12</sup>; mentre una placca è identificata da un IMT di 1,5 mm ed è considerata un fattore di rischio per l'infarto del miocardio e l'ictus. Un parametro di danno vascolare è l'incremento della rigidità (o *stiffness*) dei grossi vasi che correla con l'aumento della PAS nell'età avanzata. Le alterazioni anatomiche della parete dei vasi contraddistinte da riduzione del contenuto di elastina ed incremento del tessuto collagene e fibrotico, sono responsabili della rigidità della parete delle grandi arterie. La *stiffness* può essere misurata attraverso la "pulse wave velocity" braccio-caviglia.<sup>13</sup> Il riscontro di tali alterazioni permette la valutazione più attenta del rischio cardiovascolare in soggetti giovani definiti a rischio basso o moderato a causa dell'età. L'ipertensione è un fattore di rischio per l'aneurisma aortico e per la dissecazione aortica. È stato osservato che circa l'80% dei pazienti con dissecazione aortica soffre di ipertensione che contribuisce all'elevato stress di parete e costituisce un fattore di rischio per tale patologia.<sup>14</sup>

### Danno renale

Il rapporto fra ipertensione e danno renale è a doppio binario, infatti l'ipertensione rappresenta, dopo il diabete mellito, la causa più comune dell'insufficienza renale terminale e al tempo stesso può essere la conseguenza di una patologia renale. La microalbuminuria, definita da valori compresi fra 30-300 mg/die è il primo segno di danno renale ed è indicativa di iperfiltrazione glomerulare che determina a sua volta un progressivo danno tubulo-interstiziale.<sup>15</sup> La riduzione della funzione renale è valutata attraverso il calcolo del filtrato glomerulare

(eGFR) e/o attraverso il dosaggio della cistatina C.<sup>16</sup> È dimostrato che la riduzione della funzione renale correla con l'IVS e con le alterazioni retiniche.<sup>17</sup>

### Danno cerebrale

L'ipertensione è uno dei principali fattori di rischio per l'ictus ischemico ed emorragico. Il rischio è strettamente correlato ai valori pressori.<sup>18</sup> Gli ipertesi anziani hanno spesso una malattia cerebrovascolare silente e lesioni della sostanza bianca evidenziabili alla TC e alla RM encefalo che possono evolvere verso atrofia cerebrale e demenza vascolare.

### Retinopatia ipertensiva

Lesioni retiniche indotte dall'ipertensione sono microaneurismi, essudati, macchie cotonose, papilledema sino all'edema della macula.<sup>19</sup> Possibili alterazioni sono l'occlusione della vena retinica e la neuropatia ottica. Tutte le lesioni possono essere osservate con l'esame del fondo dell'occhio che va effettuato in particolare nei pazienti con emergenze ipertensive, con ipertensione maligna e nei pazienti ipertesi e diabetici.

## Trattamento dell'ipertensione nel paziente con comorbidità

### Iipertensione e scompenso cardiaco

L'ipertensione arteriosa è presente nel 76% dei pazienti che sviluppano SC.<sup>20</sup> Il rischio di sviluppare quest'ultima condizione è almeno 2 volte maggiore nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi<sup>21</sup>, e tale rischio sembra essere ancora maggiore nel sesso femminile. L'ipertensione, soprattutto quando si presenta in associazione a diabete ed obesità, è responsabile di un aumentato post-carico del ventricolo sinistro (VS) che induce un rimodellamento delle pareti del VS caratterizzato da ipertrofia, fibrosi e da un pattern anormale di riempimento diastolico. L'ipertrofia è inizialmente un meccanismo compensatorio al cronico sovraccarico di pressione che permette di conservare una normale GC; nel tempo tale rimodellamento induce una aumentata rigidità delle pareti del VS con conseguente disfunzione diastolica, fattori che mantengono il processo del rimodellamento negativo con maggiore ipertrofia, fibrosi e aumento delle pressioni telediastoliche del VS. Tali modificazioni sono favorite dall'attivazione del SNS e del RAAS.<sup>22-23</sup> L'IVS può essere concentrica o eccentrica, nel primo caso associata ad un incremento dello spessore delle pareti del VS e ad una dilatazione della camera cardiaca nella seconda modalità. La forma concentrica è ritenuta la forma più grave di ipertrofia che si associa ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari.<sup>24-25</sup> La fase iniziale, asintomatica dello SC, si manifesta con disfunzione diastolica associata ad ipertrofia concentrica o eccentrica del VS, alterazioni evidenziabili con esame ecocardiografico. La disfunzione diastolica determina un progressivo incremento delle pressioni di riempimento del VS e come conseguenza induce dilatazione e rimodellamento dell'atrio sinistro, alterazioni che facilitano l'insorgenza di fibrillazione atriale. Nella fase conclamata i pazienti manifestano i sintomi dello SC con un quadro a FE conservata. È possibile l'evoluzione

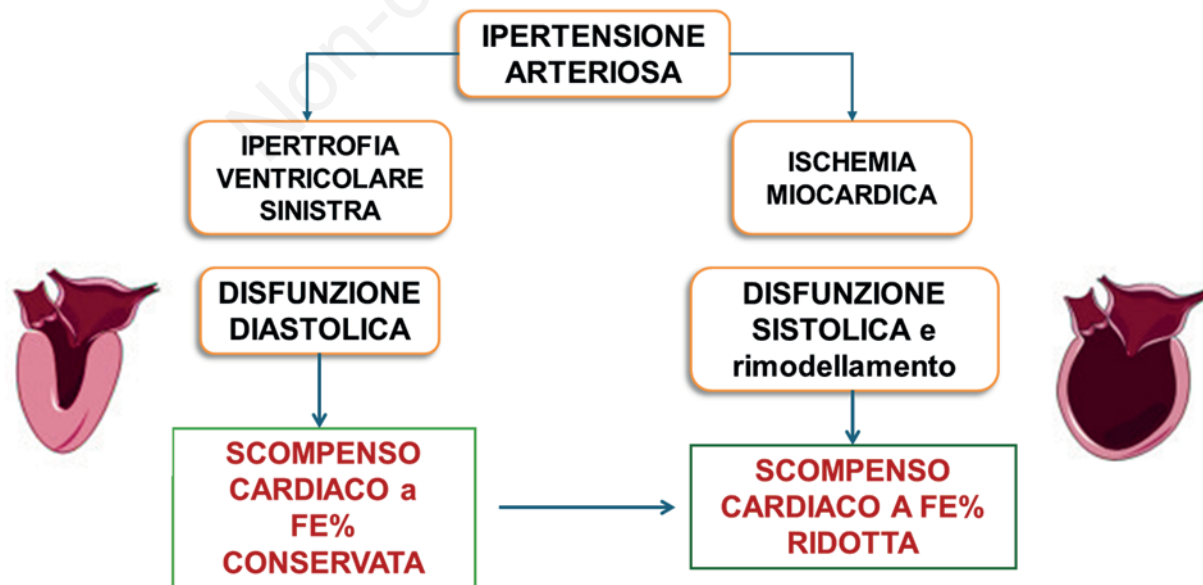
verso forme di SC a FE ridotta e dilatazione del VS, soprattutto nei pazienti con concomitante coronaropatia (Figura 2).

Il trattamento dell'ipertensione riduce il rischio di insorgenza di SC attraverso la prevenzione dell'IVS.<sup>26</sup> Tutte le classi di antipertensivi riducono il rischio di insorgenza e di progressione dell'IVS, ma maggiori dimostrazioni sono state ottenute con gli ACE-inibitori (ACEi) e i sartani.<sup>27</sup> È dimostrato che per ridurre significativamente il rischio di evoluzione verso lo SC è opportuno ridurre i valori di PAS a livelli compresi fra 120 e 129 mmHg.<sup>3</sup> L'ipertensione è un problema non comune nell'ambito dello SC a FE ridotta poiché la riduzione della GC controbilanciata da un incremento delle resistenze periferiche si associa ad una pressione arteriosa normale o ridotta. Il trattamento consigliato per questi pazienti è una combinazione di più farmaci: ACEi o antagonisti recettori della neprililina (ARNI), beta bloccanti (BB), risparmiatori di potassio e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) noti anche come "gliflozine". I diuretici sono raccomandati nella fase di congestione.<sup>28</sup> Lo SC a FE conservata è la forma più frequente nei pazienti ipertesi. È dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa ottenuta con tutte le classi di farmaci antipertensivi rappresenta l'intervento terapeutico più appropriato nel ridurre il rischio di evoluzione verso questa forma di SC. Recenti studi hanno evidenziato il ruolo positivo degli SGLT2i (es. dapagliflozin, empagliflozin) nel rallentare l'evoluzione della patologia e ridurre le ospedalizzazioni per SC, anche indipendentemente dal diabete.<sup>29-30</sup> Pertanto le linee guida consigliano tali farmaci per la prevenzione e il trattamento dello SC a FE conservata nei pazienti ipertesi.<sup>3,28</sup> È stato suggerito che gli effetti benefici degli SGLT2 nei pazienti con SC siano da ricondurre a diversi fattori: riduzione del precarico per l'effetto diuretici di tali farmaci; interferenza con i processi pro-infiammatori e di stress ossidativi che hanno un ruolo attivo nelle alterazioni del miocardio nello SC; miglioramento della funzione mitocondriale.<sup>31</sup>

## Ipertensione e coronaropatia

L'ipertensione è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia coronarica.<sup>32</sup> La coronaropatia in corso di ipertensione è da ricondurre ad una discrepanza fra aumentata richiesta di ossigeno da parte del miocardio a causa dell'IVS e ridotto apporto a causa dell'aumentato post-carico del VS. Il rischio di malattia coronarica è amplificato dalla concomitante presenza di aterosclerosi che riconosce nell'ipertensione un importante fattore favorente. In realtà l'ipertensione in associazione ad altri fattori di rischio (ipercolesterolemia) determina alterazioni a livello delle pareti dei vasi con disfunzione endoteliale, ridotta disponibilità di ossido nitrico, attivazione dell'infiammazione e del RAAS e facilitazione del processo aterosclerotico.<sup>33</sup> Diversi studi clinici e metanalisi hanno evidenziato che la riduzione dei valori pressori determina un minor rischio di manifestazioni cliniche da coronaropatia.<sup>34</sup> Le linee guida suggeriscono un valore target di 120-129 mmHg per la PAS e di 70-79 mmHg per la PAD sulla base di studi clinici che hanno arruolato pazienti con coronaropatia.<sup>35</sup> È stato altresì osservato che l'eccessiva riduzione della pressione arteriosa (<120/70 mmHg) può essere responsabile di eventi cardiovascolari probabilmente a causa della ridotta perfusione miocardica.<sup>36</sup> È consigliabile in particolare una prudente riduzione della PAD soprattutto nei soggetti anziani.

Il trattamento dei pazienti con cardiopatia coronarica deve mirare alla prevenzione dell'infarto del miocardio e alla riduzione dei sintomi anginosi, obiettivi che possono essere raggiunti intervenendo su tutti i fattori di rischio del singolo soggetto quali l'ipercolesterolemia, il diabete, l'abitudine tabagica, la ridotta attività fisica e l'obesità. La terapia farmacologica si basa sull'uso dei BB e dei calcio antagonisti non-diidropiridinici (es. verapamil e diltiazem). I BB hanno un effetto favorevole sul decorso clinico dei pazienti coronaropatici attraverso la riduzione della frequenza cardiaca con un valore target di 70 bpm. Gli ACEi e i sartani



**Figura 2.** Rappresentazione schematica dei meccanismi che determinano l'insorgenza di SC a FE% conservata e ridotta nei pazienti con ipertensione arteriosa.



possono essere usati come terapia di combinazione per ottenere una ottimale riduzione dei valori pressori.<sup>3</sup>

## Ipertensione e diabete

L'ipertensione è frequentemente associata al diabete mellito tipo 2<sup>3</sup>; è dimostrato che i soggetti ipertesi hanno una probabilità di 2,5 volte maggiore rispetto ai normotesi di sviluppare diabete tipo 2.<sup>37</sup> Nel diabete di tipo 1 l'ipertensione arteriosa compare in una fase tardiva della malattia ed è spesso associata allo sviluppo di microalbuminuria e alla conseguente insorgenza di nefropatia. Gli studi riportano una prevalenza di circa il 15% dell'ipertensione in questa forma di diabete.<sup>38</sup> Nel diabete di tipo 2, la comparsa di alterazioni del profilo pressorio è concomitante alla diagnosi stessa di malattia e può rientrare abitualmente nel contesto di una sindrome metabolica. L'insulino-resistenza, importante fattore fisiopatologico della sindrome metabolica, è di frequente riscontro anche nel paziente iperteso e costituisce il fattore predisponente allo sviluppo di diabete.<sup>37,39</sup> Lo sviluppo di ipertensione arteriosa nel paziente con diabete di tipo 2 è da ricondurre a diversi meccanismi che coinvolgono l'insulino-resistenza, la disfunzione endoteliale, la ritenzione di sodio, l'attivazione del sistema RAAS e del SNS, l'infiammazione e lo stress ossidativo.<sup>39</sup> Un ruolo cruciale è dato dall'obesità elemento di frequente riscontro nei soggetti con diabete di tipo 2. L'ipertensione nel paziente diabetico presenta delle particolari peculiarità: si osserva spesso una maggiore elevazione della PAS, una maggiore variabilità pressoria e una mancata riduzione della pressione arteriosa notturna (pattern non dipper); frequentemente l'ipertensione ha le caratteristiche della forma resistente per cui è necessario un intervento farmacologico multiplo.<sup>40</sup> L'associazione delle due patologie amplifica il rischio cardiovascolare e richiede l'attenta valutazione e il trattamento di tutti i fattori di rischio. È ampiamente dimostrato che la riduzione dei valori pressori nel paziente iperteso e diabetico riduce il rischio di eventi macrovascolari e previene le complicanze microvascolari, quali la nefropatia e la retinopatia.<sup>41-42</sup> Le linee guida raccomandano di iniziare la terapia per valori di PA  $\geq 140/90$  mmHg e di raggiungere valori pressori  $< 130/80$  mmHg.<sup>3</sup> Molti pazienti richiedono una combinazione di tre o più farmaci per raggiungere l'obiettivo terapeutico. Per i pazienti con una PAS di 130-139 mmHg o una PAD di 80-89 mmHg è suggerita una modificazione dello stile di vita per almeno 3 mesi; se gli obiettivi pressori non vengono raggiunti va iniziato il trattamento farmacologico che deve includere un farmaco che blocca il sistema RAAS (ACEi o sartani).<sup>3</sup> Una serie di studi ha dimostrato che tali farmaci prevengono l'insorgenza di microalbuminuria e rallentano la progressione della proteinuria, rallentando il declino della funzione renale.<sup>43</sup> Studi recenti hanno messo in evidenza l'efficacia degli SGLT2i, farmaci che determinano glicosuria, nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete e ipertensione.<sup>44-45</sup>

