

Pillole di buona pratica clinica

Quesito La depressione maggiore è al 2° posto nel mondo come causa di anni di vita perduti per disabilità, e sembra in forte espansione, anche se in Italia la situazione è meno grave rispetto alla media UE. Si può pensare di farvi fronte solo con il tradizionale approccio biomedico farmacologico?

n.153-154/2018

I disturbi psichiatrici rendono conto a livello globale del 23% circa del *Global Burden of Disease*¹, che valuta il carico complessivo di morte e disabilità legato alle principali malattie e fattori di rischio nel mondo. In particolare i **disordini depressivi maggiori** sono oggi al **2° posto**, sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo, **come causa di anni di vita perduti per disabilità**. In Italia soffrono di depressione 2,8 milioni di persone, il 5,8% della popolazione ≥15 anni (Istat 2015-17). È il disturbo mentale più diffuso, benché la media UE sia più alta del 50% (Eurostat 2017).

Questo problema in forte espansione (in parte per più larghi criteri diagnostici) non si può affrontare solo con i tradizionali strumenti sanitari e non richiede solo le professionalità di psichiatri, psicologi e altri operatori della salute mentale, ma va affrontato anche con ampie e innovative strategie di sanità pubblica e l'indispensabile concorso della medicina generale.

Questa scheda, prima di rifare il punto sui trattamenti farmacologici, presenta il potenziale preventivo e curativo di alcuni modelli di alimentazione e dell'attività fisica, che hanno anche il vantaggio di essere, in discreta misura, soggette a un controllo individuale da parte di assistiti informati in modo corretto.

Modelli di alimentazione e salute mentale^a

Negli ultimi anni si è acquisita progressiva consape-

L'AHEI-2010 è una variante di Dieta Med.:

1. **Verdura e frutta** – molta
2. **Farine integrali** – molte
3. **Noci, legumi** – moderati
4. **Pesce^b** – moderato
5. Carni rosse e processate – poche e saltuarie
6. Bevande zuccherate – no!^c
7. Vino rosso – poco (100 ml/dì)
8. AG insaturi e polifenoli – moderati (**olio evo**)
9. Grassi trans e sodio – pochi*

(Estruch R et al. Eat healthy diet and drink wisely to post-pone dying... JAMA Intern Med 2013; 173, 1819).

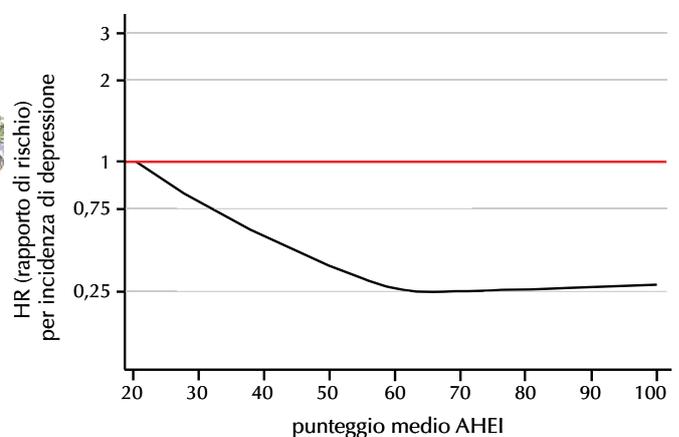
* L'AHEI non parla di latticini, ma i probiotici dello **yogurt** possono migliorare la depressione (Clarke G. *Sci Rep* 2017).



volezza del ruolo insospettato dell'alimentazione come concausa di disturbi mentali.

