

Eterogeneità della depressione: quali opportunità per le forme lievi e reattive allo stress

Claudio Mencacci, Gian Carlo Cerveri

Dipartimento Salute Mentale e Neuroscienze, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Summary

The World Health Organization indicates depression as one of the diseases with the greatest burden of disability, similar to severe diseases such as cancer and heart disease, thus correlating to huge social costs in medium/high income countries. A recent study found that up to 65% of individuals who suffer from depression defines the condition as seriously disabling. Despite this, many people with depression do not have access to any care system and remain without treatment. Depression is a heterogeneous disease that presents with different levels of severity, different qualitative subtypes, different relevance of psychopathological components, different time of onset (age, season, phase of reproductive life in women), different etiologic factors and different course.

There are mild mood deflection conditions, which develop after stressful events and do not qualify for depressive episodes completely defined according to diagnostic criteria currently provided by nosographic manuals. Often this condition affects subjects with a particular vulnerability to stress, therefore continuative treatment with antidepressants is not indicated. For these subjects dietary supplementation aimed at improving resistance to stress might be useful. According to the opinion of a well-established literature, these interventions can enhance the availability of serotonin precursors, thus stimulating the transmission of 5-hydroxytryptamine. This is the area of intervention of the most common antidepressants on the market today. Dietary implementation of precursors of this neurotransmitter can be an intervention strategy for mild conditions or can be aimed at preventing, in subjects at risk, the development of maladaptive responses to stress.

The best known serotonin precursor is L-tryptophan and scientific literature shows that alpha-lactalbumin, increasing the availability of tryptophan in the central nervous system, seems to produce significant clinical effects. There is no evidence of efficacy on mood in patients with moderate and severe depressive episodes, for which it is necessary to use antidepressant treatment suggested by the guidelines. It appears to have a positive effect on cognitive soft signs, i.e. mild cognitive impairment emerging in subjects with depressive symptoms or as a result of prolonged exposure to stress.

Introduzione

Nell'ambito degli interventi della medicina generale, della psichiatria e di tutta la medicina specialistica si osserva, con grande frequenza, la contemporanea espressione di sintomi della sfera ansiosa e della sfera depressiva. Questo tipo di legame si manifesta con modalità e decorso clinico differenti: a volte persone con patologie organiche manifestano sintomi di ansia che solo successivamente si associano ad una deflessione dell'umore, in altre occasioni sindromi depressive parzialmente trattate residuano in una cronica sintomatologia ansiosa ma, più frequentemente, il medico si occupa di persone che manifestano entrambi i sintomi contemporaneamente. Le condizioni di vita e di elevato stress

attuali contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia da disadattamento e di sviluppo di depressione. Un'indagine recentemente condotta in Europa¹ ha dimostrato che i disturbi affettivi comuni, ansia e depressione, hanno una prevalenza del 12% per disturbi di ansia clinicamente significativi e del 5-7% per la depressione maggiore. In Italia una stima a livelli di prevalenza omogenei prevede che disturbi clinicamente rilevanti di ansia e depressione riguardino circa 12 milioni di persone. Una recente indagine in Australia ha mostrato come la disabilità che i disturbi psichici comportano nella popolazione (pari a circa il 20% di quella indotta da tutte le malattie) sia dovuta per il 70% a ansia e depressione (35 + 35%).

Il setting della Medicina Generale (MG) è il primo e più importante filtro per il riconoscimento e il trattamento dell'ansia e della depressione nell'ambito della MG stessa e i medici di medicina generale (MMG) rappresentano l'unico contatto per oltre il 50% dei pazienti affetti da malattia psichiatrica. Un modello ampiamente utilizzato è quello della *Stepped care* per la cura dell'ansia e della depressione, in cui si delinea un modello di percorso diagnostico terapeutico strutturato a tappe successive, definite in base a diversi obiettivi clinici. Per ciascuna fase (*step*) si indicano gli interventi più appropriati e il contesto in cui realizzarli. La misurazione (stadiazione) dell'intensità e della gravità dei disturbi depressivi e di ansia ha occupato i clinici per molti anni

perché da questo dipendeva l'indicazione di quali interventi fossero maggiormente indicati, la loro successione o combinazione e il coinvolgimento delle diverse figure professionali.

