

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe biomedicale



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT
PARTICULARITĂȚI ALE FACTORILOR
DE RISC ȘI ALE MANIFESTĂRILOR
CLINICE ÎN PATOLOGIA
NEUROCOGNITIVĂ ȘI
CARDIOVASCULARĂ A VÂRSTNICULUI

Doctorand,

OPREA VIOLETA DIANA

Conducător științific,

Prof. univ. dr. habil. ROMILA AURELIA

Seria M Nr. 7

GALAȚI

2024

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe biomedicale



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**PARTICULARITĂȚI ALE FACTORILOR DE RISC ȘI ALE
MANIFESTĂRILOR CLINICE ÎN PATOLOGIA NEUROCOGNITIVĂ ȘI
CARDIOVASCULARĂ A VÂRSTNICULUI**

Doctorand

OPREA VIOLETA DIANA

Președinte, Prof. univ. dr. NECHITA AUREL, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Conducător științific, Prof. univ. dr. habil. ROMILA AURELIA, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Referenți științifici Prof. univ. dr. habil. PRADA GABRIEL IOAN, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București
Conf. univ. dr. HERGHELEGIU ANNA MARIE, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București
Prof. univ. dr. habil. MATEI MĂDĂLINA NICOLETA, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Seria M Nr. 7

GALAȚI

2024

Cuprins

Lista cu abrevieri și simboluri	
Introducere și motivația alegerii temei	Pag. 1
I. Partea generală (Stadiul actual al cunoașterii)	Pag. 7
I.1. Inter-relații între factorii de risc din patologia geriatrică neurocognitivă și cea cardiovasculară	Pag. 7
I.1.1. Factori de risc cardiovascular și neurocognitiv modificabili – considerații privind populația vârstnică	Pag. 10
I.1.2. Evaluarea riscului cardiovascular și neurocognitiv – particularități la pacienții geriatrici	Pag. 14
I.2. Manifestări clinice particulare ale patologiei neurocognitive la vârstnici și conexiuni cu factori de risc specifici	Pag. 22
I.2.1. Manifestări depresive în demență	Pag. 26
I.2.2. Manifestări particulare la vârstnicii diagnosticați cu COVID-19 și impactul pandemiei asupra pacienților cu demență	Pag. 33
I.3. Particularități în utilizarea unor biomarkeri pentru stratificarea riscului pacienților vârstnici cu geropatii frecvente (insuficiența cardiacă, demența Alzheimer și demența mixtă)	Pag. 37
I.3.1. Repere actuale privind biomarkerii demenței: demența Alzheimer și demența mixtă	Pag. 38
I.3.2. Valoarea peptidului natriuretic de tip B (BNP) și a antigenului tumoral CA125 ca biomarkeri în insuficiența cardiacă și alte patologii cardiovasculare cronice ale vârstnicului	Pag. 43
I.4. Evaluarea geriatrică standardizată/ complexă	Pag. 49
II. Partea specială: Contribuții personale	Pag. 56
II.1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale cercetării doctorale	Pag. 56
II.2. Metodologia generală a cercetării	Pag. 59
II.3. Studiul 1: Corelații ale comorbidităților cardiovasculare cu alți factori de risc neurocognitiv la pacienții diagnosticați cu demență: nivelul seric al Vitaminei D, statusul funcțional, manifestările depresive	Pag. 60
II.3.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	Pag. 60
II.3.2. Material și metodă	Pag. 62
II.3.3. Rezultate	Pag. 64
II.3.4. Discuții	Pag. 136
II.3.5. Concluzii	Pag. 138
II.4. Studiul 2: Afecțiunea COVID-19 - impact neuropsihic și social particular la vârstnici	Pag. 138
II.4.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	Pag. 138
II.4.2. Studiu prospectiv privind manifestările psihiatrice în cadrul afecțiunii COVID-19 la vârstnici	Pag. 141
II.4.2.a Material și metodă	Pag. 142
II.4.2.b Rezultate	Pag. 142