## Ipertensione arteriosa e malattia renale cronica

L'ipertensione è il secondo fattore di rischio, dopo il diabete, per lo sviluppo di malattia renale cronica che può progredire sino all'insufficienza terminale.<sup>46</sup> La compromissione renale viene identificata attraverso la riduzione dell'eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> persistente per più di 3 mesi, e dalla presen-

za di microalbuminuria valutata attraverso il rapporto microalbuminuria/creatininemia (ACR) misurato su un campione di urine preferibilmente del mattino. Valori compresi fra 30-300 mg/g identificano la presenza di microalbuminuria che può evolvere verso stadi più severi di macroalbuminuria ( $> 300$  mg/g).<sup>3</sup> Fra i pazienti con ipertensione e insufficienza renale è frequente il riscontro di ipertensione resistente, ipertensione mascherata ed elevata pressione arteriosa notturna.<sup>47</sup> Diversi meccanismi a partenza renale contribuiscono al mantenimento di elevati valori pressori in questi pazienti: attivazione del RAAS e del SNS con vasocostrizione dell'arteriola efferente ed aumento della frazione di filtrazione, sodio-sensibilità e ritenzione di sodio e di acqua. La via finale comune consiste nella progressione dell'infiammazione e della fibrosi glomerulare, processi che portano alla sclerosi glomerulare, all'atrofia tubulare e alla fibrosi interstiziale. L'alterata escrezione di sale e di acqua determina un aumento del volume extracellulare che favorisce il mantenimento di elevati valori pressori. L'abbassamento dei valori pressori è cruciale per rallentare la velocità di progressione del danno renale e ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.<sup>48</sup> Il valore target di pressione arteriosa per i pazienti ipertesi e nefropatici è stato a lungo oggetto di discussione. Alla luce di diversi trials clinici che non hanno evidenziato benefici per valori molto bassi di pressione arteriosa ( $< 120/70$  mmHg), le linee guida europee suggeriscono un target di PA  $< 130/80$  mmHg per i pazienti con ipertensione e insufficienza renale con proteinuria.<sup>3</sup> Nelle fasi avanzate di insufficienza renale è raccomandato uno stretto monitoraggio dell'eGFR poiché una eccessiva riduzione della pressione arteriosa può determinare un peggioramento della funzione renale. Per raggiungere il target pressorio raccomandato è necessario far riferimento ad una terapia di combinazione che includa un farmaco che blocca il RAAS (ACEi o sartani), un calcio antagonista e un diuretico. Se i valori pressori non sono ben controllati è opportuno aggiungere un alfa-bloccante o un beta-bloccante. I diuretici tiazidici sono meno efficaci in uno stadio avanzato di insufficienza renale (GFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e vanno sostituiti con un diuretico dell'ansa. Diversi trials hanno dimostrato che gli ACEi e i sartani sono in grado di rallentare il declino del eGFR e la progressione della microalbuminuria, pertanto rappresentano la terapia di scelta nel paziente con ipertensione e nefropatia diabetica.<sup>49-51</sup> La combinazione di un ACEi ed un sartano deve essere evitata poiché l'intenso blocco del RAAS ha mostrato in incremento degli eventi avversi.<sup>52</sup> Durante terapia è importante monitorare la funzione renale poiché i farmaci che agiscono sul RAAS e che determinano vasodilatazione dell'arteriola efferente, possono determinare un iniziale e transitorio peggioramento del eGFR e incremento della kaliemia. È comunque sconsigliato sospendere la somministrazione di tali farmaci per l'insorgenza di ipokaliemia poiché ciò può tradursi in un incremento di eventi avversi.<sup>53</sup> La contemporanea somministrazione dei nuovi chelanti del potassio (patiromer e ciclosilicato di sodio e zirconio) permette di continuare la terapia più opportuna con i farmaci che bloccano il RAAS e mantenere i livelli del potassio entro un range di normalità.<sup>54</sup> In aggiunta ai farmaci menzionati, gli SGLT2i sono diventati parte integrante del trattamento della malattia renale cronica. Questi farmaci hanno dimostrato un effetto nefro-protettivo che è stato interpretato attraverso diversi meccanismi: lieve riduzione della pressione arteriosa per l'effetto natriuretico; riduzione della pressione intra-glomerulare con rallentamento del danno glomerulare; riduzione

della escrezione di microalbuminuria; riduzione dell'uricemia; incremento dell'emoglobina.<sup>55-56</sup> Diversi studi clinici hanno in realtà evidenziato un rallentamento della malattia renale ed una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con SGLT2i in aggiunta alla terapia standard.

## Stress e ipertensione

Le condizioni di stress psicosociale e lavorativo sono considerate quali possibili fattori di rischio per l'ipertensione.<sup>57</sup> Condizione di stress è considerata l'incapacità di adattamento del singolo soggetto alle richieste di prestazioni ritenute eccessive da parte dell'ambiente. L'intensità e soprattutto la durata dell'esposizione a condizioni di stress cronico possono incidere, in associazione a fattori predisponenti, sull'insorgenza di ipertensione. Sono stati valutati quali possibili situazioni stress-correlate: lo stress lavorativo che sembra essere più importante per il sesso maschile, l'isolamento sociale, lo stato socioeconomico e le condizioni di vita dei soggetti immigrati. Nel sesso femminile impatta la condizione familiare con riferimento alle relazioni conflittuali con il partner.<sup>58</sup> La risposta acuta allo stress è mediata dal rilascio di catecolamine con aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e l'ipertensione da camice bianco ne è un tipico esempio.<sup>59</sup> I meccanismi attraverso cui lo stress cronico induce ipertensione stabile, sono complessi e coinvolgono l'attivazione del SNS, del RAAS e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'attivazione neuroendocrina induce uno stato infiammatorio con produzione di citochine e disfunzione endoteliale, condizioni che aumentano il rischio di aterosclerosi.<sup>60</sup> Vanno inoltre considerate le abitudini di vita che sono spesso correlate allo stato d'ansia e alle condizioni di stress sostenuto: dieta non corretta, abitudine al fumo, consumo di alcol, uso di droghe, ridotta attività fisica, tutti fattori che incidono sul rischio cardiovascolare globale del soggetto.<sup>61</sup> Non ci sono chiare indicazioni sul trattamento dei pazienti con acuto rialzo dei valori pressori in associazione a condizioni di stress e di ansia. L'uso di farmaci ansiolitici (benzodiazepine) può essere utile.<sup>62</sup> Nelle forme da stress cronico è dimostrato il beneficio di diversi approcci di psicoterapia e di attività fisica che riducono le condizioni di ansia e depressione e favoriscono modifiche dello stile di vita.<sup>63</sup>

## Bibliografia

- Kearney, PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23.
- Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol* 2020; 5:255-62.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41:1874-2071.
- Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021;128, 847-63.
- Mancia G, Giannattasio C. Diagnostic and therapeutic problems of isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2015; 33:33-43.
- Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 2021; Vol. 397, No. 10292.
- Hageman S, Pennells L, Ojeda F et al. SCORE 2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42:2439-54.
- Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) *Eur Heart J* 2021; 42:3227-337.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-66.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-52.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317-25.
- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.
- Spronck B, Heusinkveld MH, Vanmolkot FH, et al. Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. *J Hypertens* 2015; 33:330-38.
- Hibino M, Otaki Y, Kobeissi E, et al. Blood Pressure, Hypertension, and the Risk of Aortic Dissection Incidence and Mortality: Results From the J-SCH Study, the UK Biobank Study, and a Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation* 2022;145:633-44.
- Schieppati A, Remuzzi G. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64:1947-55.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin c and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352:2049-60.
- Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, et al. Creatinine clearance and signs of end-organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18:511-16.
- Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanism in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; 33:862-75.
- Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-17.
- Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: A population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391: 572-80.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases:

- Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911.
22. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
  23. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*. 2016;80:555-64.
  24. Gyu Chul Oh and Hyun-Jai Cho. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens*. 2020;26:1.
  25. De Simone G. Concentric or Eccentric Hypertrophy: How Clinically Relevant Is the Difference? *Hypertension* 2004;43:714-5.
  26. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343-49.
  27. Wachtell K, Dahlof B, Rokkedal J, et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002;144:1057-64.
  28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42:3599-726.
  29. Mc Murray JV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
  30. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020; 383:1413-24.
  31. Dyck JRB, Sossalla S, Hamdani N, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *JMCC* 2022; 167:17-31.
  32. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
  33. Tuñón J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Egido J. Common pathways of hypercholesterolemia and hypertension leading to atherothrombosis: the need for a global approach in the management of cardiovascular risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3:521-6.
  34. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-38.
  35. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2018; 39:3105-114.
  36. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010; 31:2897-2908.
  37. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000;342:905-12.
  38. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, et al. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 1999; 16:41-48.
  39. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol*. 2004;286:1597-602.
  40. Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Egan BM, et al. Masked hypertension in type 2 diabetes: never take normotension for granted and always assess out-of-office blood pressure. *Blood Press* 2022; 31:207-9.
  41. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352:i717.
  42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35:922-44.
  43. Shen J, Huang YM, Song XN, et al. Protection against death and renal failure by renin-angiotensin system blockers in patients with diabetes and kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17.
  44. Kario K, Hoshida S, Okawara Y, et al. Effect of canagliflozin on nocturnal home blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The SHIFT-J study. *J Clin Hypertens* 2018;20:1527-35.
  45. Kario K, Okada K, Kato M, et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension. Results From the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation*. 2019;139:2089-97.
  46. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2022; 79:A8-A12.
  47. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2016; 11:642-52.
  48. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 347:f5680.
  49. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1555-65.
  50. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *JASN* 2005; 16:3027-37.
  51. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin

- II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329:828.
52. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1892-1903.
  53. Yildirim T, Arici M, Piskinpasas S, et al. Major barriers against renin-angiotensin-aldosterone system blocker use in chronic kidney disease stages 3-5 in clinical practice: a safety concern? *Ren Fail* 2012; 34:1095-99.
  54. Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, et al. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection Therapies. *Drugs* 2021; 81:1467-89.
  55. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo controlled trials. *Lancet* 2022; 400:1788-801.
  56. Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, Halimi J-M, Kreutz R, Mallamaci F, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and non diabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *J Hypertens* 2021; 39:1090-97.
  57. Pan Y, Cai W, Cheng Q, et al. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 1121-30.
  58. Tanya MS. Chronic Psychosocial Stress and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010; 12: 10-16.
  59. Spruill TM, Pickering TG, Schwartz JE, et al. The impact of perceived hypertension status on anxiety and the white coat effect. *Ann Behav Med.* 2007;34:1-9.
  60. Munakota M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertens Res.* 2018; 41: 553-69.
  61. Bonnet F, Irving K, Terra JL, et al. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2005;178: 339-44.
  62. Grossman E, Nodler M, Sharabi Y, et al. Antianxiety Treatment in Patients With Excessive Hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1174-77.
  63. Zhang Y, Zhang H, Zhang Y, et al. Effect of MBSR, DBT and CBT on the hypertension patients with depression/ anxiety: Protocol of a systematic review and Bayesian network meta-analysis *PLoS ONE* . 2023; 18: e0281469.

# La dispepsia: un caleidoscopio di percorsi e terapie, dal disturbo organico al disturbo funzionale

Marco Marcello Marcellini,<sup>1</sup> Andrea Tani,<sup>2</sup> Giorgio Ballardini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UO Medicina Interna, Ospedale Infermi di Rimini; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Ospedale di Ferrara;

<sup>3</sup>FADOI Emilia Romagna, Italia

## Introduzione

La dispepsia è un insieme di sintomi riferibili alla regione gastroduodenale del tratto gastrointestinale e include dolore o bruciore epigastrico, sazietà precoce o senso di pesantezza postprandiale, che può peggiorare dopo aver consumato cibo. Questo complesso di sintomi peggiora la qualità di vita dei pazienti affetti.

Circa l'80% degli individui con dispepsia non presenta una spiegazione organica per i sintomi riferiti e soffre perciò di dispepsia funzionale (FD),<sup>1</sup> disordine relativamente comune.

I fattori di rischio includono comorbidità psicologiche, pregressa gastroenterite acuta, sesso femminile, fumo, uso di farmaci antinfiammatori non steroidei e infezione da HP.<sup>2,3</sup>

La fisiopatologia non è del tutto nota e si ipotizza che una comunicazione alterata tra intestino e cervello, possa favorire disturbi della motilità, ipersensibilità viscerale e alterazioni nel microbiota gastrointestinale. Possiamo perciò inserire la FD nel gruppo dei disturbi dell'interazione tra cervello e intestino (DGBI).<sup>4,5</sup>

Anche l'assunzione di alcuni cibi e lo stress potrebbero rivestire un ruolo nella fisiopatologia della FD.