Utile, oltre l'attenta valutazione sintomatologica e clinica, si è dimostrato l'utilizzo di alcune scale psicometriche che permettono di valutare la gravità e monitorare gli effetti del trattamento.

In particolare la *Hamilton Rating Scale* Ansia e Depressione (HSR-A HSR-D), la MADRAS, la STAI (*state trait Anxiety inventory*) e la PHQ 9, inoltre le scale di autovalutazione dell'Ansia e Della Depressione di Zung sono in grado di indicare attraverso 20 domande l'intensità dell'ansia (bassa, moderata, elevata, meritevole di attenzione clinica) o della depressione (nella norma, moderata, elevata, meritevole di attenzione clinica).

La depressione è una grave patologia medica che colpisce nel mondo oltre 360 milioni di persone, determina marcata sofferenza individuale, familiare e sociale. È una patologia a patogenesi multifattoriale legata alla combinazione di fattori genetici (familiarità), vulnerabilità individuali, aspetti di personalità, problemi psicologici e relazionali, elementi stressanti socio ambientali.

Sintomi

La depressione si esprime attraverso una costellazione di sintomi, i più frequenti dei quali sono: perdita di interesse e piacere (anedonia), stanchezza fisica (astenia), disturbi del sonno e dell'appetito, difficoltà di concentrazione, sintomi somatici. Un episodio depressivo non trattato ha solitamente durata di alcuni mesi e tende a recidivare con frequenza crescente nel corso dell'esistenza (60% dopo il primo episodio) ².

Statistiche

La depressione è presente in tutto il mondo, con stime di prevalenza nel corso della vita intorno al 6-12%. L'esordio compare solitamente in età giovanile (20-25 anni) sebbene non sia infrequente il riscontro di un primo episodio in età senile. La prevalenza è circa doppia nelle donne rispetto agli uomini, e vengono colpite tutte le fasce sociali. La ricerca ha evidenziato fattori di rischio che possono favorire la comparsa di depressione quali

essere single, condizioni socioeconomiche sfavorevoli, l'abuso di sostanze, condizioni di stress ambientale cronico.

La *World Health Organization* indica la depressione come una delle malattie con il maggior carico di disabilità, al pari di patologie gravi quali le neoplasie e le cardiopatie e, come tale, la correla a enormi costi sociali nei paesi di medio/alto tenore economico ³. Un recente studio ha evidenziato che fino al 65% degli individui che soffrono di depressione definisce la condizione come gravemente disabilitante. Nonostante questo, molte persone affette da depressione non accedono ad alcun sistema di cure e rimangono senza trattamento. La depressione è una patologia eterogenea che si manifesta con:

- diversi livelli di gravità;
- diversi sottotipi definiti qualitativamente;
- diversa salienza delle varie componenti psicopatologiche;
- diverse epoche di insorgenza (età, stagioni, fasi della vita riproduttiva nella donna);
- diversi fattori etiologici riconoscibili;
- diverse modalità di decorso.

Questa eterogeneità:

- produce scenari epidemiologici molto differenti a seconda del contesto di riferimento;
- può rilevarsi anche nel singolo paziente da un episodio all'altro;
- è correlata (in modo complesso) con la risposta ai vari interventi terapeutici;
- riflette (probabilmente) la molteplicità dei fattori di vulnerabilità, precipitanti e protettivi e dei percorsi patogenetici coinvolti.

Siamo davanti a un *continuum* che va dalla tristezza in risposta ad eventi vitali (emozione primaria) – in un crescendo di intensità e durata nel tempo della deflessione del tono dell'umore e degli altri sintomi – verso una depressione lieve, moderata o grave. Tra tristezza normale e depressione lieve troviamo la forma definita come depressione subclinica (pochissimi sintomi, 2-4 lievi prevalentemente di tipo somatico e cognitivo).

Depressione lieve (DSM 5)

Sono presenti pochi sintomi, o nessuno, in eccesso rispetto a quelli richiesti per porre la diagnosi; l'intensità dei sintomi causa disagio ma è gestibile; i sintomi comportano una lieve compromissione del funzionamento sociale o lavorativo.