II.4.3. Asocierea depresiei ca manifestare în cadrul tabloului clinic al demenței- Studiu retrospectiv pentru primele 12 luni ale pandemiei COVID-19	Pag. 148
II.4.3.a Material și metodă	Pag. 148
II.4.3.b Rezultate	Pag. 149
II.4.4. Limitarea accesului la servicii medicale pentru pacienții cu demență în primele 12 luni ale pandemiei COVID-19- Studiu comparativ	Pag. 150
II.4.4.a Material și metodă	Pag. 151
II.4.4.b Rezultate	Pag. 151
II.4.5. Discuții generale privind impactul COVID-19 la vârstnici	Pag. 155
II.4.6. Concluzii	Pag. 156
II.5. Studiul 3: Manifestările depresive în demența Alzheimer- între cauză etiopatogenică și prodrom	Pag. 157
II.5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	Pag. 157
II.5.2. Material și metodă	Pag. 158
II.5.3. Rezultate	Pag. 159
II.5.4. Discuții	Pag. 174
II.5.5. Concluzii	Pag. 178
III. Concluziile generale, Contribuții originale și Perspective	Pag. 179
Referințe bibliografice	Pag. 187
Lista cu lucrările științifice publicate ca rezultat al cercetării doctorale	Pag. 197
Lista figurilor	Pag. 201
Lista tabelor	Pag. 203
Anexe	Pag. 206

Lista cu abrevieri și simboluri

25(OH)VitD: 25-hidroxi vitamina D serică
AD: Boala Alzheimer (Alzheimer's Disease)
ADH: hormonal antidiuretic/ vasopresina
ANP: peptid natriuretic de tip A sau atrial (A-type/ Atrial natriuretic peptide)
ANU-ADRI: Australian National University Alzheimer's Disease Risk Index
APOE4/ APOE ε4: alela ε4 a genei apolipoproteinei E
AVC: accident vascular cerebral
AβPP: proteina precursoră de amiloid-β (Amyloid-B Protein Precursor),
BIN1: gena Integrator de legătură 1 (Bridging Integrator 1)
BNP: peptidul natriuretic de tip B (B-type/ Brain natriuretic peptide)
BP: Boala Parkinson
BPOC: Boală pulmonară obstructivă cronică
CA 125: Carbohydrate Antigen 125
CAIDE: Cardiovascular Risk Factors, Ageing, and Dementia score, Finlanda
CDR: Scala de evaluare clinică a demenței (Clinical Dementia Rating)
CGA: Evaluarea Geriatrică Standardizată/ Complexă (Comprehensive Geriatric Assessment)
CLU clusterina
DRS: Dementia Risk Score, Marea Britanie
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (American Psychiatric Association, 2013)
ECG: electrocardiograma
EEG: Electroencefalografie
FDG-PET CT: Tomografia cu emisie pozitronică cu fluorodeoxiglucoză (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)
CGA: Evaluarea Geriatrică Complexă/ Comprehensivă (Comprehensive Geriatric Assessment)
GSA: Evaluarea Geriatrică Standardizată (Geriatric Standardized Assessment)
GWAS: studii de asociere la nivelul genomului (Genome-Wide Association Studies)
HPA: axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
IC: Insuficiență cardiacă
ICA: Insuficiență cardiacă acută
LCR: lichid cefalorahidian
MCI: tulburări cognitive usoare (Mild Cognitive Impairment)
MDRD: Modificare a dietei în bolile renale (Modification of Diet in Renal Disease)
miARN: MicroARN (miRNA)
MMSE: Mini Mental State Evaluation
MNA: Mini-Evaluarea Nutrițională (Mini Nutritional Assessment)
NT-proBNP: peptidul natriuretic de tip B pro-terminal (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)
PCR: proteina C reactivă
PIB-PET: Pittsburgh compound B-positron emission tomography
PICALM: proteina de legare a fosfatidilinozitolului la ansamblul clatrină (Phosphatidylinositol Binding Clathrin-Assembly Protein)
PSEN1: presenilină 1