In particolare, i malati cardiovascolari (CV) hanno maggior incidenza di depressione rispetto alla popolazione generale, ed è provato che la depressione è un fattore di rischio per malattie CV². È meno noto che entrambe le condizioni presentano fattori di rischio biologici comuni: infiammazione, bassi livelli di acidi grassi omega-3, diete a base di cibi-spazzatura. Metanalisi di studi osservazionali³ hanno mostrato che l'adesione a **modelli alimentari mediterranei** si associa a **minor rischio di depressione: -42%** a livello di popolazione, in studi di coorte, come il SUN^{4,4'}. Hanno avuto risultati ancor più favorevoli le partecipanti al Whitehall II⁵; i modelli alimentari influenzano la depressione: più **frutta, verdura, pesce, cereali integrali: depressione -16%**; più **dieta occidentale: depressione +17%**⁶.

Lo studio di coorte spagnolo SUN ha seguito per 8,5 anni oltre 15.000 adulti senza depressione in partenza, con oltre 1.000 casi incidenti di depressione. Una sufficiente adesione a una **dieta mediterranea**, o al cosiddetto **modello "provegetariano"**, o all'Alternative Healthy Eating Index-2010/AHEI-2010 (tutti **con**



Il 60% di adesione al modello alimentare AHEI-2010 si associa a incidenza di depressione 4 volte minore rispetto a chi non vi aderisce affatto^{7 semplif.}

Risposta No. Gli antidepressivi, utili in forme gravi (privilegiando efficacia, accettabilità e costi comparativi), hanno efficacia modesta/irrelevante in forme medio-lievi, dove però restano gli effetti avversi. Invece modelli alimentari e attività fisica hanno prove d'efficacia in tutte le depressioni. Anche i medici e il SSN hanno un ruolo in proposito.

Si ringrazia



Regione Lombardia

forte predominanza di cibi vegetali

su quelli animali) ha sempre ridotto in modo significativo l'incidenza di depressione in chi aveva almeno 4 punti su 9 di adesione. I risultati migliori si sono avuti con l'AHEI-2010: con un'adesione $\geq 60\%$ a questa alimentazione salutare, l'incidenza di **depressione era del 45% minore** rispetto a chi ha aderito solo dall'1% al 50%⁷.

Il grande RCT PREDIMED, con 7.500 spagnoli assegnati a diete mediterranee (Med) con supplementi di 30 g di noci, o di 40 g di olio extravergine d'oliva (evo), o a dieta di controllo quasi Med ma con pochi grassi, seguiti ~5 anni, ha dimostrato i **vantaggi CV di olio evo e noci**. Inoltre ha documentato tendenze alla **riduzione di depressione** incidente⁹, specie nel gruppo con noci (-22% rispetto al gruppo di controllo), con significatività statistica e forte rilievo (-41%) **nel grande sottogruppo dei diabetici** di tipo 2.

Nel 2017, infine, sono stati pubblicati i primi due studi randomizzati controllati di alta validità con proposta di una dieta mediterranea a pazienti con depressione: SMILES¹⁰ e HELFIMED¹¹. Entrambi hanno dimostrato **miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente importanti** a 3 mesi, mantenuti a 6 mesi¹¹.

SMILES, ad es., ha documentato un **NNT di 4,1** (1 remissione in più ogni 4 soggetti trattati) rispetto al placebo, che pure ha dato anch'esso qualche remissione, in pazienti con **depressione moderata e grave**, per oltre l'80% trattati con farmaci e psicoterapie, spesso in associazione. Si segnala anche che **la nuova dieta salutare** ha avuto un **costo mensile del 20% inferiore** a quella che i pazienti consumavano prima.

Esercizio/attività fisica e salute mentale^a

Un'ulteriore analisi dello studio SUN¹² ha verificato i **benefici indipendenti dall'alimentazione prodotti da un sufficiente livello di attività fisica**: i partecipanti nel terzo terzile (più attivi) avevano -19% di depressione rispetto a quelli del primo terzile (sedentari). Era anche presente un effetto-dose. I risultati sono coerenti con quanto mostrato da altri studi di coorte^{13,14}, entrambi con **-19% di depressione in chi praticava attività fisica almeno 3 volte/settimana**, almeno 30' per volta. Uno studio di coorte su oltre 1600 bambini seguiti per 20 anni¹⁵ ha dato risultati ancor migliori: rispetto a soggetti che restavano inattivi, **chi è rimasto attivo o ha incre-**



mentato l'attività nel follow-up ha avuto rischi molto minori di **depressione**: -65% e -69% rispettivamente nei maschi, -32% e -27% (in questo caso n.s.) nelle donne.