Questo disturbo rimane difficile da trattare, anche perché spesso si tratta di una condizione cronica con una storia naturale caratterizzata da sintomi fluttuanti. Nei pazienti con concomitante infezione da HP si adotta terapia eradicante. Se i sintomi scompaiono secondo i criteri di Roma IV, non

si fa diagnosi di FD. Altre terapie con evidenze di efficacia includono i PPI, gli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, i procinetici e i neuromodulatori centrali. Il ruolo delle terapie psicologiche è incerto.<sup>6-9</sup>

## Definizione

Negli anni la definizione di dispepsia è diventata sempre più precisa e puntale. Ad oggi racchiude solamente i sintomi cardine, che sono il dolore e il bruciore epigastrico, il senso di pienezza post-prandiale e la sazietà precoce, in accordo con i Criteri di Roma IV.<sup>9</sup>

I sintomi, per poter parlare di dispepsia funzionale (FD), non possono essere riferiti a un problema organico, sistemico o metabolico. Per quanto concerne la durata dei sintomi, i Criteri di Roma IV richiedono che essi siano stati presenti nei tre mesi precedenti la diagnosi e la loro insorgenza sia stata almeno sei mesi prima della diagnosi.<sup>9</sup>

Nella pratica clinica i quattro sintomi utilizzati nella diagnosi secondo i Criteri di Roma IV, tuttavia, non sempre identificano tutti i pazienti, tant'è che in Asia si valorizzano anche altri sintomi come borborigmi nell'addome superiore, nausea, vomito, eruttazioni.<sup>10</sup>

La dispepsia funzionale viene suddivisa in due sottotipi: sindrome da distress postprandiale (PDS) e sindrome da dolore epigastrico (EPS)<sup>9</sup> tenendo conto della diversa sintomatologia<sup>11</sup> e della predominanza di sintomi correlati ai pasti.<sup>12</sup>

## Epidemiologia e fattori di rischio

Sebbene la dispepsia funzionale sia un disordine comune con un carico socioeconomico elevato, non si conosce ancora completamente la sua prevalenza.

Secondo una recente metanalisi<sup>13</sup> che ha analizzato il periodo dal 1990 al 2022, in accordo con i criteri di Roma, negli adulti (over 18) la prevalenza globale della FD è di 8.4% (95% CI 7.4-9.5). Stratificando la prevalenza in base alle diverse edizioni dei criteri di Roma è emerso che essa fosse più alta utilizzando i criteri Roma I (11.9%; 95% CI 5.1-25.4) e più bassa con Roma IV (6.8%; 95% CI 5.8-7.9).

I Paesi in via di sviluppo mostrano una più alta prevalenza rispetto ai paesi sviluppati (9.1% *versus* 8.0%). Il paese con la prevalenza maggiore è l'Egitto (12.3%) e quello con la minore il Giappone (2.4%).<sup>14</sup>

Sebbene le associazioni siano poco rilevanti, i fattori di

Corrispondente: Giorgio Ballardini, Italia.

E-mail: giorgioballardini0@gmail.com

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(5):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

rischio identificati sono il sesso femminile, l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei, il fumo di sigaretta e l'infezione da HP, analogamente a quanto già accade nella sindrome dell'intestino irritabile.<sup>2,3</sup> Segnalati anche la giovane età e la stessa sindrome dell'intestino irritabile<sup>4,5</sup> altro disordine dell'interazione intestino-cervello.

L'associazione tra FD e status socioeconomico,<sup>15</sup> così come il ruolo dell'etnia, non è chiara e sarà argomento di studio da parte della Fondazione Roma.<sup>6</sup>

È invece riconosciuta una relazione con presenza di ansia e depressione.<sup>16</sup>

Anche alcuni polimorfismi genici, come GNB3 82C>T, SCL6A4 5HTTLPR e CCK-1R 779T>C, sono correlati alla dispepsia funzionale. Una metanalisi ha identificato l'associazione tra GNB3 82C>T e una aumentata possibilità di sviluppare il sottotipo della sindrome da dolore epigastrico.<sup>17</sup>

È infine emerso che nelle persone affette da FD è più ricorrente una storia anamnestica di abusi sessuali<sup>18</sup> e psicologici<sup>19</sup> e di gastroenteriti contratte fino a sei mesi prima.<sup>20-21</sup>

## Clinica

I quattro sintomi cardine della FD, in accordo con la quarta edizione dei Criteri di Roma IV, sono: dolore o bruciore epigastrico, senso di sazietà precoce o di pesantezza postprandiale. Questi sintomi devono essere insorti almeno sei mesi prima della diagnosi e devono persistere da almeno tre mesi prima della diagnosi (Tabella 1).

Possono essere presenti anche eruttazione, nausea e gonfiore addominale superiore.<sup>9</sup>

La perdita di peso è frequentemente riportata nei pazienti affetti da FD.<sup>22,23</sup>

I criteri di Roma IV identificano un'entità a parte, ossia la *dispepsia associata a H. pylori*, nei pazienti con infezione. Possiamo quindi parlare di dispepsia funzionale solo se la sintomatologia persiste dopo eradicazione del patogeno.<sup>24</sup>

Dal punto di vista diagnostico vi sono evidenze sempre più concrete che il rappresentare i sintomi riferiti dal paziente mediante pittogrammi possa agevolare la comprensione dei sintomi da parte del paziente stesso e possa essere d'aiuto nell'iter diagnostico.<sup>25</sup>

Coesistono con la FD il reflusso gastroesofageo, l'IBS, l'emicrania, la fibromialgia, la vescica iperattiva e la sindrome da stanchezza cronica.<sup>5,26,27</sup>

In questo contesto è fondamentale rilevare una serie di sintomi d'allarme, definiti red flags, che possono indirizzare verso il sospetto di malattia oncologica (Tabella 2).

## Terapia

La complessità clinica della presentazione della malattia dispeptica rende più che mai difficile un universale approccio terapeutico.

Sicuramente il primo step può essere identificato nel cambiamento dello stile di vita inteso come aumento dell'esercizio fisico, come suggerito da una recente trial randomizzato controllato.<sup>28</sup>

Il ruolo della dieta appare invece più controverso. Se da una parte sicuramente il consumo di alimenti ipercalorici o ricchi in grassi può incentivare la sintomatologia dispeptica, dall'altra una dieta priva o a basso quantitativo di grassi non sembra essere risolutiva in termini di miglioramento della sintomatologia dispeptica.<sup>29-32</sup>

Una dieta povera di FODMAP (oligosaccaridi fermentabili, disaccaridi, monosaccaridi e polioli), già sperimentata con discreti risultati nella malattia da intestino irritabile, al momento non sembrerebbe avere ruolo migliorativo nella sintomatologia dispeptica.<sup>33,34</sup>

La terapia eradicante l'infezione dell'HP sembra giochi, invece, un ruolo determinante nel miglioramento della malattia dispeptica. Diversi studi hanno confermato questa tesi con forza e appare centrale nell'approccio alla patologia dispeptica la ricerca dell'infezione da HP tramite antigenemia fecale o mediante saggio biotico per poi intraprendere la terapia antibiotica eradicante.<sup>35-36</sup>

Altra possibilità terapeutica è l'utilizzo di PPI. Il trattamento per almeno 4-8 settimane, riduce in maniera significativa la sintomatologia dispeptica.<sup>6,37,38</sup>

Il ruolo dei procinetici appare invece più controverso. Sebbene in parte possono migliorare lo svuotamento gastrico e favorire la propulsione intestinale, non tutti i pazienti riferiscono un miglioramento sintomatologico.<sup>39</sup>

**Tabella 1.** Criteri diagnostici di Roma IV.

**Almeno uno dei seguenti sintomi, da almeno 3 mesi e con insorgenza da almeno 6 mesi\***

Dolore epigastrico

Bruciore epigastrico

Senso di sazietà precoce

Senso di pesantezza postprandiale

\*Senza alcuna evidenza di malattia organica, sistemica o metabolica che possa spiegare questi sintomi.

**Tabella 2.** Sintomi allarmanti secondo il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

**Sintomi allarmanti del tratto gastrointestinale superiore e segni che sono criteri di riferimento per sospetto cancro gastro-esofageo secondo il NICE**

Disfagia

Ematemesi

Età  $\geq 55$  anni con perdita di peso

Vomito

**Tabella 3.** Riassunto sulle evidenze degli approcci terapeutici. *Adattata da Moayyedi et al.*<sup>42</sup>

Trattamento	Efficacia	Qualità dei dati
Eradicazione <i>Helicobacter pylori</i>	Efficace	Alta
PPI	Efficace	Moderata
Antagonisti recettore 2 dell'istamina	Possibile	Bassa
Procinetici	Possibile	Molto bassa
Antagonisti 5-HT1A	Possibile	Bassa
Antidepressivi triciclici	Efficace	Moderata
SSRI	Non efficace	Moderata
Mirtazapina	Possibile	Moderata
Terapie psicocomportamentali	Possibile	Molto bassa

PPI, inibitori pompa protonica; SSRI, inibitori della ricaptazione serotoninergica.

Questo probabilmente perché oltre al meccanismo propulsivo, in alcuni pazienti gioca un ruolo importante nella malattia dispeptica anche una ipersensibilità viscerale. In questi pazienti l'utilizzo di antidepressivi triciclici può dare risultati più soddisfacenti.<sup>40</sup>

Al contrario SSRI (inibitori della ricaptazione serotoninergica) e SNRI (inibitori della ricaptazione serotoninergica e noradrenergica) non hanno mostrato evidenze significative. Sono state inoltre sperimentate terapie psico-comportamentali quali la terapia metacognitiva e l'ipnoterapia con risultati discreti durante il periodo di cura ma con tendenza alla ripresa sintomatologica a distanza di tempo<sup>41</sup> (Tabella 3).<sup>42</sup>

## Conclusioni

La formazione culturale dell'internista è prevalentemente organicistica e basata su parametri misurabili. Il suo compito, di fronte a un paziente con una sintomatologia compatibile con la dispepsia funzionale, è in prima istanza quello di fare quanto possibile per escludere una patologia organica e individuare condizioni, come l'infezione da HP, trattabili con beneficio.

E' altresì importante non banalizzare questo disturbo, in grado di peggiorare significativamente la qualità di vita dei pazienti, dei quali è doveroso farsi carico.

## Bibliografia

1. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:830-7, 7.e1-2.
2. Ford AC, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-57.
3. Moayyedi P, Forman D, Brauholtz D, et al. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds help Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1448-55.
4. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:252-62.
5. Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:401-9.
6. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia.
7. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD009431.
8. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 385-92.
9. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92.
10. Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:626-41.
11. Clauwaert N, Jones MP, Holvoet L, et al. Associations between gastric sensorimotor function, depression, somatization, and symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders: are all symptoms equal? *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1088-e565.
12. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut* 2008; 57: 1495-503.
13. Lee K, Kwon C, et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Nature*. 2024.
14. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114.
15. Bytzer P, Howell S, Leemon M, et al. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults. *Gut* 2001;49:66-72.
16. Aro P, Talley NJ, Johansson S-E, et al. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology* 2015;148:928-37.
17. Du L, Kim JJ, Chen B, et al. Gene polymorphisms and susceptibility to functional dyspepsia: a systematic

- review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2019;2019:3420548.
18. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, et al. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology* 1994;107:1040-9.
  19. Oshima T, Fukui H, Watari J, et al. Childhood abuse history is associated with the development of dyspepsia: a population-based survey in Japan. *J Gastroenterol* 2015;50:744-50.
  20. Ford AC, Thabane M, Collins SM, et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia 8 years after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery: a cohort study. *Gastroenterology* 2010;138:1727-36.
  21. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:177-88.
  22. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-52.
  23. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-35.
  24. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
  25. Tack J, Carbone F, Holvoet L, et al. The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:523-30.
  26. Chelimsky G, Heller E, Buffington CA, Rackley R, Zhang D, Chelimsky T. Co-morbidities of interstitial cystitis. *Front Neurosci* 2012;6:114.
  27. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Bazzoli F, Ford AC. Prevalence of dyspepsia in individuals with gastroesophageal reflux-type symptoms in the community: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:39-48.
  28. Rane SV, Asgaonkar B, Rathi P, et al. Effect of moderate aerobic exercises on symptoms of functional dyspepsia. *Indian J Gastroenterol* 2021;40:189-97.
  29. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17081.
  30. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ, et al. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:317-22.
  31. Schnabel L, Buscail C, Sabate J-M, et al. Association between Ultra-Processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1217-28.
  32. Björnsson E, Sjöberg J, Ringström G, et al. Effects of duodenal lipids on gastric sensitivity and relaxation in patients with ulcer-like and dysmotility-like dyspepsia. *Digestion* 2003;67:209-17.
  33. Staudacher HM, Nevin AN, Duff C, et al. Epigastric symptom response to low FODMAP dietary advice compared with standard dietetic advice in individuals with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14148.
  34. Goyal O, Nohria S, Batta S, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet versus traditional dietary advice for functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:301-9.
  35. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53:8-21.
  36. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002096.
  37. Jagdish BR, Kilgore WR. The relationship between functional dyspepsia, PPI therapy, and the gastric microbiome. *Kans J Med* 2021;14:136-40.
  38. Paroni Sterbini F, Palladini A, Masucci L, et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients. *Appl Environ Microbiol* 2016;82:6633-44.
  39. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD009431.
  40. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66:411-20.
  41. Batebi S, Masjedi Arani A, Jafari M, et al. A randomized clinical trial of metacognitive therapy and nortriptyline for anxiety, depression, and difficulties in emotion regulation of patients with functional dyspepsia. *Res Psychother* 2020;23:448.
  42. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 988-1013.



## Il paziente diabetico con ansia e depressione: riflessi sull'aderenza terapeutica

Tiziana Marcella Attardo

SC Medicina, Ospedale L. Confalonieri, ASST Sette Laghi, Varese, Italia

### Diabete mellito e depressione

Il disturbo depressivo maggiore (MDD) e il diabete mellito (DM) sono entrambe condizioni altamente prevalenti, malattie che colpiscono un numero crescente di persone in tutto il mondo tanto che si prevede che entro il 2030 siano tra le cinque principali cause di malattie croniche.<sup>1</sup>

Infatti 537 milioni di individui sono risultati affetti da diabete mellito nel 2021 e se ne prevede un continuo aumento tanto che si stima che entro il 2045 possano diventare 783 milioni.<sup>2,3</sup> Dall'altro il disturbo depressivo maggiore colpisce oltre 350 milioni di persone in tutto il mondo, con una prevalenza che varia dal 2 al 15% della popolazione mondiale.<sup>1</sup>

Il diabete mellito e la depressione, inoltre, hanno un impatto significativo negativo sugli outcomes di mortalità e di disabilità. In assenza di terapia, la depressione, infatti, tende ad assumere un decorso cronico, ad essere ricorrente e, nel tempo, ad associarsi ad un aumento della disabilità.