PSEN2: presenilină 2

PSG: polisomnografia

REM: mișcări oculare rapide (Rapid Eye Movement)

RNFL: strat fibre nervoase retiniene (Retinal Nerve Fiber Layer)

RT-PCR: test Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SCORE: Estimarea Sistematică a Riscului Coronarian (Systematic Coronary Risk Evaluation)

STEP: Analiza comparativă în etape a statusului neurocognitiv (Stepwise Comparative Status Analysis)

UKBDRS: Scorul Biobank al riscului de demența din Regatul Unit al Marii Britanii (UK Biobank Dementia Risk Score)

Introducere și ipoteze de cercetare doctorală

Din multitudinea de inter-relații între factorii de risc ai patologiei neurocognitive și cardiovasculare a vârstnicului, pornind de la cazuistica deosebit de complexă întâlnită în Clinica de Geriatrie și Gerontologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sf. Apostol Andrei din Galați, am ales să analizăm impactul și corelațiile dintre parametrii reprezentați de patologii și comorbidități frecvente în geriatrie, statusul cognitiv și funcțional al pacienților și anumiți biomarkeri al căror rol este încă în curs de evaluare pentru anumite afecțiuni manifeste la vârstnici. Riscul asociat vârstei crește dificultatea de diagnosticare corectă și cât mai precoce, dar și de management adecvat în prezenta multipatologiilor specifice, a fragilității și insuficiențelor de organ, a provocărilor privind comunicarea cu pacientul și a necesității respectării principiului autonomiei personale.

În cadrul cercetării doctorale efectuate, trei ipoteze clinice- distincte în geriatrie față de medicina adultului tânăr- au fost luate în considerare:

1. Corelațiile dintre patologia cardiovasculară și funcțiile neuro-cognitive sunt complexe și implică multiple mecanisme, însă relația bidirecțională între ele este cu siguranță influențată și de alți factori. Este demonstrată implicarea Vitaminei D (calciferol) în evoluția statusului neurocognitiv legată de înaintarea în vârstă, însă cu siguranță există și alți factori de risc corelați întrucât nu toate cazurile de carență de Vitamina D evoluează spre demență; vom analiza parametrii relevanți din cadrul Evaluării Geriatrie Standardizate și corelațiile acestora cu nivelurile serice ale vitaminei D. Stratificarea riscului în patologia cardiovasculară a vârstnicului este strâns corelată cu manifestările neurocognitive- optimizarea rezultatelor terapeutice impune identificarea precoce și utilizarea diferită a unor biomarkeri la pacienții geriatrici;

2. Implicațiile pandemiei COVID-19 asupra pacienților vârstnici au fost semnificativ diferite față de populația adultă în general, din perspectiva manifestărilor psiho-neurocognitive dar și a accesului pacienților cu demență la serviciile medicale necesare- va fi evaluată această ipoteză;

3. Boala Alzheimer (AD) poate prezenta simptome depresive ca manifestări precoce sau prodromale, cu ani înainte de stabilirea diagnosticului de demență. De asemenea, mecanismele etiopatogenice comune dintre depresie și demență au avansat ipoteza că depresia poate reprezenta una din cauzele neurodegenerării. Ne-am propus un studiu retrospectiv pentru a analiza corelațiile dintre depresie și demență pentru un lot de pacienți diagnosticați cu Boala Alzheimer.