Due revisioni sistematiche^{16, 17} hanno confrontato l'esercizio fisico con terapie di controllo o nessun trattamento nel trattamento della depressione in 35 RCT, documentando una moderata maggior efficacia dell'esercizio, un po' minore in studi di maggior durata. Nei 7 RCT di confronto tra esercizio e **psicoterapie** e nei 4 tra esercizio e **farmaci** non sono emerse differenze significative, ma comunque una **lieve tendenza a favore dell'esercizio**, che inoltre è risultato più efficace della luce brillante.

Va anche sfatata la convinzione che le cure usuali siano in media più accettate della prescrizione di attività fisica: il numero di **interruzioni dei programmi di attività fisica è risultato identico** a quello delle terapie (**farmaci o psicoterapie**) nei gruppi di controllo. Ancora, una revisione sistematica di 33 RCT¹⁸ ha dimostrato che anche **allenamenti di resistenza** (durata media 3-4 mesi), volti a migliorare forza, massa muscolare e potenza, **riducono in modo moderato i sintomi depressivi** (NNT 4).

È incoraggiante che per avere benefici non servano esercizi intensi. Lo studio HUNT¹⁹, su 34.000 abitanti di una contea norvegese seguiti 11 anni, mostra che già **1 ora a settimana di attività fisica nel tempo libero** basta a **ridurre del 12% i nuovi casi di depressione**. Anche lo **yoga** (~6-10 settimane) può ridurre depressione e ansia (-40%~)²⁰, senza effetti avversi.

Attività fisica e felicità

Studi innovativi su migliaia di utilizzatori di app di smartphone²¹ hanno documentato, con report soggettivi e misure oggettive, che i soggetti **fisicamente più attivi sono più felici**, che lo sono **nei momenti in cui sono più attivi** e che sia attività fisica che esercizio si associano a felicità. Una revisione sistematica (15 studi osservazionali, 8 di intervento)²² ha confermato l'associazione tra attività fisica e felicità, e che già

10' di attività fisica al dì o 1 giorno/settimana con esercizi aumentano benessere/felicità,

Tab. 1 – Efficacia (riduz. $\geq 50\%$ di punteggio standard per depressione, vs placebo =1)

Amitriptilina	2,13
Mirtazapina	1,89
Duloxetina	1,85
Venlafaxina	1,78
Paroxetina	1,75
Fluvoxamina	1,69
Escitalopram	1,68
Sertralina	1,67
Agomelatina	1,65
Bupropione	1,58
Fluoxetina	1,52
Citalopram	1,52
Trazodone	1,51
Clomipramina	1,49
Reboxetina	1,37





anche in anziani e pazienti con tumori.

Se farmaci, quali? ^d

Una colossale metanalisi di rete ²³ ha fornito aggiornate valutazioni comparative sugli antidepressivi. Ha incluso 522 RCT, con oltre 116 mila adulti con depressione maggiore di grado moderato-grave (escluse forme bipolari, resistenti o psicotiche; poco presenti anche le forme medio-lievi, più comuni negli studi dei MMG) e ha valutato efficacia e accettabilità comparative a 8 settimane di antidepressivi orali, 15 in commercio in Italia, fra loro o verso placebo.

Tutti sono risultati più efficaci del placebo, ma con alcune differenze di efficacia (Tab. 1), di accettabilità (Tab. 2) e di costi (Tab. 3), di cui i prescrittori dovrebbero tener conto, anzitutto nella prima scelta delle terapie, per garantire sostenibilità al SSN.