Una delle principali sfide nella presa in carico del paziente cronico è la comorbidità, ovvero una condizione clinica in cui due o più malattie si manifestano contemporaneamente nella stessa persona.

Diversi studi hanno indagato l'associazione tra diabete mellito e la sindrome depressiva.<sup>4-8</sup>

Si conta che circa il 10-30% delle persone affette da diabete di tipo 1 (5-10% di tutti i casi di diabete) o di tipo 2 sia affetto anche da depressione.<sup>9</sup> La depressione è presente in circa un adulto su cinque con diabete di tipo 2.<sup>10-12</sup>

Un'anamnesi di depressione, una depressione in atto e

l'uso di farmaci antidepressivi sono fattori di rischio per lo sviluppo di diabete di tipo 2, soprattutto se l'individuo presenta altri fattori di rischio, come l'obesità e storia familiare di diabete di tipo 2.<sup>13-15</sup> Indipendentemente dal tipo di diabete, le donne hanno tassi di depressione significativamente più alti rispetto agli uomini.<sup>16</sup>

Secondo i dati del Center of Disease Control and Prevention, le persone affette da diabete mellito hanno un rischio di 2-3 volte superiore a chi non ha il diabete di essere affette da depressione; di converso, però, solo il 25-50% di questi pazienti riceve una diagnosi ed un trattamento della malattia depressiva.<sup>17</sup>

Un recentissimo studio condotto in Arabia Saudita ha evidenziato una prevalenza della depressione tra i pazienti diabetici del 48,2%, per lo più di gravità lieve (31,4%) o moderata (12,7%).<sup>18</sup>

Nello studio i pazienti di sesso femminile, quelli con storia di problemi sociali e relazionali con la famiglia, i parenti o gli amici, coloro che riferivano di non aver rispettato la dieta, quelli non conformi all'attività fisica consigliata di circa 150 minuti/settimana o più, i pazienti con complicanze microangiopatiche, come la nefropatia o la neuropatia, avevano maggiori probabilità di soffrire di depressione rispetto alle loro controparti.

Una survey che ha coinvolto 60 paesi, per un totale di 245.404 partecipanti, condotta in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>1</sup> con lo scopo di valutare il danno in termini di salute e di qualità di vita nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, ha mostrato come l'associazione della depressione con le altre malattie croniche avesse esiti peggiori sulla salute rispetto alla sola depressione, a qualsiasi malattia cronica da sola e a qualsiasi combinazione di malattie croniche senza depressione. Inoltre, tra tutte le malattie associate al disturbo depressivo maggiore, quali l'artrite, l'asma e la coronaropatia, il diabete mellito era la patologia che si associava ad un peggior esito di salute. Questi risultati hanno bene evidenziato la necessità di affrontare la depressione come priorità di sanità pubblica per ridurre il peggioramento degli outcomes, la disabilità e, in generale, per migliorare la salute delle popolazioni.<sup>1</sup>

La comorbidità di depressione e DM è ben stabilita. Le principali modifiche patologiche condivise dalla depressione e dal diabete mellito sono rappresentate dai livelli elevati di infiammazione e di glucosio, dall'insulinoreistenza, dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)<sup>19</sup> (Figura 1) e dalle alterazioni del ritmo circadiano.<sup>20</sup>

La coesistenza di depressione e diabete mellito è comune e ciascuna patologia ha un impatto negativo sull'esito dell'altra. La direzione della causalità non è certa poiché

Corrispondente: Tiziana Marcella Attardo, Italia.  
E-mail: tizianamarcella.attardo@asst-settelaghi.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(5):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

negli studi longitudinali ciascun disturbo sembra agire sia come fattore di rischio che come conseguenza per lo sviluppo dell'altro. Esistono ampie prove che l'associazione tra diabete di tipo 2 e depressione sia bidirezionale; questa associazione bidirezionale è mediata sia da fattori di rischio ambientali che genetici.

La depressione associata al diabete mellito è uno dei maggiori ostacoli nel management della malattia diabetica.<sup>18</sup>

È indubbio, infatti, che il coesistere della depressione con il diabete mellito si associ ad una ridotta aderenza alla terapia farmacologica e alla autogestione della cura, con conseguente peggiore controllo glicemico, maggiore consumo di risorse in ambito di assistenza sanitaria, aumento dei costi ed elevato rischio di complicanze, nonché di mortalità, nei pazienti con diabete mellito affetti anche da depressione. La depressione aumenta anche il rischio di complicanze macrovascolari (per esempio, malattia coronarica, arteriopatia periferica, ictus) e di mortalità nelle persone con diabete.<sup>21</sup> Diversi meccanismi comportamentali (ad esempio, mancata aderenza al trattamento, inattività fisica e cattiva alimentazione) e meccanismi biologici (ad esempio, deregolamentazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema nervoso simpatico, patologia vascolare e obesità centrale) spiegano il legame tra depressione e rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici.

Inoltre, le persone con diabete di tipo 2 che soffrono anche di depressione hanno un maggior rischio di sviluppare complicanze microvascolari (ad esempio, retinopatia, neuropatia, nefropatia).

Diversi studi hanno dimostrato la fattibilità dell'implementazione di protocolli di screening dei sintomi depressivi da parte del team di cura del diabete al fine di individuare precocemente la malattia depressiva e trattarla. In tal senso sono state pubblicate guide pratiche per la loro implementazione.<sup>22-25</sup> e l'American Diabetes Association (ADA), nelle linee guida per la cura del diabete, suggerisce l'abituale screening per la depressione.<sup>26</sup> (Tabella 1 e 2).

Le evidenze scientifiche evidenziano come il miglioramento dei sintomi depressivi comporti benefici sui valori di emoglobina glicosilata quando la depressione viene trattata,<sup>27-29</sup> sia attraverso il trattamento farmacologico, sia con terapia di gruppo, psicoterapia e terapie comportamentali.<sup>30-34</sup>

Gli interventi psicologici mirati sul controllo dei sintomi depressivi hanno dimostrato efficacia anche quando vengono forniti tramite tecnologie digitali.<sup>35</sup>

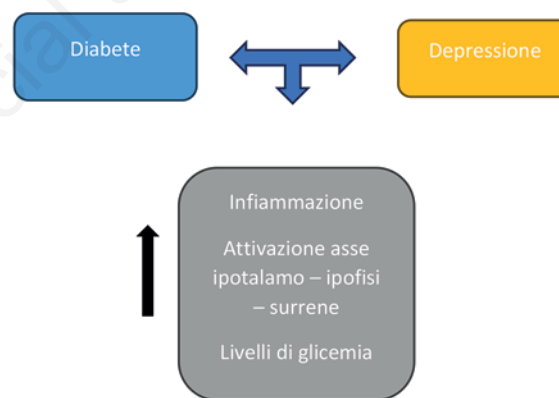
## Disturbo d'ansia e diabete mellito

Sintomi di ansia e disturbi correlati (ad esempio, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo di dismorfismo corporeo, disturbo ossessivo - compulsivo, fobie specifiche, e disturbo da stress post-traumatico) sono comuni nelle persone con diabete.<sup>36-37</sup>

Si stima che la prevalenza del disturbo d'ansia generalizzato sia del 19,5% nelle persone con il tipo 1 o di tipo 2. Una preoccupazione comune specifica per il diabete è la paura legata all'ipoglicemia<sup>38-41</sup> che può spiegare la riduzione della messa in atto efficace di comportamenti associati ad abbassare la glicemia, come aumentare le unità di insulina o la frequenza dell'automonitoraggio. Fattori che correlano alla maggiore paura dell'ipoglicemia in persone con diabete e dei loro familiari includono una storia di ipoglicemie notturne, presenza di altre preoccupazioni come quelle relative al sonno.

L'ansia correlata al diabete può includere il mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici,<sup>36</sup> e la preoccupazione dell'insorgenza di complicanze.<sup>42</sup>

Persone con diabete che presentano comportamenti di eccessiva autogestione ben oltre ciò che è consigliato o necessario per ottenere un adeguato compenso glicemico, possono presentare sintomi di disturbo ossessivo-compulsivo.<sup>43</sup>



**Figura 1.** Relazioni tra diabete e depressione. Tradotta e modificata da<sup>19</sup>

**Tabella 1.** Situazioni che giustificano l'invio di una persona con diabete a un professionista della salute comportamentale qualificato per valutazione ed eventuale trattamento. Tradotta e modificata da<sup>26</sup>

Uno screening positivo, con uno strumento di screening validato, per sintomi depressivi, *diabetes distress*, ansia, paura dell'ipoglicemia, idee suicidarie o decadimento cognitivo

La presenza di sintomi o sospetti di un disordine del comportamento alimentare disordinato, di un disturbo alimentare o di modelli alimentari alterati

Identificata omissione intenzionale di insulina o farmaci orali per ottenere perdita di peso

Sospetto di una grave malattia mentale

Nei giovani e nelle famiglie con difficoltà comportamentali nell'autocura, ripetuti ricoveri per chetoacidosi diabetica, mancato raggiungimento degli obiettivi o delle tappe fondamentali dello sviluppo o disagio significativo

Scarso coinvolgimento nei comportamenti di autogestione del diabete, inclusa la diminuzione o la ridotta capacità di eseguire comportamenti di autogestione del diabete

Prima di sottoporsi a un intervento di chirurgia bariatrica o metabolica e dopo l'intervento chirurgico, se la valutazione rivela una continua necessità di supporto per l'adattamento

L'ansia generalizzata è un predittore di ansia correlata all'iniezione ed è associato alla paura dell'ipoglicemia.<sup>44</sup> L'assistenza psicologica e comportamentale può essere utile per affrontare i sintomi dell'ansia nelle persone con diabete.

## Diabetes distress e diabete mellito

Le persone con diabete spesso sperimentano una condizione di alterazione della salute mentale.<sup>1</sup> Il *diabetes distress* colpisce quasi un terzo degli adulti affetti da diabete di tipo 2,<sup>45</sup> variando dal 18-45%, con un'incidenza del 38-48% oltre 18 mesi nelle persone con diabete di tipo 2.<sup>26</sup> Tassi simili di prevalenza sono stati identificati tra gli adolescenti con diabete di tipo 1 e nei genitori dei bambini e dei ragazzi con diabete di tipo 1.<sup>26</sup>

Il *diabetes distress* è diverso dalla depressione, poiché deriva dal carico emotivo (ad esempio, preoccupazione, frustrazione, rabbia, burnout) legato alla gestione del diabete.<sup>10,46</sup> Infatti, sebbene condivida alcune manifestazioni con la depressione, il disagio dovuto al diabete si riferisce a reazioni psicologiche negative correlate a carichi emotivi e preoccupazioni specifiche legati all'esperienza di un individuo nel dover gestire una condizione cronica grave, complicata ed impegnativa come il diabete.<sup>10</sup> La costante esigenza di autogestione nella malattia diabetica (dosaggio dei farmaci, frequenza e titolazione e monitoraggio del glucosio, dell'assunzione di cibo, dei modelli alimentari e attività fisica) e il potenziale o l'effettiva progressione della malattia sono direttamente associati alle segnalazioni di *diabetes distress*.<sup>10</sup> Livelli elevati di *diabetes distress* hanno un impatto significativo sui comportamenti di assunzione dei farmaci e sono collegati a livelli più elevati di emoglobina glicosilata, minore autoefficacia e meno ottimale comportamento alimentare ed aderenza all'esercizio fisico.<sup>10</sup> Il *diabetes distress* (disagio legato al diabete) si associa ad aumentato rischio di mortalità del paziente e ad

un peggiore management della malattia diabetica, a maggiori complicanze legate al diabete; esso peggiora, globalmente, la qualità di vita.<sup>1</sup>

Questo disturbo si associa a sintomi di ansia, depressione e peggiorata qualità di vita.<sup>10</sup> La depressione e il *diabetes distress* talora possono sovrapporsi; circa il 4,5% degli adulti con diabete risultano affetti da entrambi i disturbi.<sup>47</sup> Inoltre, la depressione o la sintomatologia depressiva esacerba il *diabetes distress*, poiché entrambe le condizioni influiscono negativamente sul controllo glicemico.<sup>47</sup>

Lo screening del *diabetes distress* dovrebbe essere eseguito routinariamente utilizzando strumenti specifici per il diabete come quelli disponibili nel sito web dell'ADA ([professional.diabetes.org/sites/default/files/media/ada\\_mental\\_health\\_toolkit\\_questionari.pdf](https://professional.diabetes.org/sites/default/files/media/ada_mental_health_toolkit_questionari.pdf))<sup>26</sup>. Occorre certamente selezionare gli strumenti più adatti e convalidati per le persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2 nelle diverse fasi della vita e una volta identificato il disturbo, questo dovrebbe essere riconosciuto e affrontato. Se indicato, la persona dovrebbe essere indirizzata ad un proseguo. Ciò può includere un'educazione specifica sul diabete per affrontare le aree del diabete che riguardano la cura di sé che causa angoscia e che impatta sulla gestione clinica e/o comportamentale; inoltre può prevedere un intervento di tipo comportamentale da parte di un qualificato professionista sanitario, idealmente uno con esperienza nel diabete, o da un altro esperto. Diversi interventi e strategie di tipo comportamentale hanno benefici dimostrati per questo disturbo e anche sul controllo glicemico, tra cui le terapie psicologiche, come quelle cognitivo-comportamentali e come il colloquio motivazionale.<sup>10</sup>

Gli interventi psicologici e farmacologici si sono dimostrati efficaci nel migliorare i sintomi; tuttavia, quei programmi di assistenza collaborativa in team in grado di gestire simultaneamente entrambi i disturbi sembrano essere più efficaci nel migliorare gli outcomes correlati al diabete.<sup>48-49</sup>

**Tabella 2.** Sintesi delle raccomandazioni proposta dall'ADA negli standard di cura del diabete 2024 in merito ai disturbi della salute mentale nei pazienti con diabete mellito. *Tradotta e modificata da*<sup>26</sup>

### Diabetes distress

Effettuare lo screening delle persone con diabete, dei *caregiver* e dei familiari per il *diabetes distress* almeno una volta all'anno e prendere in considerazione un monitoraggio più frequente quando gli obiettivi terapeutici non vengono raggiunti, in periodi di transizione e/o in presenza di complicanze del diabete. Il team di cura per il diabete deve prendere in considerazione l'invio a un professionista della salute comportamentale qualificato, idealmente uno con esperienza nel diabete, per ulteriori valutazioni e trattamenti, se indicato.