Deși tema aleasă este oarecum generală, am ales să adresez câteva dintre aceste particularități caracteristice patologiei geriatrie tocmai pentru a evidenția specificitățile managementului patologiilor neurocognitive și cardiovasculare asociate, în contextul mecanismelor patogenice comune, precum și cu scopul de a atrage atenția asupra specificului geriatriei moderne, în care abordarea holistică și multidisciplinară este un deziderat fundamental. Obiectivul studiului doctoral a fost acela de a analiza cele 3 ipoteze științifico- clinice în contextul abordării moderne a Protocolului de Evaluare Geriatrică Comprehensivă și de a propune măsurile complementare ce ar putea aduce beneficii substanțiale în primul rând pacientului vârstnic, dar și activității echipei medicale implicate în îngrijirea sa.

I. Partea generală (Stadiul actual al cunoașterii)

Capitolul 1.1. Inter-relații între factorii de risc în patologia geriatrică neurocognitivă și cea cardiovasculară

Considerând influența majoră a înaintării în vârstă asupra riscului de a dezvolta patologii cardiovasculare dar și neurocognitive, se impune o reevaluare a strategiilor medicale, la nivel individual dar și de sănătate publică, pentru a schimba în mod radical abordarea în ceea ce privește factorii etiopatogenici comuni ce au un rol în inter-relația complexă cord – creier - îmbătrânire, cu eforturi coordonate din partea specialităților medicale implicate, a cercetătorilor și a organizațiilor și instituțiilor publice. Odată cu înaintarea în vârstă, devin mai frecvente ateroscleroza, infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral, disfuncția cardiacă (atât sistolică cât și cea diastolică) și tulburările de ritm, patologia neurodegenerativă și deficitul de tip cognitiv.

Cu rol de factor de risc cardiovascular, concentrațiile serice scăzute de 25-hidroxi vitaminei D au asociat un risc de deces cardiovascular cu 35% mai mare la pacienții cu deficit sever de vitamina D față de cei cu niveluri normale (risc relativ-RR de 1,35 (95% CI 1,13- 1,61)[1]. Pentru categoria pacienților vârstnici, menținerea unor niveluri optime ale vitaminei D are o importanță semnificativă nu doar din perspectivă cardiovasculară, dar și neurocognitivă și osteoarticulară, astfel încât cercetarea suplimentară la această categorie de vârstă este deosebit de relevantă.

A fost propusă o asociere între debutul bolilor cardiovasculare și alterarea cognitivă la pacienții vârstnici prin așa-numită ipoteză a continuumului cord-creier. Prezența sau debutul afecțiunilor cardiovasculare influențează funcția cognitivă prin activarea unei stări protrombotice, a insuficienței cardiace și a disfuncției endoteliale vasculare. În schimb, prezența deficitului cognitiv poate înrăutăți starea bolilor cardiovasculare prin lipsa de aderență la administrarea corectă a tratamentului, starea nutrițională deficitară și limitarea activităților fizice. Astfel, menținerea funcției cognitive este un factor important pentru prevenția secundară și poate fi un obiectiv terapeutic și/ sau intervențional la pacienții vârstnici cu boli cardiovasculare. [2,3]

Capitolul I.2. Manifestări clinice particulare ale patologiei neurocognitive la vârstnici și conexiuni cu factori de risc specifici

Îmbunătățirea screening-ului pentru demență și patologia cardiovasculară implicată în patogenia acesteia- atât la nivelul medicinei primare cât și al medicinei de specialitate, ar aduce îmbunătățiri semnificative ale stării de sănătate și ale optimizării utilizării resurselor sistemelor de sănătate.

Manifestările clinice împreună cu datele rezultate din anamneză, examen obiectiv și investigațiile paraclinice vor orienta către o formulare de diagnostic etiologic (Boală Alzheimer/ Demență fronto- temporală/ Tulburare Neurocognitivă Mixtă/ Boală cu corpi Lewy/ Demență în Boală Parkinson etc), completat cu severitatea bolii (funcție de scorul MMSE, de exemplu, vom avea Tulburare neurocognitivă ușoară- scor MMSE = 20-24 puncte/ Tulburare neurocognitivă moderată- scor MMSE = 11-19 puncte/ Tulburare neurocognitivă severă- scor MMSE = 3-10 puncte), eventual informații legate de debut- care au de asemeni rol prognostic evolutiv (Debut precoce < 65 ani/ Debut tardiv >75 ani).