Depressione moderata

Il numero dei sintomi, l'intensità dei sintomi e/o la compromissione funzionale sono tra "lieve" e "grave".

Depressione grave

Il numero dei sintomi è sostanzialmente in eccesso rispetto a quello richiesto per porre la diagnosi; l'intensità dei sintomi è causa di grave disagio e non gestibile; i sintomi interferiscono in modo marcato con il funzionamento sociale e lavorativo.

Le Tabelle I e II indicano i Cluster sintomatologici e i congruenti interventi multidisciplinari consigliati, le figure professionali coinvolte e le strategie a seconda dell'intensità (sotto soglia, lieve, moderata, grave).

La presenza di uno stato depressivo può influenzare l'accuratezza con cui una persona riferisce sugli eventi di vita recenti, e il significato attribuito a tali eventi può esporre una persona ad eventi di vita sfavorevoli. Inoltre la valutazione se un evento sia stato realmente decisivo nel precipitare uno stato depressivo e la determinazione della proporzionalità tra l'evento e la risposta possono essere difficili, e richiedere un giudizio soggettivo da parte del clinico ha un rischio elevato di scarsa riproducibilità.

Cercando la diagnosi e la cura

I disturbi dell'umore subclinici, lievi e lievi-moderati risultano gestiti prevalentemente nella pratica di MG. Nonostante ciò, si ritiene che la capacità di diagnosticare disturbi affettivi sia ancora insoddisfacente ⁴.

È molto importante che le persone affette da depressione ricevano una diagnosi corretta e vengano avviate precocemente ad un trattamento efficace.

Gli interventi farmacologici

Se la patologia depressiva presenta frequentemente un decorso naturale cronico e invalidante, gli interventi farmacologici con antidepressivi indicati nelle forme lievi-moderate, moderate e gravi hanno prodotto risultati rilevanti sia nella remissione della fase acuta, sia nella prevenzione di ulteriori episodi. Una importante metanalisi ha dimostrato come il trattamento farmacologico riduca del 70% il rischio di ricorrenza ⁵. Le molecole con i dati di letteratura più consi-

TABELLA I.

Tabella della gravità del disturbo depressivo per cluster sintomatologici.

Cluster dei sintomi di depressione	Lieve	Moderata	Severa
Umore	<ul style="list-style-type: none"> Umore abbattuto Gioia ridotta Pianto Ansia Irritabilità 	<ul style="list-style-type: none"> Ridotto interesse per le cose Ridotto piacere Ridotta reattività 	<ul style="list-style-type: none"> Nessun interesse nel fare le cose Nessun piacere nel fare le cose Nessuna reattività
Ideazione depressiva	<ul style="list-style-type: none"> Perdita di fiducia 	<ul style="list-style-type: none"> Pessimismo su futuro Sentimenti di svalutazione o di fallimento Idee paranoide 	<ul style="list-style-type: none"> Disperazione, perdita di speranza nel futuro, autorimproveri, colpa, vergogna Idea della malattia come punizione Delirio paranoide o nichilistico
Cognitività	<ul style="list-style-type: none"> Dimenticanze minori o perdita di concentrazione 	<ul style="list-style-type: none"> Indecisioni Dimenticanze 	<ul style="list-style-type: none"> Incapacità a prendere decisioni Capacità di pensiero rallentata Apparente disfunzione cognitiva (pseudodemenza)
Aspetti somatici	<ul style="list-style-type: none"> Scarsa energia Perdita di interesse per il cibo Riduzione della libido Insomnia iniziale lieve; 1-2 risvegli per notte 	<ul style="list-style-type: none"> Scarsa energia Alimentazione solo in seguito a stimolo, lieve perdita di peso Perdita della libido Insomnia iniziale, diversi risvegli per notte 	<ul style="list-style-type: none"> Nessuna energia Incapacità di alimentarsi, severa perdita di peso Assenza di libido Rallentamento o agitazione psicomotoria Grave insomnia
Aspetto sociale	<ul style="list-style-type: none"> Ritiro sociale lieve 	<ul style="list-style-type: none"> Apatia e ritiro sociale Difficoltà lavorative 	<ul style="list-style-type: none"> Apatia e ritiro sociale Marcata disabilità lavorativa Scarsa cura di sé
Aspetti suicidari	<ul style="list-style-type: none"> Vita non gioiosa, non vale la pena di vivere 	<ul style="list-style-type: none"> Pensieri di morte o suicidio 	<ul style="list-style-type: none"> Pianificazione o tentativi di suicidio

TABELLA II.