*Raccomandazione di grado B.*

### Ansia

Considerare l'idea di sottoporre a screening le persone con diabete per sintomi di ansia, paura di ipoglicemia o preoccupazioni legate al diabete. Il team di cura per il diabete deve prendere in considerazione l'invio a un professionista della salute comportamentale qualificato, per ulteriori valutazioni e trattamenti se i sintomi di ansia indicano interferenze con comportamenti di autogestione del diabete o con la qualità della vita.

*Raccomandazione di grado B.*

### Depressione

Condurre uno screening almeno annuale dei sintomi depressivi in tutte le persone con diabete e più frequentemente tra quelli con una storia di depressione autodichiarata. Utilizzare in modo appropriato all'età, un convalidato screening della depressione, che, necessita, poi una specialistica valutazione per le persone positive allo screening.

*Raccomandazione di grado B.*

In presenza di complicanze del diabete o quando ci sono significativi cambiamenti nello stato di malattia, prendere in considerazione la valutazione dello screening per la depressione.

*Raccomandazione di grado B.*

Fare riferimento ad operatori sanitari qualificati o altri formati operatori sanitari con esperienza nell'uso di trattamenti per la depressione che collaborano con il team di cura per il diabete.

## Conclusioni

Nelle persone con diabete di tipo 2, la depressione, il *diabetes distress* e l'ansia sono entrambi associati ad un aumento del rischio di mortalità, assenteismo dal lavoro, cattiva gestione della malattia ed outcomes peggiori. Pertanto, in questi pazienti ad alto rischio è indicato uno screening di routine per i sintomi depressivi, comprese le persone con diabete gestazionale e con diabete postpartum.

Diversi studi recenti supportano che la combinazione di aspetti educativi, comportamentali e di approcci di intervento psicologico in grado di migliorare il *diabetes distress*, la depressione e l'ansia sono anche capaci di incidere positivamente sui valori di emoglobina glicosilata e quindi sul compenso glicemico.<sup>50-51</sup> I sistemi sanitari, come la Veterans Administration, la Kaiser Permanente e altri, istituiscono uno screening regolare per la depressione nelle cure primarie.<sup>52</sup> Tuttavia, nei sistemi privi di screening universale, queste condizioni di salute mentale spesso non vengono riconosciute o non vengono trattate adeguatamente nelle persone con diabete. La Diabetes Association<sup>26</sup> e la US Preventive Services Task Force<sup>53</sup> raccomandano valutazioni di routine per queste condizioni negli adulti affetti da diabete mellito al fine di permettere una migliore gestione della malattia e prevenire le complicanze della stessa, potenzialmente letali.

Gli studi futuri dovrebbero concentrarsi su (a) lo sviluppo di interventi innovativi che possano aiutare a prevenire la depressione, il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari e (b) studi prospettici a lungo termine che distichino i meccanismi che collegano la depressione con rischi cardiovascolari sfavorevoli nei pazienti con diabete mellito.<sup>9</sup>

Le Tabelle 1 e 2 propongono un riepilogo, consigliato dall'ADA, delle situazioni in cui occorre sottoporre il paziente ad uno screening specifico per valutare la presenza di patologie dello stato mentale, come l'ansia, la depressione e il *distress diabetes*, e valutare l'invio del paziente, risultato positivo allo screening, a professionisti sanitari esperti di terapia comportamentale per una loro valutazione specialistica ed un eventuale trattamento specifico.

## Messaggi chiave

- I problemi di salute mentale non trattati possono peggiorare il diabete mellito.
- I problemi nel management del diabete possono peggiorare i problemi di salute mentale.
- Fortunatamente, se migliora il diabete, anche i disturbi mentali migliorano, e viceversa.
- Fondamentale è eseguire nei pazienti con diabete mellito uno screening regolare per la depressione e per i disturbi della salute mentale con invio dei casi accertati agli specialisti.
- Ideale è una collaborazione tra l'équipe per la cura del diabete e quella psicologica/psichiatrica per quanto riguarda la gestione del diabete, incluse le modifiche dello stile di vita.
- Particolare attenzione dovrebbe essere prestata ai gruppi di pazienti ad alto rischio, tra cui le donne e i pazienti con complicanze del diabete.

## Bibliografia

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):851-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9. PMID: 17826170.
2. Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, Inês Schmidt M, Sesti G, Vanessa Fiorentino T, Abdul-Ghani M, Jagannathan R, Kumar Thyparambil Aravindakshan P, Gabriel R, Mohan V, Buysschaert M, Bennakhi A, Pascal Kengne A, Dorcely B, Nilsson PM, Tuomi T, Battelino T, Hussain A, Ceriello A, Tuomilehto J. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Mar;209:111589. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111589. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38458916.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Oct;204:110945. PMID: 34879977.
4. Mikaliūkštienė A, Žagminas K, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Šalyga J, Jankauskienė K, et al. Prevalence and determinants of anxiety and depression symptoms in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit* 2014; 20:182-90.
5. Sun N, Lou P, Shang Y, Zhang P, Wang J, Chang G, et al. Prevalence and determinants of depressive and anxiety symptoms in adults with type 2 diabetes in China: A cross-sectional study. *BMJ Open* 2016; 6: e012540.
6. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Peralta Jimenez Y, Jiménez MA, Vázquez S, Bermúdez-Ocaña D, et al. Prevalence of anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes in the Mexican population. *PLoS One* 2012; 7:e36887.
7. Datta D. Prevalence and determinants of depression in type 2 diabetes patients: Problem in generalization. *Indian J Med Res* 2011; 133:555-6.
8. Bensbaa S, Agerd L, Boujraf S, Araab C, Aalouane R, Rammouz I, et al. Clinical assessment of depression and type 2 diabetes in Morocco: Economical and social components. *J Neurosci Rural Pract* 2014; 5:250-3.
9. Adriaanse, M., Pouwer, F. (2016). Diabetes, Depression, and Cardiovascular Risk. In: Alvarenga, M., Byrne, D. (eds) *Handbook of Psychocardiology*. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-287-206-7\\_43](https://doi.org/10.1007/978-981-287-206-7_43).
10. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Areal P, Glasgow R, Masharani U. A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(9):1096-1101. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02533.x.
11. Albertorio-Diaz JR, Eberhardt MS, Oquendo M, et al. Depressive states among adults with diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination

- Survey, 2007-2012. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;127:80-8. doi: 10.1016/j.diabres.2017.02.031.
12. American Diabetes Association. Depression. 2013. Available at: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/mental-health/depression.html>. Accessed 22 May 2018.)
  13. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11: 605-612 468.
  14. de Groot M, Crick KA, Long M, Saha C, Shubrook JH. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:2174-2181 469.
  15. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420-426).
  16. Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, McGill JB, Carney RM. Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med* 2003;65:376-383.
  17. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes and Mental Health. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/managing/mental-health.html>, <https://www.cdc.gov/diabetes/living-with/mental-health.html>. Ultima consultazione online in data 15/06/2024.
  18. Khiero, Malak A. K.; Alshahrani, Ali A. S.; Jabali, Shahad H. Y.; Alyahya, Yasser A. M.; Alamri, Moneer M.. Prevalence of depression among diabetic patients attending the Armed Forces Hospital, Southern Region, Saudi Arabia: A prospective cross-sectional study. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 13(1):p 323-329, January 2024. | DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1174\_23.
  19. Réus GZ, Dos Santos MAB, Strassi AP, Abelaira HM, Ceretta LB, Quevedo J. Pathophysiological mechanisms involved in the relationship between diabetes and major depressive disorder. *Life Sci.* 2017 Aug 15;183:78-82. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.025. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28676432.
  20. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: The search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:461-71.
  21. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med.* 2000 Nov 27;160(21):3278-85. doi: 10.1001/archinte.160.21.3278. PMID: 11088090.
  22. T1D Exchange. Depression screening change package. Accessed 14 October 2023. Available from <https://t1dexchange.org/depression-screening-change-package/>
  23. Mulvaney SA, Mara CA, Kichler JC, et al. A retrospective multisite examination of depression screening practices, scores, and correlates in pediatric diabetes care. *Transl Behav Med* 2021; 11:122-131 409.
  24. Monaghan M, Mara CA, Kichler JC, et al. Multisite examination of depression screening scores and correlates among adolescents and young adults with type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2021;45:411-416.
  25. Watson SE, Spurling SE, Fieldhouse AM, Montgomery VL, Wintergerst KA. Depression and anxiety screening in adolescents with diabetes. *Clin Pediatr (Phila)* 2020; 59:445-449.
  26. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement\_1): S77-S110. <https://doi.org/10.2337/dc24-S005>
  27. Ali MK, Chwastiak L, Poongothai S, et al. Effect of a collaborative care model on depressive symptoms and glycated hemoglobin, blood pressure, and serum cholesterol among patients with depression and diabetes in India: the INDEPENDENT randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:651-66.
  28. Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1042-1049.
  29. Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e004706.
  30. Diaz Bustamante L, Ghattas KN, Ilyas S, AlRefai R, Maharjan R, Khan S. Does treatment for depression with collaborative care improve the glycemic levels in diabetic patients with depression? A systematic review. *Cureus* 2020; 12:e10551.
  31. Li Y, Storch EA, Ferguson S, Li L, Buys N, Sun J. The efficacy of cognitive behavioral therapybased intervention on patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 189:109965.
  32. Vlachou E, Ntikoudi A, Owens DA, Nikolakopoulou M, Chalimourdas T, Cauli O. Effectiveness of cognitive behavioral therapybased interventions on psychological symptoms in adults with type 2 diabetes mellitus: an update review of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 2022;36:108185.
  33. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, Roberts R, Nouwen A, Sartorius N. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2021; 11:e01981.
  34. Lu X, Yang D, Liang J, et al. Effectiveness of intervention program on the change of glycaemic control in diabetes with depression patients: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Prim Care Diabetes* 2021;15:428-434.
  35. Varela-Moreno E, Carreira Soler M, Guzman-Parra J, Jodar-S anchez F, MayoralCleries F, Anarte-Ortiz MT. Effectiveness of eHealth-based psychological interventions for depression treatment in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Front Psychol* 2021;12:746217.
  36. Smith KJ, Beland M, Clyde M, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2013;74:89-99.
  37. Li C, Barker L, Ford ES, Zhang X, Strine TW, Mokdad AH. Diabetes and anxiety in US adults: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabet Med* 2008;25:878- 881 457.
  38. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, et al. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:801-80.
  39. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes:

- implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 2007;68:10-15 459.
40. Alazmi A, Bashiru MB, Viktor S, Erjavec M. Psychological variables and lifestyle in children with type1 diabetes and their parents: a systematic review. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 30 May 2023 (Epub ahead of print). DOI: 10.1177/13591045231177115.
  41. Zambanini A, Newson RB, Maisey M, Feher MD. Injection related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46: 239-246.
  42. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2126-2140.
  43. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
  44. Mitsonis C, Dimopoulos N, Psarra V. P01- 138 Clinical implications of anxiety in diabetes: a critical review of the evidence base. *Eur Psychiatry* 2009;24:S526.
  45. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(11):1508-20. doi: 10.1111/dme.13448.
  46. Roy M, Sengupta N, Sahana PK, et al. Type 2 diabetes and influence of diabetes-specific distress on depression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:194-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.006.
  47. Snoek J, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:450-60. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00135-7.
  48. Oladeji BD, Gureje O. The comorbidity between depression and diabetes. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Sep;15(9):390. doi: 10.1007/s11920-013-0390-3. PMID: 23933977).
  49. Owens-Gary MD, Zhang X, Jawanda S, Bullard KM, Allweiss P, Smith BD.. The importance of addressing depression and diabetes distress in adults with type 2 diabetes. *J Gen Intern Med*. 2019;34(2):320-324. doi: 10.1007/s11606-018-4705-2.
  50. Yap JM, Tantonio N, Wu VX, Klainin-Yobas P. Effectiveness of technology-based psychosocial interventions on diabetes distress and healthrelevant outcomes among type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 26 November 2021 (Epub ahead of print). DOI: 10.1177/1357633x211058329 438.
  51. Bisno DI, Reid MW, Fogel JL, Pyatak EA, Majidi S, Raymond JK. Virtual group appointments reduce distress and improve care management in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2022;16: 1419-1427.
  52. [https://www.iss.it/documents/20126/0/Consensus\\_1\\_2022\\_IT.pdf](https://www.iss.it/documents/20126/0/Consensus_1_2022_IT.pdf). Ultima consultazione online in data 15/06/2024.
  53. <https://uspreventiveservicestaskforce.org/> Ultima consultazione online in data 15/06/2024.

## Sintomi ansioso-depressivi e carenza di vitamina D: quali conseguenze?

Giacomo Mantovani, Michele Meschi

UOC Medicina Interna, Azienda USL Parma, Ospedale di Fidenza, Italia

### Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità utilizza come misura di gravità di una malattia il DALY (*Disability-Adjusted Life Year*), che esprime il numero di anni che essa fa perdere per morte prematura o disabilità. In base a questo viene definito un *Global Burden of Disease* (GBD) che indica dal punto di vista epidemiologico e demografico il peso di una malattia. I disturbi dell'umore sono ai primi posti di questa classifica.