Semnele și simptomele tind să apară într-o anumită ordine, în funcție de etapele evolutive ale bolii, și sunt atât de natură cognitivă cât și non-cognitivă. Studiile ultimilor ani arată că o parte din

persoanele cu tulburare cognitivă ușoară rămân stabile cognitiv sau redobândesc starea de normalitate dacă tulburările au avut un context comorbid sau emoțional, dar o mare parte progresează ireversibil spre demență în următorii 5 ani, de aceea tulburarea cognitivă ușoară poate fi considerată un factor de risc pentru demență. În timp, evoluția clinică a bolnavului se îndreaptă spre un tablou dezintegrativ de tip demență.

Controlul factorilor de risc vasculari are un factor principal în reducerea riscului de progres al MCI (Mild Cognitive Impairment- Tulburarea cognitivă ușoară) către demență. Acest obiectiv poate fi realizat prin controlarea tensiunii arteriale, oprirea fumatului, terapia adecvată cu molecule antiaterosclerotice din clasa statine, terapia anti-plachetară și terapia anticoagulantă sau antitrombotică a fibrilației atriale.

Activitatea fizică susținută poate aduce beneficii semnificative: scade riscul dezvoltării bolilor cardiovasculare, a diabetului zaharat, cancerului (neoplazii relativ frecvente, cum ar fi cele de colon și de sân), obezității, hipertensiunii, bolilor osteo- articulare și a depresiei. [4] De asemenea a fost asociată pozitiv cu o stare generală de bine, niveluri scăzute de anxietate și depresie și dispoziție bună per ansamblu [5].

I.2.1. Manifestări depresive în demență

Asocierea dintre depresie și demență sugerată de evidențele epidemiologice [6] poate fi parțial explicată prin una sau mai multe legături mecanistice directe între procesele legate de depresia târzie și neuropatologia specifică AD (distrugearea neuronală focală și difuză, depunerile de plăci β -amiloid și aglomerările neurofibrilare). Dovezile provenind din studii de neuroimagică, analize neuropatologice postmortem precum și modele animale demonstrează posibilitatea veridicității acestor ipoteze.

Cercetările au adus dovezi privind intricarea mecanismelor patogenice comune precum și a factorilor de risc ai depresiei și ai demenței, astfel pot fi menționați:

- *Factori biologici*: Inflamația cronică, disfuncțiile neurotransmițătorilor (precum serotonina și dopamina) și modificările structurale în regiunile cerebrale asociate cu dispoziția (precum hipocampul și cortexul prefrontal) sunt implicate în apariția depresiei la pacienții cu demență.
- *Factori psihosociali*: Izolarea socială, pierderea autonomiei și stresul cauzat de diagnostic contribuie la dezvoltarea simptomelor depresive. Suportul social și familial joacă un rol important în managementul acestor simptome.

I.2.2. Manifestări particulare la vârstnicii diagnosticați cu COVID-19 și impactul pandemiei asupra pacienților cu demență

Cel mai puternic impact asupra sănătății mintale în timpul pandemiei s-a înregistrat în rândul persoanelor în vârstă și mai ales în zonele în care a fost implementată mai strict distanțarea socială. Deși izolarea socială poate salva vieți într-un astfel de context epidemic, ea este legată de privarea adulților în vârstă de socializare și comunitate.

În toate analizele literaturii științifice referitoare la manifestările neuropsihiatrice ale COVID-19, am găsit dovezi foarte limitate cu privire la efectele specifice analizate la populația în vârstă. Având în vedere evidențele că impactul clinic al bolii diferă de grupa de vârstă mai tânără, este important să se evalueze modul în care pacienții vârstnici prezintă efecte neuropsihiatrice într-un profil similar sau dacă, asemeni manifestărilor clinice sistemice, acesta este diferit. Prin urmare, a

fost unul dintre interesele noastre principale de cercetare să evaluăm manifestările COVID-19 și impactul pandemiei la populația în vârstă și să vedem cum se compară acestea cu grupa de vârstă mai tânără.