Amitriptilina risulta dominante per efficacia e prezzo, con sufficiente accettabilità (un suo limite può essere l'età anziana, per il forte effetto anticolinergico, specie ad alte dosi antidepressive), un pregio speciale l'**attività antidolorifica**, assente con altri antidepressivi.

Mirtazapina ha la 2^a maggior efficacia (e buona rapidità d'azione), con sufficienti accettabilità e prezzo.

Paroxetina, escitalopram e sertralina mostrano un equilibrio abbastanza buono tra le tre dimensioni.

Fluoxetina, con apparente accettabilità ²⁷, sembra l'unico antidepressivo con qualche efficacia in bambini e adolescenti ²⁴ (ma l'EMA riconosce indicazioni limitatissime per gli antidepressivi in pediatria).

L'accettabilità di **Agomelatina** non basta a giustificare il prezzo oggi altissimo. Ad es., trattare 10.000 pazienti/anno con escitalopram, paroxetina, sertralina, amitriptilina e mirtazapina (2.000 pz. ciascuno) anziché con agomelatina, farebbe recuperare al SSN 10 milioni di €/anno, senza ridurre l'efficacia delle cure.

Per farmaci che hanno perso il brevetto, la scelta di **principi attivi equivalenti** rispetto ad alcuni analoghi di marca **può consentire al paziente risparmi fino a centinaia di €/anno!**

Stessi dati, altri punti di vista ²³

Comunque il NNT è solo **10**, cioè: se 10 pazienti con depressione medio-grave assumono antidepressivi per 8 settimane, **~1 avrà un miglioramento ≥50%** grazie al farmaco (e altri **4 con il solo placebo**, o grazie alla **remissione spontanea di varie depressioni**) ²⁵. Medscape invece commenta il parametro di-

menzione dell'effetto ²⁶: un punteggio 0-0,25 significa beneficio minimo o nullo, **0,25-0,50 lieve, 0,50-1 da moderato a grande**, >1 enorme; la rilevanza clinica si pone di norma a 0,5. Solo nell'Appendice (pag. 142 !) la metanalisi ²³ mostra la dimensione dell'effetto: **amitriptilina**, con **0,62**, è l'unica a dare **benefici di qualche importanza clinica**, tutti gli altri antidepressivi sono **sotto 0,5**, in genere **<0,3**. Conclusione: l'efficacia è statisticamente significativa, ma ha **ben poco rilievo clinico**.

Ancora, Gøtzsche ²⁷, Direttore del Nordic Cochrane Centre, ha aggiornato una revisione che include anche pazienti esclusi dalle analisi delle case farmaceutiche (sponsor della maggior parte dei RCT considerati da Cipriani ²³), e preannuncia risultati ben diversi. Aveva già criticato la raccomandazione di Società professionali psichiatriche di **continuare a lungo con gli antidepressivi dopo la remissione**, chiedendo invece di **usarli quasi solo in situazioni acute** ²⁸, con chiari piani di deprescrizione. Anche il *Council for Evidence-based Psychiatry* <https://bit.ly/2NkpR6s> critica l'entusiasmo delle Società Psichiatriche sulla metanalisi ²³, che non dice nulla sul lungo termine (dove l'efficacia pare assai scarsa e gli effetti avversi sono seri), benché molti pazienti assumano antidepressivi per anni. In effetti gli ISRS presentano **toleranza, dipendenza e sindromi d'astinenza in almeno 1/3 di chi interrompe** simili a quelli delle benzodiazepine ²⁹, che **possono far pensare a ricadute** e far proseguire la cura.