Si stima che il 5% degli adulti soffra di depressione. [1,2] con due picchi di età che sono l'adolescenza e i 40 anni circa. Se consideriamo gli anziani istituzionalizzati, si arriva al 6,5-9% [3,4]. Secondo il DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) devono essere presenti per almeno due settimane cinque o più sintomi, tra cui obbligatoriamente almeno uno tra anedonia e umore depresso e secondariamente perdita di peso o appetito, disturbi del sonno, agitazione o rallentamento psicomotori, stanchezza cronica, ridotte capacità cognitive, sensazione di inutilità o colpevolezza, pensieri di morte. [5]

Non esiste solo la depressione maggiore, ma anche una serie di sintomi depressivi clinicamente rilevanti (es. depressione minore o distimia), per i quali si arriva a percentuali molto più alte: 8-20% degli anziani in comunità e fino al 30% di quelli istituzionalizzati [6]. Questi numeri sono paragonabili a quelli di altre malattie più note, come la malattia cardiovascolare e il cancro mammario. [7,8]

La depressione può portare a cambiamenti di vita che aumentano il rischio di eventi cardiovascolari o stroke e quindi

la mortalità. Inoltre si stima che un quarto delle cause di morte nella fascia 15-30 sia il suicidio. [1,9]

Tutto questo intuitivamente fa capire quanto sia importante il costo sociale, oltre che economico, di questi problemi. Uno studio ha calcolato che pazienti anziani depressi ricoverati costano circa il 50% in più rispetto ai non depressi. [10] Si aggiunga che questi disturbi sono spesso sotto-diagnosticati e quindi sotto-trattati, determinando una combinazione negativa e pericolosa di fattori. [11] La stessa terapia, quando intrapresa, porta a una risposta positiva nel 40% dei pazienti, con la necessità quindi di cambiare farmaco o aggiungerne un altro e la conseguente difficoltà nell'aderenza. [12]

L'ansia viene definita come una sensazione vaga, spiacevole, negativa che deriva dalla percezione di un potenziale rischio e che genera una reazione di allerta e iperattività anche se un reale pericolo non esiste. [13] Benché essa sia fondamentale per l'evoluzione e la sopravvivenza, l'ansia persistente o sproporzionata è da considerarsi patologica. I disturbi d'ansia sono numerosi secondo il DSM-5 (ansia da separazione, fobie specifiche, ansia sociale, panico, agorafobia, generalizzata, indotta da farmaci o condizioni patologiche), ma a prescindere dalle differenti manifestazioni, comportano tutti un certo livello di peggioramento della qualità di vita. [14]

L'incidenza globale varia dal 5,3% nelle culture africane fino al 10,4% in quelle europee/anglo-sassoni. [15] Una meta-analisi sulla prevalenza globale riporta il dato del 32,9% in Asia e del 23,8% in Europa. [16] Anche in questo caso, molti pazienti non ricevono adeguato trattamento. Allo stato attuale, oltre alla psicoterapia, i farmaci più usati sono benzodiazepine e antidepressivi, in particolare inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), ma questi hanno effetti collaterali e non sono ugualmente efficaci nei vari disturbi, ancora quindi con problemi di aderenza. [17]

L'ansia condivide molti substrati biologici con la depressione, come l'influenza di fattori genetici e ambientali, alterazioni neuroendocrine, neurotrasmettitoriali e neuroanatomiche, soprattutto nelle strutture correlate alle emozioni. Un disturbo ansioso grave è un importante fattore di rischio per sviluppare depressione maggiore, per la tendenza a reagire negativamente a stress e avversità. C'è quindi una frequente sovrapposizione tra questi disturbi, che li rende ancora più difficili da trattare. [18,19]

### La vitamina D

La vitamina D è una sostanza liposolubile che si ottiene dalla dieta (vitamina D2 o ergocalciferolo da fonti vegetali, funghi, lieviti e vitamina D3 o colecalciferolo sia da fonti vegetali che da fonti animali con l'olio di fegato di merluzzo

Corrispondente: Michele Meschi, Italia.  
E-mail: mmeschi@ausl.pr.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(5):e5

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

come alimento più ricco), ma questo introito è responsabile di solo una piccola parte della vitamina D disponibile. Il colecalciferolo è prodotto principalmente nella cute dal 7-deidrocolesterolo dopo esposizione a luce solare (radiazione UV-B) e non è di per sé forma attiva. Va incontro a due idrossilazioni, la prima avviene a livello del fegato in posizione C-25 e la seconda a livello renale in posizione C-1 $\alpha$ . Nel primo caso si forma 25-idrossivitamina D3 (25-OH-D) che è il principale metabolita circolante, nel secondo caso si forma 1,25-idrossivitamina D3 (1,25-OH-D), detta anche calcitriolo, che è la forma attiva. (Figura 1) La sua attività biologica è mediata dai recettori per vitamina D (VDR), mentre il trasporto dipende dal legame con proteine leganti vitamina D (DBP) e in minor parte (circa 15%) con albumina. (Figura 2)

Nel mondo si stima che circa il 50% della popolazione non abbia sufficiente vitamina D, [20,21] fino addirittura a 2/3 della popolazione alle latitudini più settentrionali. [22] Livelli sierici di 25-OH-D <30 ng/mL o 75 nmol/L definiscono l'insufficienza, mentre con <20 ng/mL o 50 nmol/L si parla di carenza. L'ideale sarebbe un valore >30 ng/mL (e non superiore a 100 ng/mL, per cui si arriva a tossicità). [23,24] Per quanto riguarda il reintegro, anche se non c'è un consenso

univoco si considera come sicura un'assunzione pari a 5000 UI/die, oppure 2000 UI/die se si applica uno schema a lungo termine. [25,26]

In Tabella 1 una sintesi delle più recenti indicazioni sulla supplementazione.

## Perché parliamo di vitamina D in questo contesto?

La vitamina D possiede ben noti effetti sull'omeostasi di calcio e fosfato, ma ha anche degli effetti pleiotropici. [27] Bassi livelli di questa sostanza potrebbero giocare un ruolo nella patogenesi di molte patologie non scheletriche, come la sindrome metabolica, il diabete, le malattie neurodegenerative e neuropsichiatriche. [28-36]

Sebbene la fisiopatologia della vitamina D nei disturbi dell'umore non sia completamente chiarita, conosciamo ad oggi dei meccanismi che creano una indubbia connessione:

- *Azione neurotrofica.* I recettori per vitamina D (VDR) sono stati ritrovati nel sistema nervoso centrale con studi immunostochimici, suggerendo il possibile ruolo della

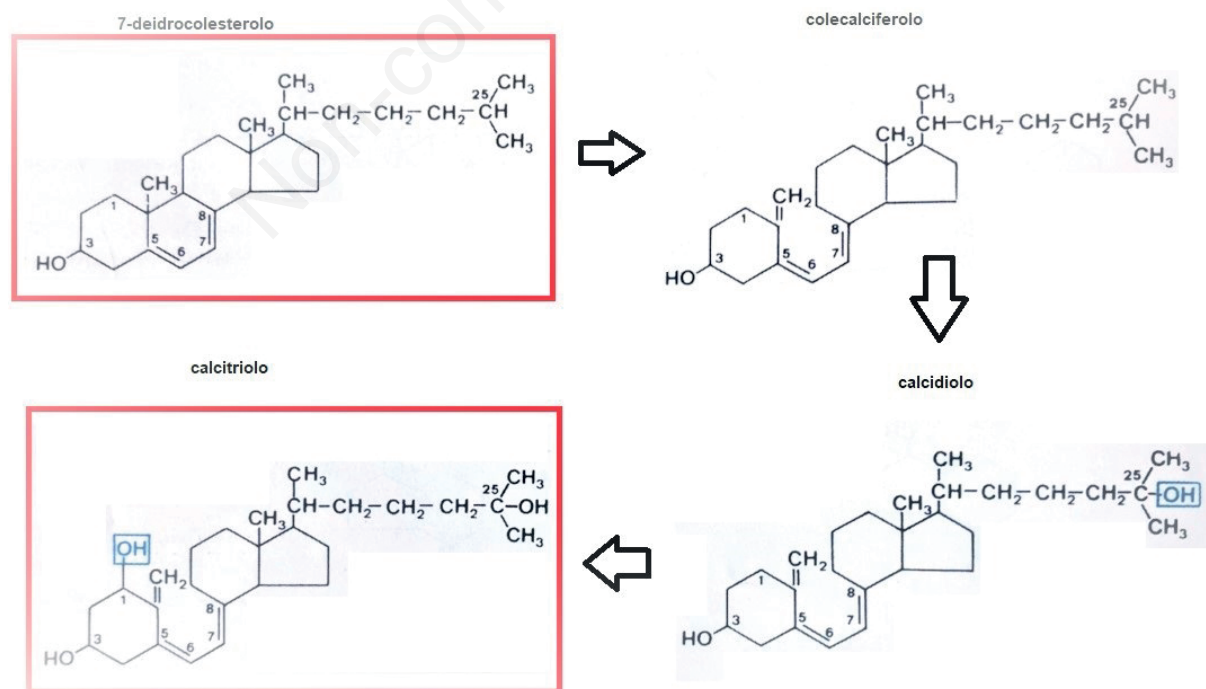
**Tabella 1.** Sintesi delle recenti raccomandazioni sulla supplementazione di vitamina D.

Non è indicato l'uso routinario del test della 25(OH)D nella popolazione generale, in assenza di specifiche indicazioni

Si consiglia di evitare la supplementazione empirica di vitamina D negli adulti non affetti da patologia

La supplementazione di vitamina D può essere indicata: per soggetti fino ai 18 anni (prevenzione del rachitismo nutrizionale, riduzione del rischio di infezioni delle vie respiratorie), negli ultrasessantacinquenni (riduzione di mortalità), nelle donne in gravidanza (riduzione del rischio di preeclampsia, di mortalità intrauterina, di parto pretermine, di nascita di neonati piccoli per l'età gestazionale e di mortalità neonatale) e negli adulti ad alto rischio affetti da condizione di pre-diabete (riduzione del rischio di sviluppo di diabete mellito)

I dati sono stati estrapolati da: Demay *et al.* (2024).<sup>121</sup>



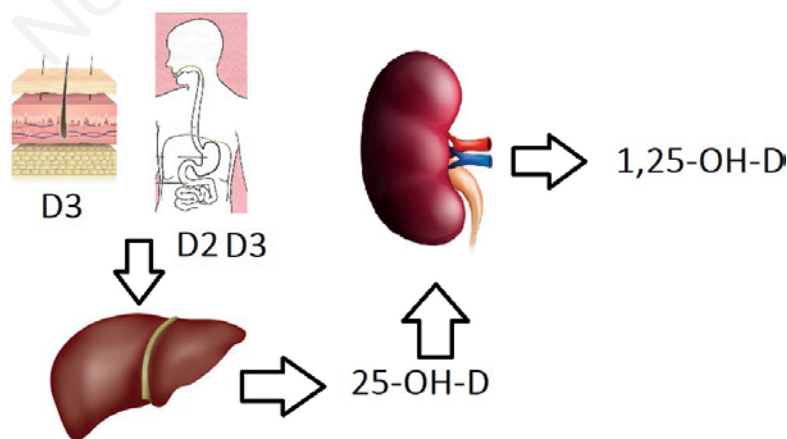
**Figura 1.** Sintesi della forma attiva della vitamina D.



vitamina D nelle funzioni cerebrali. Anche l'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi è diffuso in diverse regioni del cervello, in particolare nei neuroni di amigdala, ippocampo e in cellule gliali dell'ipotalamo. Tutte queste regioni sono note per svolgere ruoli chiave nel controllo della memoria e ed emotività. [37-39] Sempre più evidenze suggeriscono come la vitamina D sia un potente modulatore dell'espressione di agenti neurotrofici, come *Nerve Growth Factor* (NGF), *Brain-Derived Neurotrophin Factor* (BDNF) e *Neurotrophin* (NT)-3, che sono essenziali per la sopravvivenza, la crescita e la migrazione neuronale. [40,41] Il mal-regolato funzionamento di questi agenti viene associato a numerose malattie psichiatriche. Le proprietà neuro-protettive della vitamina D, infine, dipendono anche dal suo ruolo nell'omeostasi del calcio, importante nel mantenimento della conduzione nervosa. Indirettamente, potrebbe esserci un legame con il declino cognitivo, se pensiamo agli effetti sulla salute cardiovascolare e i noti fattori di rischio per le demenze. [42,43]