Multidisciplinary management of depression.

Stage of depression	Characteristics	Management strategies	Services providers
I: sub-threshold of "minor"	Depressive symptoms: 2-4	Support, psychoeducation, active monitoring	Family physician, psychologist, counselor
II: mild	HAMD: 8-16 Depressive symptoms: 5-6 Manageable intensity Minor impairment	Low-intensity psychosocial interventions; medication or evidence-based psychotherapies if persistent	Family physician, psychiatrist, psychologist
III: moderate	HAMD: 17-23 Number of symptoms, intensity and impairment between "mild" and "severe"	Medication and/or evidence-based psychotherapies	Psychiatrist (supported if needed by psychologist, psychiatric nurse, social worker, psychosocial rehabilitation technician)
IV: severe	HAMD: 24+ Depressive symptoms: 8+ Distressing intensity Marked impairment	Medication (with possible combination of evidence-based psychotherapies) If melancholic, TCAs > SSRIs If psychotic, add antipsychotics	Psychiatrist (supported if needed by psychologist, psychiatric nurse, social worker, psychosocial rehabilitation technician)

- The thresholds should have a clear empirical support, should be less generic and should take into account the nature of the symptoms in addition to their number.
- The quality of the evidence supporting the efficacy of some intervention should be improved.
- Trials should focus on the "differences" in addition to the "equivalence" between the various interventions.
- There are huge problems with the availability of several interventions and the relevant trained personnel in ordinary practice.

stenti sull'argomento sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) a cui più recentemente si sono aggiunti gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) e multimodali. Questi gruppi di molecole presentano un buono spettro di efficacia e, rispetto ai trattamenti con la prima generazione di antidepressivi triciclici e IMAO, un profilo sicuramente superiore di tollerabilità e sicurezza.

Dal punto di vista farmacologico il trattamento si avvale di molti composti, con differenti e polimorfi profili di efficacia e tollerabilità. La scelta della strategia terapeutica nel singolo paziente deve tenere conto di molte variabili alla luce delle evidenze progressivamente disponibili e della disponibilità di nuove molecole frutto della ricerca.

Le possibilità fornite dall'attuale farmacopea di molecole ad azione antidepressiva, oggi scelta di prima linea, combinate con interventi psicoterapici cognitivi, contribuiscono a soddisfare ulteriormente i bisogni ancora senza risposta delle persone che ne sono affette. Inoltre, emerge che la patologia depressiva presenta un elevato grado di complessità e che le risposte terapeutiche devono essere mirate ai diversi aspetti dell'equilibrio biopsicosociale del soggetto al fine di ottimizzare i risultati della cura. Rimane aperto il trattamento delle forme subcliniche (sottosoglia) e lievi dove i dati indicano parità di efficacia tra interventi farmacologici, psicoterapici, psicoeducativi, psicosociali. La risposta ai farmaci antidepressivi non è influenzata dal fatto che la depressione sia stata preceduta o meno da un evento di vita significativo.

L'intervento psicoterapico

L'intervento psicoterapico per i disturbi depressivi ha vissuto vicende alterne nel corso degli ultimi 50 anni. L'introduzione di nuove generazioni di antidepressivi a maggiore tollerabilità ha reso accessibile a molti un trattamento adeguato.

Solo negli ultimi anni sono emerse, grazie alle conoscenze fornite dalle neuroscienze, nuove evidenze sull'efficacia anche biologica di interventi psicoterapici nella terapia depressiva. Un intervento psicoterapico, quando efficace, è in grado di produrre modificazioni dell'architettura neuronale del paziente depresso, che appaiono complementari a quelli messi in atto dai trattamenti antidepressivi parimenti efficaci.

A seguito del rinnovato interesse della comunità scientifica, sono state recentemente pubblicate ricerche da cui emerge una efficacia antidepressiva degli interventi psicoterapici (con maggior frequenza gli studi sono relativi a modalità di intervento cognitivo comportamentale) solo lievemente inferiore rispetto al trattamento standard con antidepressivi⁶.