Tab. 3 – Spesa SSN pz/anno di terapia (media € tra dosi in range terapeutico; Federfarma 08-2018)

Agomelatina	1.227
Bupropione	697
Venlafaxina	438
Reboxetina	402
Duloxetina	323
Fluvoxamina	268
Clomipramina	231
Trazodone	228
Fluoxetina	199
Mirtazapina	197
Paroxetina	169
Escitalopram	158
Sertralina	46
Citalopram	130
Amitriptilina	104

Tab.2 – Accettabilità (interruz. vs placebo. Se valori <1, meno interr. del placebo)

Agomelatina	0,84*
Fluoxetina	0,88*
Escitalopram	0,90
Citalopram	0,94
Amitriptilina	0,95
Paroxetina	0,95
Sertralina	0,96
Bupropione	0,96
Mirtazapina	0,99
Venlafaxina	1,04
Duloxetina	1,09
Fluvoxamina	1,10
Trazodone	1,15
Reboxetina	1,16
Clomipramina	1,30**

* signif. meno interr. di placebo

** signif. più interr. di placebo

Antidepressivi, mortalità e nuovi effetti avversi

Una metanalisi di 17 fra RCT e studi di coorte ³⁰ ha mostrato un inatteso **aumento del 33% della mortalità totale nella popolazione generale**

Basta farmaci
per depressioni
medio-lievi...



che assume antidepressivi, mentre nei pazienti CV il rischio non sembra aumentare, ma in tendenza ridursi (forse per l'azione antiplastrinica di molti antidepressivi, che in pazienti ad alto rischio CV può bilanciare altri effetti sfavorevoli).

Usando gli antidepressivi triciclici (es. amitriptilina) come gruppo di riferimento, la mortalità totale dei ben più prescritti ISRS (es. citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina...) sembra un po' maggiore (+10%, differenza non significativa), mentre quella di altri antidepressivi (es. inibitori delle MAO, bupropione, mirtazapina, trazodone...) risulterebbe maggiore (+35%). Inoltre, tra i molti seri effetti avversi noti, in parte già affrontati nelle Pillole³¹, ha avuto altre conferme l'aumento di fratture^{32, 33} e la dipendenza²⁹.

Conclusione

Allo stato delle conoscenze, il principio di precauzione rafforza la raccomandazione di riservare gli antidepressivi a forme gravi e medio-gravi di depressione maggiore, di facile diagnosi, sconsigliandoli in forme meno gravi, dove i vantaggi rispetto al placebo sono incerti o assenti (per cui gli screening di "forme dubbie" hanno davvero poco senso). Per queste andrebbero privilegiati altri approcci.

Quando si usano farmaci, insieme vanno comunque prescritti modelli alimentari salutari e attività fisica, da seguire come terapie di cui i medici verificano aderenza e persistenza^e. Ristrutturare almeno in parte lo stile di vita può evitare a molti la tossicità dell'uso prolungato di farmaci non più necessari.

Vanno anche diffuse conoscenze sulla deprescrizione, per affinare le capacità dei clinici di ridurre i farmaci in uso²⁸, specie in età geriatrica.

Dott. A. Donzelli, Consulente Appropriately CP – ATS Milano

1. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: the epidemiological transition. *Lancet*, 2015; 386: 2145.
2. Rudish B et al. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:227.
3. Psaltopoulou T et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Annals of neurology* (74.4) 2013: 580
4. Sánchez-Villegas A et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in SUN Project. *BMC Medicine* 2015;13:197 // 4'. - Association of Mediterranean dietary pattern with incidence of depression: the SUN cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1090.
5. Akbaraly TN et al. Adherence to healthy dietary guidelines and future depressive symptoms: Whitehall II study. *Amer J Clin Nutr* 2013; 97:419.
6. Lai JS et al. Syst. review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Amer J Clin Nutr* 2014; 99:181.
7. Sánchez-Villegas A et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression SUN Project. *BMC Medicine* 2015; 13: 197.
8. Sublette ME et al. Meta-analysis: Effects of Eicosapentaenoic

... ho deciso: prescriv
attività fisica (accettata)
su ricetta bianca!



Acid in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1577.