Capitolul I.3. Particularități în utilizarea unor biomarkeri privind stratificarea riscului pacienților vârstnici cu geropatii frecvente (insuficiența cardiacă, demența Alzheimer și demența mixtă)

Biomarkerii sau “markerii biologici” sunt semnale date de organism utilizate în practica clinică pentru a stabili diagnosticul, prognosticul, severitatea sau pentru a ghida terapia. Medicina modernă practic nu mai poate fi imaginată astăzi fără utilizarea curentă a acestora. Astfel, biomarkerii din insuficiența cardiacă (IC) pun în general în evidență diferite căi biologice și procese fiziopatologice. Având în vedere că niciun parametru nu a dovedit că poate proiecta prognosticul individual în acest sindrom atât de heterogen, au fost concepute câteva modele predictive – multi-biomarker, care vizează diferite mecanisme fiziopatologice implicate în decompensarea IC și care evaluează realist prognosticul și permit alegerea celor mai adecvate și personalizate mijloace pentru tratamentul acestor pacienți. [7]

Majoritatea biomarkerilor AD pot fi clasificați în biomarkeri fiziopatologici și biomarkeri topografici; ambele categorii pot ajuta clinicienii să recunoască, să diferențieze și să diagnosticheze AD. Biomarkerii fiziopatologici legați de leziunile AD includ tomografia cu emisie de pozitroni amiloid (PET), concentrațiile de proteine amiloid și tau în lichidul cefalorahidian (LCR) și concentrațiile plasmatice de biomarkeri de amiloid, tau și alți biomarkeri proteici.

Privind biomarkerii demenței disponibili în practica clinică curentă din România, cei mai larg utilizați sunt cei imagistici: CT și RMN (cu sau fără substanță de contrast). Rezultatele pozitive la examinarea neuroimagistică pot releva atrofie corticală pe CT sau RMN sau hipometabolism cerebral difuz pe PET-CT, dar aceste semne sunt de obicei tardive și se instalează ulterior apariției semnelor clinice specifice debutului demenței. În acest sens, biomarkeri indirecti sau nespecifici pot constitui o abordare multifactorială care susține și ajută diagnosticul clinic, prognosticul de evoluție și managementul terapeutic personalizat.

Implicate în procese complexe legate de neuro-cogniție, vitaminele sunt un factor etiopatogenic semnificativ și de aceea au fost investigate în diferite modele de trialuri ca biomarkeri ai declinului cognitiv. Un studiu relevant publicat în 2019 a demonstrat efectul pozitiv al administrării pentru 12 luni de supliment de vitamina D 800 UI/zi asupra funcției cognitive și a biomarkerilor de amiloid-beta ($A\beta$) la pacienți cu AD. [8] Recent, Sun și colab. [9] au analizat rezultate din peste 2800 de publicații științifice din perioada 1996 - 2023 privind asocierile dintre vitamine și Boala Alzheimer; au fost prezentate evidente ale rolului protectiv al vitaminei D față de inflamația cronică și stresul oxidativ în țesutul cerebral cu impact direct în reducerea citotoxicității induse de depunerile de amiloid. Sunt probabile și posibile anumite efecte ale intervențiilor de corectare a acestor carențe vitaminice, ceea ce sugerează importanța includerii biomarkerilor reprezentativi în studiile intervenționale. Dar pentru a gândi astfel de protocoale de studiu, cercetătorii trebuie să răspundă unor întrebări. Ce biomarkeri ar trebui utilizați pentru a se asigura că se obțin efecte pozitive? Biomarkerii de alterare a structurii ADN ar fi eficienți în acest scop sau poate fi necesară o evaluare mai complexă a patologiei?