- **Azione sulla trasmissione monoaminica.** La teoria per cui un'insufficienza di monoamine determini depressione è ben nota fin dagli anni '60; in particolare ci si riferisce a serotonina (5-HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE). I farmaci antidepressivi triciclici classici bloccano infatti i trasportatori per 5-HT e NE. Ci sono prove del fatto che 5-HT sia coinvolta nella regolazione dell'umore e che la vitamina D possa influenzare direttamente la sintesi monoaminica tramite aumento della sintesi di tirosina-idrossilasi e triptofano idrossilasi. [44-47] L'espressione di VDR in neuroni dopaminergici di ippocampo, sostanza nigra e corteccia prefrontale suggerisce anche come la vitamina D sia importante nello sviluppo neuronale di altre regioni fondamentali nel controllo umorale DA-mediato. [48] I ben documentati effetti ansiolitici degli antidepressivi poi confermano che la regolazione del sistema monoaminergico è cruciale anche per quanto riguarda i disturbi d'ansia. [49]
- **Azione immunomodulatrice.** Negli ultimi decenni sono state descritte correlazioni tra sistema immunitario,

neuro-infiammazione e modifiche ai circuiti cerebrali correlati a depressione e ansia. [50] La vitamina D è un noto regolatore dell'immunità innata, agendo sia come fattore di trascrizione che di crescita, e interagendo con recettori di superficie. [51] In periferia, VDR sono espressi su molte cellule immuni, inclusi linfociti B e T, monociti/macrofagi, cellule *natural killer* e dendritiche, e molte di queste cellule esprimono 1 $\alpha$ -idrossilasi. [52-56] E' stato osservato come nei disturbi ansioso-depressivi a livello ematico si ritrovino citochine pro-infiammatorie e proteine della fase acuta, a indicare uno stato infiammatorio di basso grado costante. [57-59] La vitamina D induce la polarizzazione verso il fenotipo *T-helper 2* (Th2) e la secrezione di citochine anti-infiammatorie come IL-4 e IL-10, [60,61] inibendo il contrario effetto dei Th1 e relative citochine pro-infiammatorie (in particolare IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Inoltre essa inibisce i *toll-like receptors* TLR-2 e TLR-4 sui monociti, riducendo la loro attività. [62] VDR sono molto più espressi in macrofagi, monociti e linfociti sottoposti a stimoli infiammatori e quindi la vitamina D può modulare l'immunità innata aumentando l'attività macrofagica o quella di barriera delle cellule epiteliali. [63] Di particolare interesse è l'effetto sulla barriera intestinale: l'attività dei VDR controlla la permeabilità epiteliale, l'infiammazione locale e la composizione del microbiota. [64,65] Nello specifico, una barriera danneggiata permette la traslocazione in circolo di lipopolisaccaride (LPS) alla base dell'infiammazione di basso grado. Si parla di asse intestino-cerebrale, con oltre il 90% della 5-HT dell'organismo prodotta a livello intestinale in particolare da cellule enterocromaffini, [66,67] pertanto la disbiosi è associata a sintomi psichiatrici. [68] Infine, a livello centrale, è noto come cellule della microglia stimulate con IFN- $\gamma$  o LPS aumentino l'espressione di VDR e agiscano sui citocromi favorendo l'aumento di vitamina D in forma attiva. Quindi esistono molteplici attività, a livello sia periferico che centrale, per un importante ruolo anti-infiammatorio e di riduzione dello stress ossidativo. [69-71]



**Figura 2.** Metabolismo della vitamina D, prodotta per sintesi dalla cute (D3 o colecalciferolo) o ottenuta per via alimentare (D2 o ergocalciferolo da fonti vegetali, D3 da fonti animali). Seguono assorbimento nel tenue e passaggio al sangue entro chilomicroni. Nel fegato avviene l'idrossilazione in 25-OH-D (calcidiolo) e a livello renale l'idrossilazione in 1,25-OH-D (calcitriolo), che è il metabolita attivo.

## La vitamina D è una terapia efficace nella depressione e nei disturbi d'ansia?

### Studi preclinici

Da studi condotti su cavie di laboratorio è emerso come animali esposti a livelli maggiori di stress arrivino ad avere modifiche nell'espressione di VDR ed enzimi citocromici correlati al metabolismo della vitamina D, confermandone l'importanza per il cervello sottoposto a stress, che è il principale fattore di rischio ambientale. [72]

I test usati in letteratura sono:

- *Elevated Plus-Maze Test*, in cui si utilizza un labirinto a croce (plus) con due bracci scoperti e due coperti. La naturale tendenza del ratto è rimanere in spazi chiusi, dunque questo test considera il maggior tempo trascorso negli spazi aperti come comportamento associato a minor livello di ansia. [73]
- *Forced Swim Test*, in cui si utilizza un recipiente contenente acqua, entro cui viene posizionato il ratto che non riesce a toccare il fondo ed è quindi costretto a nuotare. Il tempo trascorso muovendosi è considerato positivo, mentre l'immobilità viene considerata atteggiamento paragonabile alla depressione. [74]
- *Light-dark Box Test*, in cui si utilizza una scatola, 2/3 della quale aperta e illuminata, il restante 1/3 chiuso e al buio. La tendenza del ratto è rimanere al chiuso, pertanto un maggior tempo trascorso all'aperto è indice di minor ansia percepita. [75]
- *Sucrose Splash Test*, in cui si spruzza una soluzione di saccarosio sul dorso del ratto e si misura il tempo che questo trascorre cercando di pulirsi il pelo. Minore lo sforzo prodotto, maggiore la depressione. [76]
- *Tail Suspension Test*, in cui il ratto viene appeso per la coda in un'apposita scatola, non potendo toccare il pavimento. Vedendosi nell'impossibilità di fuggire, tenderà a smettere di provarci rimanendo immobile. Il persistere nel tentativo è considerato un comportamento positivo. [77]

Sul modello animale i risultati sono stati contraddittori. A fronte di lavori che hanno dimostrato riduzione dei comportamenti ansia e depressione correlati, [78-80] riduzione dello stress ossidativo [81-83] e delle citochine pro-infiammatorie [84] dopo somministrazione di vitamina D, e che la carenza della sostanza provoca ansia, depressione e deterioramento cognitivo, [85] altri non sono riusciti nell'intento di dimostrare benefici comportamentali. [86,87]

### Studi clinici

Alcuni studi hanno mostrato miglioramento dei sintomi ansia e depressione correlati associati a varie patologie come diabete, malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa e obesità, [88-92] mentre rimane ancora controverso l'effetto della supplementazione di vitamina D in pazienti con diagnosi primaria di depressione o disturbo d'ansia. In questi casi ci sono esperienze riportanti risultati divergenti, [49] come miglioramento sull'ansia e non sulla depressione, [93] oppure nessun beneficio su entrambi i problemi, [94-96] oppure effetti positivi solo per i casi più gravi [97] e a dosaggi maggiori di farmaco. [98] D'altro canto ci sono anche studi favorevoli alla supplementazione, che mostrano benefici sia su ansia che su depressione. [99-104] Si aggiunga che alcuni lavori hanno

documentato associazione tra carenza di vitamina D al *baseline* e sintomi d'ansia, [105-108] mentre altri al contrario non riconoscono un'associazione statisticamente significativa. [109-111] E' interessante citare anche alcune ricerche condotte specificamente su popolazione anziana, in cui è stata confermata una relazione inversa tra sintomi depressivi e livelli di vitamina D all'analisi grezza, ma questa è scomparsa una volta aggiustati i dati per una serie di potenziali fattori confondenti (ad esempio livello di istruzione, BMI (*Body Mass Index*), attività fisica, patologie croniche, livello economico). [112-114] Opposto risultato rispetto a un interessante studio prospettico su vasto campione di donne in menopausa, in cui invece la relazione è rimasta significativa anche dopo analisi multivariata. [115] Considerando infine trials randomizzati disponibili sull'argomento che hanno comparato l'assunzione di vitamina D con placebo, curiosamente la maggior parte non è riuscita a dimostrare minori sintomi depressivi con significatività statistica durante il periodo di *follow-up*, anche se è stato possibile accertare un *trend* a favore dei gruppi con vitamina D, soprattutto a dosi maggiori. [116]

### Risultati

I motivi della contraddittorietà dei risultati possono essere molti. Una *review* sistematica ha mostrato come la supplementazione di vitamina D dipenda da molte variabili; infatti il 34,5% della 25-OH-D circolante dipende dal peso corporeo, il 9,8% dal tipo di integratore (D2 o D3), il 3,7% dall'età, il 2,4% dai livelli di calcio e 1,9% dai livelli basali di 25-OH-D. [117] Altri fattori importanti sono il genere, la razza e la pigmentazione cutanea, lo stile di vita e i fattori genetici. In particolare gli anziani sono a maggior rischio per la ridotta capacità sintetica della pelle, la cui efficienza a 70 anni si riduce di circa il 75%, per la tendenza a passare più tempo al chiuso e meno esposti ai raggi solari, per aumentata incidenza di malassorbimento per questioni anatomiche o polifarmacoterapia, per ridotto *intake* dietetico e per aumentata incidenza di insufficienza renale ed epatica. Anche gli obesi sono a maggior rischio di carenza, a causa della liposolubilità della vitamina D. [118-120] A tutto questo va aggiunta l'eterogeneità metodologica degli studi clinici, in cui si utilizzano diversi strumenti per identificare ansia e depressione, diversi protocolli di supplementazione di vitamina D, diversa durata di *follow-up*; non sempre si considerano i livelli circolanti di 25-OH-D, la severità dei sintomi, le comorbidità, in particolare le malattie a componente infiammatoria cronica.

### Conclusioni

La relazione causa-effetto tra vitamina D e ansia-depressione non è ancora chiarita in letteratura, ma possiamo affermare che bassi livelli di vitamina D peggiorano i sintomi di queste patologie. Si è comunque dimostrato come questa sostanza abbia effetti neuroprotettivi e anti-infiammatori, oltre al ruolo benefico di essa sul metabolismo glicolipidico. Benché non sia inserita nelle linee-guida sulla terapia di ansia e depressione, non essendoci *trials* dirimenti né un dosaggio univoco da proporre, visto il basso costo e il basso rischio di tossicità, potrebbe essere consigliabile uno *screening* per eventuale concomitante carenza di vitamina D nei pazienti

con disturbi dell'umore, al fine di un eventuale trattamento adeguato, con regolare monitoraggio dei valori sierici. Nel frattempo, andrà proseguita la ricerca sperando in protocolli metodologici sempre più uniformi e facilmente confrontabili.

## Bibliografia

1. Depression. 2021; Available from: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/depression>.
2. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). [cited 2021 04.11]; Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dfbe8a381b25e1416884959e88b>
3. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113:372-387. [PubMed: 16603029]
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006; 3:e442. [PubMed: 17132052]
5. American Psychiatric Association D and AP Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 2013, Washington, DC: American psychiatric association.
6. Steinman LE, Frederick JT, Prohaska T, Satariano WA, Dornberg-Lee S, Fisher R, Graub PB, Leith K, Presby K, Sharkey J, Snyder S, Turner D, Wilson N, Yagoda L, Unutzer J, Snowden M. Recommendations for treating depression in community-based older adults. *Am J Prev Med*. 2007; 33:175-181. [PubMed: 17826575]
7. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352:1293-1304. [PubMed: 15753114]
8. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294:47-55. [PubMed: 15998890]
9. Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 criteria and depression severity: implications for clinical practice. *Front Psych*. 2018;9:450.
10. Katon WJ, Lin E, Russo J, Unutzer J. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:897-903. [PubMed: 12963671]
11. Reynolds CF 3rd. Preventing depression in old age: it's time. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16:433-434. [PubMed: 18515686]
12. Birrer R, Vemuri S. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. (2004) 69:2375-82.
13. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):105-35.
14. Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):245-6.
15. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013;43(5):897-910.
16. Salari N, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis *Glob Health*. 2020;16:(1)1-11.
17. Farach FJ, Pruitt LD, Jun JJ, Jerud AB, Zoellner LA, RoyByrne PP. Pharmacological treatment of anxiety disorders: current treatments and future directions. *J Anxiety Disord*. 2012;26(8):833-43.
18. Sandi C, Richter-Levin G. From high anxiety trait to depression: a neurocognitive hypothesis. *Trends Neurosci*. 2009;32(6):312-20.
19. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clin North Am*. 2009;32(3):549-75.
20. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):671-80.
21. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S.
22. Goncalves-Mendes N, Talvas J, Dualé C, Guttman A, Corbin V, Marceau G et al. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. *Front Immunol*. 2019;10:65. doi: 10.3389/fimmu.2019.00065.
23. Charoenngam, N.; Shirvani, A.; Holick, M.F. Vitamin D for Skeletal and Non-Skeletal Health: What We Should Know. *J. Clin. Orthop. Trauma* 2019, 10, 1082-1093.
24. Hossein-nezhad, A.; Holick, M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013, 88, 720-755.
25. Wimalawansa SJ, Razzaque MS, Al-Daghri NM. Calcium and vitamin D in human health: hype or real? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180:4-14.
26. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. *Nutrients*. 2018.
27. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408.
28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
29. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1379-81.
30. Maki KC, Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(5):363-72.
31. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-8.
32. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links

- between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(1):47-64.
33. Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. *J Physiol.* 2017;595(22):6825-36.
  34. Zhao J, Wang H, Zhang Z, Zhou X, Yao J, Zhang R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: a metaanalysis of case-control studies. *Nutrition.* 2018;57:5-11.
  35. Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower Vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10030277>.
  36. Ferrer-Mayorga G, Larriba MJ, Crespo P, Munoz A. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:1-6.
  37. Hendrix I, Anderson P, May B, Morris H. Regulation of gene expression by the CYP27B1 promoter—study of a transgenic mouse model. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89:139-42. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.093.
  38. Lardner AL. Vitamin D and hippocampal development—the story so far. *Front Mol Neurosci.* 2015;8:58. doi: 10.3389/fnmol.2015.00058.
  39. Marques AA, Fonseca AMPD, Nardi AE, Thuret S, Dias GP. Gender differences in the neurobiology of anxiety: focus on adult hippocampal neurogenesis. *Neural Plast.* 2016;2016: 5026713. doi: 10.1155/2016/5026713.
  40. Wysokinski A, Kloszewska I. P03-361 - Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin3 (NT-3) and cognitive performance in subjects with schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2011;26:1531. doi: 10.1016/S0924-9338(11)73235-7.
  41. Bilgiç A, Toker A, Işık Ü, Kılınc İ. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26:355-63. doi: 10.1007/s00787-016-0898-2.
  42. Groves NJ, Burne THJ. The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain. *Neural Regen Res* 2017;12:393-394.
  43. Grubler MR, Marz W, Pilz S et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;8:259-272.
  44. Jiang, P.; Zhang, L.H.; Cai, H.L.; Li, H.D.; Liu, Y.P.; Tang, M.M.; Dang, R.L.; Zhu, W.Y.; Xue, Y.; He, X. Neurochemical Effects of Chronic Administration of Calcitriol in Rats. *Nutrients* 2014, 6, 6048-6059.
  45. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Mol Brain Res.* 1996;36(1):193-6.
  46. Jiang P, Zhang LH, Cai HL, Li HD, Liu YP, Tang MM, et al. Neurochemical effects of chronic administration of calcitriol in rats. *Nutrients.* 2014;6(12):6048-59.
  47. Sang WJ, Kim YK. Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. *Int J Mol Sci.* 2016;17:381. doi: 10.3390/ijms17030381.
  48. El Mansari M, Guiard BP, Chernoiz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16:e1-e17. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00146.x.
  49. Casseb, G.A.S.; Kaster, M.P.; Rodrigues, A.L.S. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs* 2019, 33, 619-637.
  50. Lopez RB, Denny BT, Fagundes CP. Neural mechanisms of emotion regulation and their role in endocrine and immune functioning: a review with implications for treatment of affective disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;95:508-14.
  51. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(4):482-96.
  52. Provvedini DM, Tsoukas CD, Defetos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221(4616):1181-3.
  53. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1984;74(2): 657-61.
  54. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317:84-91.
  55. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(2):132-45.
  56. Barragan M, Good M, Kolls JK. Regulation of dendritic cell function by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(9): 8127-51.
  57. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-57.
  58. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22-34.
  59. Vogelzangs N, Beekman AT, de Jonge P, Penninx BW. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e249.
  60. Ros-Soto J, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Vitamin D: is it important in haematopoietic stem cell transplantation? A review. *Bone marrow transplantation.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0377-0>.
  61. Grudet C, Malm J, Westrin Å, Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a proinflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;50:210-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.08.016.
  62. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D<sub>3</sub> down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol.* 2006;36(2):361-70.
  63. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D<sub>3</sub>: a helpful immuno-modulator. *Immunology.* 2011;134(2):123-39.
  64. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(1): G208-16.
  65. He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, et al. Gut