L'intervento terapeutico sugli stili di vita

I dati più rilevanti riguardano l'implementazione dietetica di un amminoacido essenziale come il triptofano, con effetti rilassanti e ipnotici nella somministrazione in acuto e una capacità di modulazione del tono affettivo su periodi prolungati.

Altrettanto interessante sembra essere un utilizzo costante di alimentazione ricca di acido folico e acidi grassi polinsaturi (omega 3).

Un altro importante elemento di trattamento e prevenzione della patologia depressiva risulta essere la regolare attività fisica. Numerose ricerche indicano l'effetto positivo della regolare attività sia nel condurre, come unico intervento, ad un significativo miglioramento nelle condizioni più lievi, sia nel favorire una risposta clinica in corso di trattamenti antidepressivi nelle forme più gravi. L'attività fisica regolare, inoltre, produce anche un effetto protettivo sul rischio di recidiva.

Recenti studi indicano come l'attività fisica (camminare) condotta 3 volte alla settimana per almeno 40-60 minuti possa significativamente ridurre fenomeni di decadimento cognitivo con riduzione delle patologie degenerative. Essa avrebbe una azione di stimolo sulla neurogenesi a tutte le età. Questo dato apre a importanti opportunità di facilitare l'attività fisica nelle persone sopra i 60 anni e ad utilizzare al meglio gli spazi cittadini⁷.

Implementazione di triptofano tramite assunzione di α -lactalbumina in soggetti con forme depressive lievi e reattive allo stress

Esistono condizioni di deflessione dell'umore lieve che si sviluppano dopo eventi

di stress che non si qualificano per episodi depressivi definiti completamente secondo i criteri diagnostici attualmente previsti dai manuali nosografici, pur presentando segni di rilievo clinico capaci di produrre sofferenza nell'individuo. Spesso riguardano soggetti con particolare vulnerabilità allo stress per cui il trattamento con antidepressivi risulta non indicato in modo continuativo. Per tali soggetti potrebbe, in alcune occasioni, essere indicato avviare interventi di supplementazione dietetica finalizzata a migliorare la resistenza allo stress. Tali interventi passano, a giudizio di una letteratura ormai consolidata, tramite il potenziamento della disponibilità di precursori serotoninergici, con la finalità di stimolare la trasmissione di 5-idrossitriptamina. Questo è l'ambito di intervento dei più diffusi antidepressivi oggi in commercio. L'implementazione dietetica di precursori di questo neurotrasmettitore può risultare una strategia di intervento per condizioni lievi o per intervenire preventivamente in soggetti a rischio di sviluppare risposte disadattative allo stress.

Il precursore della serotonina più noto è L-triptofano (TRP), che è disponibile come supplemento dietetico e come tale è stato testato. I risultati ottenuti sulla sua efficacia come antidepressivo sono stati caratterizzati da evidenze limitate o inconsistenti, pertanto non è utilizzabile come intervento alternativo all'utilizzo degli antidepressivi. Maggiori dati si sono accumulati sugli effetti di un'implementazione di TRP nel migliorare i bias cognitivi associati a patologia depressiva e soprattutto per rendere più efficiente la gestione dello stress in soggetti vulnerabili. In una ricerca del 2006⁸ gli autori hanno testato gli effetti di una implementazione dietetica con triptofano o placebo in 38 volontari sani di sesso femminile. Il gruppo con TRP ha mostrato maggiore capacità di riconoscimento di espressioni facciali positive e minore attenzione alle espressioni negative. Risultavano diminuite l'allerta e la responsività verso stimoli negativi. A giudizio degli autori il ruolo chiave della serotonina nella processazione emotiva fornisce supporto alla possibilità di supplementi dietetici con triptofano in soggetti con forme depressive lievi o a rischio di sviluppare reazioni depressive.