Practica clinică cardiovasculară utilizează pe scară largă doi biomarkeri cardiaci: troponina și peptidul natriuretic de tip B (BNP) împreună cu precursorul sau NT proBNP. BNP, un hormon

secretat de celulele musculare cardiace ca reacție la supraîntindere sau presiune crescută, are proprietăți vasodilatatoare, natriuretice și diuretice care ajută la scăderea tensiunii cardiace și la menținerea echilibrului fluidelor și electroliților. Nivelurile plasmaticice ale BNP ajută la diagnosticarea insuficienței cardiace, evaluarea severității și originii afecțiunii, urmărirea răspunsului la tratament, predicția prognosticului și stratificarea riscului. Am realizat în cadrul documentării doctorale și o analiză a literaturii științifice dedicate folosirii Antigenului tumoral CA 125 ca un potențial indicator de prognostic și biomarker pentru ghidarea terapiei decongestive la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. În special la pacienții vârstnici cu insuficiență renală și afectare predominantă a cordului drept, un CA 125 crescut îl poate ghida pe clinician să utilizeze strategii intensive de decongestionare (o abordare diuretică mai agresivă), astfel încât valoarea clinică a monitorizării CA 125 poate fi și mai semnificativă pentru anumite subgrupuri de pacienți, dar este nevoie de mai multe cercetări în această direcție.

Capitolul I.4. Evaluarea geriatrică standardizată/ complexă

Evaluarea Geriatrică Standardizată/ Complexă (CGA- Comprehensive Geriatric Assessment) este o abordare multidimensională de diagnostic pentru adulții în vârstă pentru a permite o mai bună monitorizare, diagnosticare și pentru a le îmbunătăți eficient sănătatea generală precum și calitatea vieții. Acest protocol analizează diferite aspecte ale funcțiilor fizice- inclusiv din perspectiva fragilității, psihologice, cognitive și sociale în cadrul vieții de zi cu zi. Având în vedere spectrul extins de funcții examinate în timpul acestui proces complex, profesioniștii din diverse domenii, inclusiv medici, terapeuți ocupaționali, asistente medicale, psihologi, dieteticieni și fizioterapeuți, colaborează datorită gamei diverse de funcții evaluate.