- epithelial vitamin D receptor regulates microbiota-dependent mucosal inflammation by suppressing intestinal epithelial cell apoptosis. *Endocrinology*. 2018;159(2):967-79.
66. Agus, A.; Planchais, J.; Sokol, H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018, 23, 716-724.
  67. Chen, L.M.; Bao, C.H.; Wu, Y.; Liang, S.H.; Wang, D.; Wu, L.Y.; Huang, Y.; Liu, H.R.; Wu, H.G. Tryptophan-Kynurenine Metabolism: A Link between the Gut and Brain for Depression in Inflammatory Bowel Disease. *J. Neuroinflammation* 2021, 18, 135.
  68. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392.
  69. Boontanart M, Hall SD, Spanier JA, Hayes CE, Olson JK. Vitamin D3 alters microglia immune activation by an IL-10 dependent SOCS3 mechanism. *J Neuroimmunol*. 2016;292:126-36.
  70. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(2):63-7.
  71. Hassan W, Silva CE, Mohammadzai IU, da Rocha JB, J LF. Association of oxidative stress to the genesis of anxiety: implications for possible therapeutic interventions. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(2):120-39.
  72. Jiang P, Xue Y, Li HD, Liu YP, Cai HL, Tang MM, et al. Dysregulation of vitamin D metabolism in the brain and myocardium of rats following prolonged exposure to dexamethasone. *Psychopharmacology*. 2014;231(17):3445-51.
  73. Pellow S., Chopin P., File S. E., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. 1985. *J. Neurosci. Methods*.
  74. Porsolt R. D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. 1977. *Nature*.
  75. Crawley J., Goodwin F. K. Preliminary report of a simple animal behaviour model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. 1980. *Pharmacol. Biochem. Behav*.
  76. Isingrini E. et al. Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. 2010. *PloS One*.
  77. The Tail Suspension Test, A.Can et al. 2012. *Journal of Visualized Experiments*.
  78. Fedotova, J.; Dudnichenko, T.; Kruzliak, P.; Puchavskaya, Z. Different Effects of Vitamin D Hormone Treatment on Depression-like Behavior in the Adult Ovariectomized Female Rats. *Biomed. Pharmacother*. 2016, 84, 1865-1872.
  79. Fedotova, J.O. Vitamin D3 Treatment Differentially Affects Anxiety-like Behavior in the Old Ovariectomized Female Rats and Old Ovariectomized Female Rats Treated with Low Dose of 17 $\beta$ -Estradiol. *BMC Med. Genet*. 2019, 20, 49.
  80. Kawaura A, Kitamura Y, Tanida N, Akiyama J, Mizutani M, Harada K, et al. Antidepressant-like effect of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3 on mice in the forced swimming test. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2017;63(1):81-4.
  81. Camargo, A.; Dalmagro, A.P.; Rikel, L.; da Silva, E.B.; Simão da Silva, K.A.B.; Zeni, A.L.B. Cholecalciferol Counteracts Depressive-like Behavior and Oxidative Stress Induced by Repeated Corticosterone Treatment in Mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2018, 833, 451-461.
  82. Da Silva Souza, S.V.; da Rosa, P.B.; Neis, V.B.; Moreira, J.D.; Rodrigues, A.L.S.; Moretti, M. Effects of Cholecalciferol on Behaviour and Production of Reactive Oxygen Species in Female Mice Subjected to Corticosterone-Induced Model of Depression. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2020, 393, 111-120.
  83. Neis, V.B.; Werle, I.; Moretti, M.; Rosa, P.B.; Camargo, A.; Dalsenter, Y.D.O.; Platt, N.; Rosado, A.F.; Engel, W.D.; de Almeida, G.R.L.; et al. Involvement of Serotonergic Neurotransmission in the Antidepressant-like Effect Elicited by Cholecalciferol in the Chronic Unpredictable Stress Model in Mice. *Metab. Brain Dis*. 2022, 37, 1597-1608.
  84. Zhang, W.; Guo, Y.; Wang, K.; Chen, L.; Jiang, P. Neuroprotective Effects of Vitamin D and 17 $\beta$ -Estradiol against Ovariectomy-Induced Neuroinflammation and Depressive-like State: Role of the AMPK/NF-KB Pathway. *Int. Immunopharmacol*. 2020, 86, 106734.
  85. Fu L, Chen YH, Chen X, Xu S, Yu Z, Xu DX. Vitamin D deficiency impairs neurobehavioral development in male mice. *Physiol Behav*. 2017;179:333-9.
  86. Féron, F.; Burne, T.H.J.; Brown, J.; Smith, E.; McGrath, J.J.; Mackay-Sim, A.; Eyles, D.W. Developmental Vitamin D3 Deficiency Alters the Adult Rat Brain. *Brain Res. Bull*. 2005, 65, 141-148.
  87. Naveilhan, P.; Neveu, I.; Wion, D.; Brachet, P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an Inducer of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor. *NeuroReport* 1996, 7, 2171-2175.
  88. Jorde, R.; Sneve, M.; Figenschau, Y.; Svartberg, J.; Waterloo, K. Effects of Vitamin D Supplementation on Symptoms of Depression in Overweight and Obese Subjects: Randomized Double-Blind Trial. *J. Intern. Med*. 2008, 264, 599-609.
  89. Narula, N.; Cooray, M.; Anglin, R.; Muqtadir, Z.; Narula, A.; Marshall, J.K. Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohn's Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study. *Dig. Dis. Sci*. 2017, 62, 448-455.
  90. Penckofer, S.; Byrn, M.; Adams, W.; Emanuele, M.A.; Mumby, P.; Kouba, J.; Wallis, D.E. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Res*. 2017, 2017, 8232863.
  91. Sharifi, A.; Vahedi, H.; Nedjat, S.; Mohamadkhani, A.; Hosseinzadeh Attar, M.J. Vitamin D Decreases Beck Depression Inventory Score in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *J. Diet. Suppl*. 2019, 16, 541-549.
  92. Yosace, S.; Soltani, S.; Esteghamati, A.; Motevalian, S.A.; Tehrani-Doost, M.; Clark, C.C.T.; Jazayeri, S. Effects of Zinc, Vitamin D, and Their Co-Supplementation on Mood, Serum Cortisol, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Obesity and Mild to Moderate Depressive Symptoms: A Phase II, 12-Wk, 2  $\times$  2 Factorial Design, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrition* 2020, 71, 110601.
  93. Zhu, C.; Zhang, Y.; Wang, T.; Lin, Y.; Yu, J.; Xia, Q.; Zhu, P.; Zhu, D. Vitamin D Supplementation Improves

- Anxiety but Not Depression Symptoms in Patients with Vitamin D Deficiency. *Brain Behav.* 2020, 10, e01760.
94. Hansen, J.P.; Pareek, M.; Hvolby, A.; Schmedes, A.; Toft, T.; Dahl, E.; Nielsen, C.T. Vitamin D3 Supplementation and Treatment Outcomes in Patients with Depression (D3-Vit-Dep). *BMC Res. Notes* 2019, 12, 203.
  95. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, PielerBruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014;155(2):261-8.
  96. Slow S, Florkowski CM, Chambers ST, Priest PC, Stewart AW, Jennings LC, et al. Effect of monthly vitamin D3 supplementation in healthy adults on adverse effects of earthquakes: randomised controlled trial. *BMJ.* 2014;349:g7260.
  97. Alghamdi, S.; Alsulami, N.; Khoja, S.; Alsufiani, H.; Tayeb, H.O.; Tarazi, F.I. Vitamin D Supplementation Ameliorates Severity of Major Depressive Disorder. *J. Mol. Neurosci.* 2020, 70, 230-235.
  98. Bertone-Johnson, E.R.; Powers, S.I.; Spangler, L.; Larson, J.; Michael, Y.L.; Millen, A.E.; Bueche, M.N.; Salmoirago-Blotcher, E.; Wassertheil-Smoller, S.; Brunner, R.L.; et al. Vitamin D Supplementation and Depression in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D Trial. *Am. J. Epidemiol.* 2012, 176, 1-13.
  99. Mozaffari-Khosravi, H.; Nabizade, L.; Yassini-Ardakani, S.M.; Hadinedoushan, H.; Barzegar, K. The Effect of 2 Different Single Injections of High Dose of Vitamin D on Improving the Depression in Depressed Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013, 33, 378-385.
  100. Vellekkatt, F.; Menon, V.; Rajappa, M.; Sahoo, J. Effect of Adjunctive Single Dose Parenteral Vitamin D Supplementation in Major Depressive Disorder with Concurrent Vitamin D Deficiency: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *J. Psychiatr. Res.* 2020, 129, 250-256.
  101. Khoraminy, N.; Tehrani-Doost, M.; Jazayeri, S.; Hosseini, A.; Djazayeri, A. Therapeutic Effects of Vitamin D as Adjunctive Therapy to Fluoxetine in Patients with Major Depressive Disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2013, 47, 271-275.
  102. Eid, A.; Khoja, S.; AlGhamdi, S.; Alsufiani, H.; Alzeben, F.; Alhejaili, N.; Tayeb, H.O.; Tarazi, F.I. Vitamin D Supplementation Ameliorates Severity of Generalized Anxiety Disorder (GAD). *Metab. Brain Dis.* 2019, 34, 1781-1786.
  103. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84(Pt A):50-5.
  104. Tartagni M, Cicinelli MV, Tartagni MV, Alrasheed H, Matteo M, Baldini D, et al. Vitamin D supplementation for premenstrual syndrome-related mood disorders in adolescents with severe hypovitaminosis D. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(4):357-61.
  105. Pu D, Luo J, Wang Y, Ju B, Lv X, Fan P, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):179-84.
  106. Karonova TL, Andreeva AT, Beljaeva OD, Bazhenova EA, Globa PJ, Vasil'eva EJ, et al. Anxiety/depressive disorders and vitamin D status. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova.* 2015;115(10 Pt 2):55-8.
  107. Bicikova M, Duskova M, Vitku J, Kalvachova B, Ripova D, Mohr P, et al. Vitamin D in anxiety and affective disorders. *Physiol Res.* 2015;64(Suppl 2):S101-3.
  108. Han B, Zhu FX, Yu HF, Liu S, Zhou JL. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5956.
  109. Bossola M, Ciciarelli C, Di Stasio E, Conte GL, Vulpio C, Luciani G, et al. Correlates of symptoms of depression and anxiety in chronic hemodialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(2):125-31.
  110. Can MS, Baykan H, Baykan O, Erensoy N, Karlidere T. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism in major depression. *Psychiatr Danub.* 2017;29(2):179-85.
  111. Huang JY, Arnold D, Qiu CF, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA. Association of serum vitamin D with symptoms of depression and anxiety in early pregnancy. *J Women's Health.* 2014;23(7):588-95.
  112. Brouwer-Brolsma EM, Feskens EJ, Steegenga WT, de Groot LC. Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study. *European journal of nutrition.* 2013a; 52:917-925.
  113. Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord.* 2009; 118:240-243.
  114. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *The British journal of nutrition.* 2010; 104:1696-1702.
  115. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Brunner RL, Michael YL, Larson JC, Millen AE, Bueche MN, Salmoirago-Blotcher E, Liu S, Wassertheil-Smoller S, Ockene JK, Ockene I, Manson JE. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *The American journal of clinical nutrition.* 2011; 94:1104-1112.
  116. Park Y, Ah Y-M and Yu YM (2023) Vitamin D supplementation for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Nutr.* 10:1169436. doi: 10.3389/fnut.2023.1169436
  117. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):367-74.
  118. Cherniack EP, Florez H, Roos BA, Troen BR, Levis S. Hypovitaminosis D in the elderly: from bone to brain. *The journal of nutrition, health & aging.* 2008; 12:366-373.
  119. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *Jama.* 1995; 274:1683-1686.
  120. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007; 357:266-281.
  121. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2024 [Epub ahead of print].

## LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

### STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.  
*Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, e.g. informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (e.g. fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (e.g. NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
  - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
  - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
  - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

**NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.**

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [e.g. risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

### BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [e.g. (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
  - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
  - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicfrf.gov/research/bja/>);
  - c. Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, e.g. 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

#### Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

#### Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

#### Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

#### Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

### MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

#### Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: [mmeschi@ausl.pr.it](mailto:mmeschi@ausl.pr.it)) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

#### Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: [alice.fiorani@pagepress.org](mailto:alice.fiorani@pagepress.org)

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

#### NOTA PER GLI AUTORI

*I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.*

*Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM ([www.italjmed.org](http://www.italjmed.org)) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.*

#### STAFF EDITORIALE

Alice Fiorani, Journal Manager  
[alice.fiorani@pagepress.org](mailto:alice.fiorani@pagepress.org)

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

#### QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

#### PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications  
via A. Cavagna Sangiuliani 5  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.1549020



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Publicato: luglio 2024.









Non-commercial use only