9. Sánchez-Villegas A et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED RCT. *BMC medicine* 2013; 11: 208

10. Jacka FN et al. A RCT of dietary improvement for adults with major depression (SMILES). *BMC medicine* 2017; 15: 23.

11. Parletta N et al. Med.-style dietary intervention ... improves diet quality and mental health in ... depression: RCT HELFIMED. *Nutr Neurosci* 2017; 7: 1.

12. Sanchez-Villegas A et al. The association between the Mediterranean lifestyle and depression. *Clin Psychol Science* 2016; 4: 1085.

13. Roh HW. Physical, social, religious activity and risk of depression in elderly: community-based longitudinal study Korea. *PLoS ONE* 2015; 10: e0132838.

14. Pinto Pereira SM et al. Depressive symptoms and physical activity during 3 decades in adult life. Bidirectional associations in a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:1373.

15. McKercher C et al. Physical activity ... depression in young adulthood: 20-year cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014; 49: 1823.

16. Cooney GM. Exercise for depression. *Cochrane Rev* 2013; 9: CD004366.

17. Kvam S. Exercise for depression: meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 202: 67.

18. Gordon BR et al. Efficacy of resistance exercise training with depressive symptoms. Meta-analysis of RCTs. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 566.

19. Harvey SB et al. Exercise and the prevention of depression: results of the HUNT Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 28.

20. Skowronek IB et al. Can yoga reduce symptoms of anxiety and depression? *J Fam Pract* 2014;63:398.

21. Lathia N et al. Happier people live more active lives: using smartphones to link happiness and physical activity. *PLoS ONE* 2017; 12: e0160589.

22. Zhang Z et al. A systematic review of the relationship between physical activity and happiness. *J Happiness Stud* 2018.

23. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 2018; 391:1357.

24. Cipriani A. Efficacy, tolerability of antidepressants for major depressive disorder children, adolescents: network meta-analysis. *Lancet* 2016; 388:881.

25. McCormack J et al. Effectiveness of antidepressants. *BMJ*. 2018; 360: k1073.

26. Ghaemi N. Antidepressant work for major depression! Not so fast. www.medscape.com/viewarticle/897878

27. v. anche Gotsche. Psichiatria letale, negazione organizzata. Ed. Fioriti 2017.

28. - PC. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *BMJ* 2015;350:h2435.

29. Therapeutics Initiative. Antidepressants withdrawal syndrome. *Therapeutics Letter* 112, 2018.

30. Maslej MM et al. Mortality and myocardial effects of antidepressants moderated by preexisting CVD: meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2017; 86:268.

31. Pillole di BPC 44/2007 e 70/2010.

32. Wu Q et al. Depression and risk of fracture and bone loss: an updated meta-analysis of prospective studies. *18 Osteoporos Int* 2018;29:1303.

33. Donzelli A et al. The underestimation of antidepressants role in risk of fractures: clinical and public health implications. *Osteoporos Int* 2018, in press.

(a) Sottolineare il potenziale, spesso ignorato, di questi interventi comportamentali non vuole certo sminuire il ruolo di fattori socioeconomici e ambientali/di contesto nel promuovere od ostacolare stili di vita protettivi.

(b) Nei RCT sulla depressione, l'effetto degli omega-3 è solo dell'EPA⁸ (il DHA potrebbe avere un ruolo sfavorevole). L'EPA, con azione antinfiammatoria, può essere introdotto con pesci, o meglio, sintetizzato a partire dall'omega-3 vegetale ALA (v. Pillola di ES 113/2015).

(c) Grandi studi di coorte hanno mostrato che bere molte bevande zuccherate (anche ipocaloriche!) si associa a sviluppo di depressione, al contrario di tè e caffè non zuccherato.

(d) Molti farmaci sono possibile (e inaspettata!) causa di depressione (Pillola BPC 155/18).

(e) Un classico errore è "aspettare che venga la voglia" di fare attività fisica/mangiar sano. Invece correggere gli stili di vita è una terapia, cui aderire con costanza e razionalità, perché "è così che la voglia tornerà"!