Il potenziamento della trasmissione serotoninergica a livello cerebrale è un effetto

dello stress ben conosciuto; secondo alcuni autori un innalzamento dell'attività di questo neurotrasmettitore potrebbe aumentare la capacità di adattamento allo stress e prevenire un deterioramento del tono dell'umore come conseguenza di un cattivo adattamento alla stimolazione stressante. L'arrivo di TRP, precursore della serotonina, nel sistema nervoso centrale è influenzato dall'incresione alimentare dello stesso, che modifica il rapporto tra TRP e grandi aminoacidi neutri (LNAA). Per questo motivo una dieta ricca di TRP porta a un aumento di TRP a livello cerebrale che potrebbe comportare un'aumentata sintesi di serotonina in grado di migliorare le capacità di *coping* allo stress, soprattutto in soggetti vulnerabili. In uno studio del 2000⁹ l'effetto di supplemento dietetico di triptofano è stato testato su 29 soggetti ad elevata vulnerabilità per lo stress e su 29 controlli a bassa vulnerabilità, tramite l'utilizzo di α -lattoalbumina bovina.

L' α -lattoalbumina è una sieroproteina che, a differenza di tutte le altre proteine che precipitano nell'ambiente acido dello stomaco, transita velocemente attraverso il tratto gastrico, arriva nell'intestino completamente demolita in peptidi che passano liberamente attraverso la membrana intestinale. Nel sangue continua la sua demolizione fino ad aminoacidi liberi. In particolare, tra le proteine, le sieroproteine producono il maggior aumento dei livelli plasmatici, in quanto non precipitano nell'ambiente acido dello stomaco. Caratteristica peculiare dell' α -lattoalbumina è la sua composizione aminoacidica particolarmente ricca di triptofano e povera del gruppo di aminoacidi che competono per la sua captazione (dal sangue al cervello) cerebrale, i *large neutral amino acids* (LNAA: tirosina, valina, metionina, isoleucina, leucina e fenilalanina).

La maggior parte delle proteine della nostra dieta sono povere in triptofano e ricche dei competitori LNAA, mentre l' α -lattoalbumina contiene il 4,8% di triptofano vs l'1,1% della caseina.

L' α -lattoalbumina, assunta oralmente, aumenta anche del 50% il rapporto plasmatico TRP/LNAA. Da questo rapporto dipende la quantità di triptofano captato dal cervello e da questa quantità dipende la sintesi cerebrale della serotonina (Chugani lo dimostra

con la PET): tale dato è stato recentemente dimostrato sperimentalmente da Choi e Fernstrom¹⁰: dopo 9 giorni di ripetute somministrazioni orali si ha un aumento significativo della sintesi di serotonina. Nella ricerca di Markus⁷ gli autori hanno osservato che rispetto all'utilizzo di caseina la lattealbumina aumenta del 48% il rapporto TRP/LNAA; essi hanno inoltre osservato che i soggetti vulnerabili allo stress e trattati con lattealbumina presentavano livelli più elevati di prolattina ($p = 0,001$), diminuzione dei livelli di cortisolo ($p = 0,036$) e riduzione di sentimenti depressivi percepiti soggettivamente ($p = 0,007$) quando esposti a eventi stressanti. Gli autori concludono che l'implementazione dietetica con lattealbumina sembra essere in grado, in soggetti vulnerabili, tramite l'aumento della disponibilità di triptofano a livello cerebrale, di migliorare le capacità di coping.

Nel 2002 Markus et al. pubblicarono un'altra ricerca con un disegno sperimentale simile: uno studio in doppio cieco controllato con placebo *cross over*, in cui i soggetti venivano trattati con implementazione dietetica di lattealbumina e caseina¹¹. In questo studio gli autori cercarono di studiare il funzionamento cognitivo dei soggetti a seguito di esposizione allo stress. Partendo dall'osservazione che spesso la prestazione cognitiva declina dopo esposizione prolungata allo stress, gli autori hanno supposto che una maggiore disponibilità di TRP, intervenendo sulla trasmissione serotoninergica, è in grado di modificare questa condizione. I risultati della ricerca confermano che la lattealbumina aumenta il rapporto tra triptofano e grandi aminoacidi neutri in modo significativamente maggiore della caseina. Le funzioni di *Memory Scanning* risultavano significativamente incrementate ($p = 0,019$) solo nel sottogruppo ad elevata vulnerabilità per lo stress. Questo risultato ha portato gli autori a concludere che l'implementazione dietetica con lattealbumina migliora le funzioni cognitive in soggetti vulnerabili allo stress.

Una ricerca di Booij et al.¹² tramite un disegno sperimentale randomizzato vs placebo *cross over*, caratterizzato dall'implementazione di lattealbumina vs caseina in soggetti ricoverati per depressione e volontari sani, ha monitorato gli effetti prodotti dall'aumento della disponibilità di

triptofano in soggetti ricoverati per depressione e soggetti sani.

Gli autori hanno osservato che l'implementazione dell' α -lattoalbumina non aveva un effetto diretto sull'umore nei soggetti ricoverati, ma produceva un aumento della memoria visiva e delle funzioni motorie semplici. Tale effetto risultava indipendente dalla storia di depressione.

Conclusioni

Dai dati della letteratura scientifica emerge che la α -lattoalbumina, tramite un aumento della disponibilità di triptofano a livello del sistema nervoso centrale, sembra produrre effetti di rilievo dal punto di vista clinico. Non emergono evidenze di efficacia sull'umore in soggetti affetti da episodi depressivi di gravità moderata e grave, per i quali è necessario utilizzare i trattamenti antidepressivi previsti dalle linee guida. Risulta invece un'attività positiva su *soft cognitive signs*, cioè su quelle alterazioni cognitive lievi che emergono in soggetti con sintomi depressivi o a seguito di prolungata esposizione a stress.

Potrebbe pertanto essere utile identificare alcune condizioni tipiche in cui l'implementazione di questa proteina potrebbe portare a giovamento nel paziente:

- 1) soggetti con patologia depressiva clinicamente rilevante e in trattamento con terapia antidepressiva. L'aggiunta nella dieta di lattealbumina potrebbe migliorare il *pattern* di funzionamento cognitivo contribuendo a una capacità più rilevante di interagire con eventi positivi;
- 2) soggetti con ansia lieve, tensione interna, sintomatologia soggettivamente sgradevole con un impatto sulla qualità di vita senza segni clinicamente rilevanti di patologia francamente depressiva potrebbero beneficiare di tale implementazione dietetica per il miglioramento della percezione del proprio stato di salute;
- 3) soggetti personologicamente vulnerabili allo stress che affrontino un periodo di difficoltà nella propria vita potrebbero migliorare le proprie capacità di adattamento, a seguito di un'implementazione dietetica di lattealbumina, tramite una migliore capacità di gestione dello stress dal punto di vista sia biologico che cognitivo.

Bibliografia

- 1 Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharm 2011;21:655-79.
- 2 American Psychiatric Association. *DSM 5 Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*. Milano: Raffaello Cortina Editore 2014.
- 3 World Health Organization. *The Global Burden of disease: 2004 update*. Geneve, Switzerland 2008.
- 4 Castellini G, Pecchioli S, Cricelli I, et al. *How to early recognize mood disorders in primary care: a Nationwide population-based, cohort study* Eur Psychiatry 2016;37:63-9.
- 5 Geddes J, Butler R, Hatcher S, et al. *Depression in adults*. Clin Evid 2006;(15):1366-406.
- 6 Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, et al. *Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies*. J Clin Psychiatry 2008;69:1675-85.
- 7 Mencacci C, Cerveri GC. *Etiopatogenesi e Clinica della Depressione. Libro Bianco sulla Depressione*. Milano: FrancoAngeli 2016.
- 8 Murphy SE, Longhitano C, Ayres RE, et al. *Tryptophan supplementazione induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers*. Psychopharmacology 2006;187:121-30.
- 9 Markus CB, Olivier B, Panhuysen GE, et al. *The bovine protein α -lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress*. Ann J Clin Nutr 2000;71:1536-44.
- 10 Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, et al. *The chronic ingestion of diets containing different proteins produces marked variations in brain tryptophan levels and serotonin synthesis in the rat*. Neurochem Res 2011;36:559-65.
- 11 Markus CB, Oliver B, de Haan HF. *Whey protein rich in α -lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performances in stress-vulnerable subjects*. Am J Clin Nutr 2002;75:1051-6.
- 12 Booij L, Merens W, Markus CR, et al. *Diet rich in α -lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls*. J Psychopharmacol 2006;20:526-35.