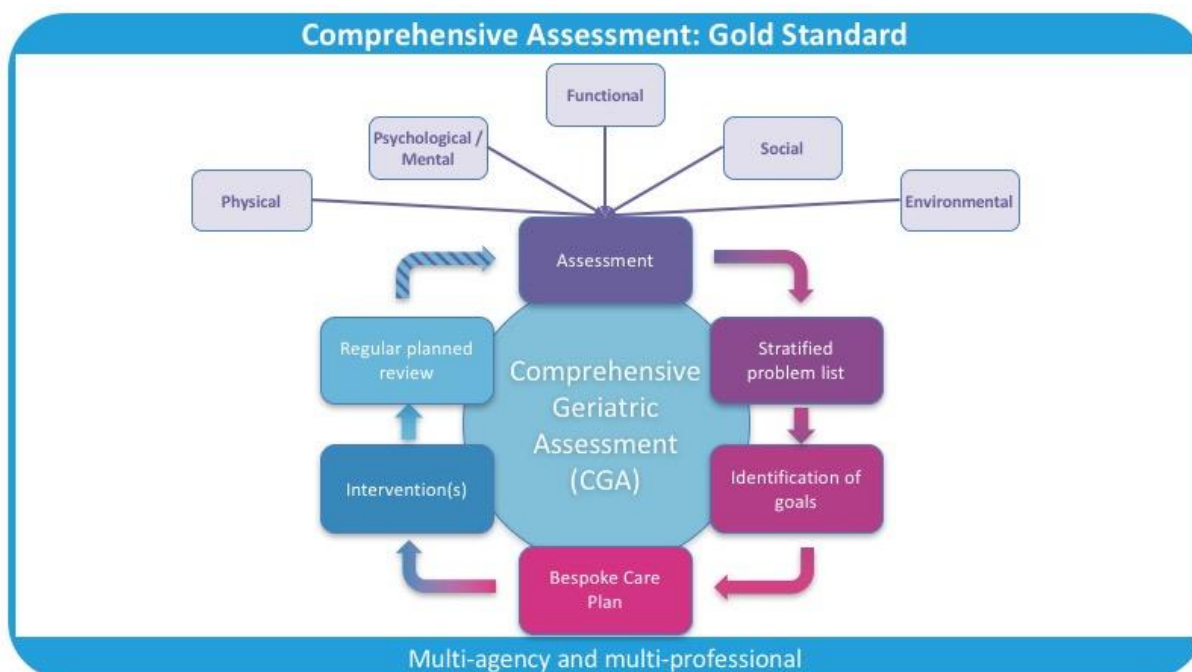


Figura 21. Reprezentare schematică a principiilor CGA (sursa: Choi JY, Rajaguru V, Shin J, Kim KI. Comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary team interventions for hospitalized older adults: A scoping review. Arch Gerontol Geriatr. 2023 Jan;104:104831. doi: 10.1016/j.archger.2022.104831.) [10]

Partea Specială

II. Contribuții personale

Capitolul II.1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale cercetării doctorale

Prin analizele datelor obținute în cadrul cercetării doctorale, am dorit să evidențiem beneficiile aplicării protocoalelor de CGA, să validăm date din literatura medicală privind valoarea clinică a identificării unor factori de risc, precum și să propunem eventuale îmbunătățiri prin includerea unor metode simple de screening asociate identificării pacienților la risc de a evolua spre declin cognitiv și demență, astfel încât să permitem diagnosticarea precoce și introducerea timpurie a unor intervenții menite a asigura o mai bună stare de sănătate și o calitate a vieții superioară pentru persoanele vârstnice.

În ansamblu, studiul particularităților factorilor de risc și ale manifestărilor clinice în patologia neurocognitivă și cardiovasculară a vârstnicului este esențial pentru a face față provocărilor crescânde ale unei populații globale în proces de îmbătrânire, pentru îmbunătățirea strategiilor de prevenire, diagnostic și tratament. Aceasta are potențialul de a îmbunătăți semnificativ calitatea vieții vârstnicilor și de a reduce povara asupra sistemelor de sănătate, justificând astfel necesitatea și relevanța acestei teme de cercetare.

Această teză are ca obiectiv să identifice și să propună măsuri specifice, contribuind astfel la o îngrijire mai bună, la îmbunătățirea prognosticului și la o calitate mai bună a vieții pentru pacienții vârstnici- indiferent că aceștia sunt sau nu în monitorizarea unui serviciu geriatric de specialitate.

În mod concret, am analizat ipotezele științifico-clinice enunțate urmărind formularea unor concluzii și propuneri de aplicare mai eficiente a algoritmilor Evaluării Geriatrie Standardizate/Complexe, cu includerea măsurării concentrației serice a vitaminei D, evaluării statusului funcțional la pacienții cu comorbidități asociate cardiovasculare și neurocognitive, precum și screeningul precoce al disfuncției cognitive la pacienți vârstnici cu patologii cardiovasculare și/sau depresie.

Am considerat că acestea ar putea fi evaluate ca reprezentând contribuții valoroase la un mai bun management al unor geropatii frecvente, prin aplicarea cărora colaborarea interdisciplinară să fie facilitată iar abordarea holistică să permită gestionarea personalizată și mai eficientă în beneficiul direct al pacienților vârstnici și al familiilor acestora.

Capitolul II.2. Metodologia generală a cercetării

Având în vedere complexitatea domeniului de studiu și implicațiile pe care această lucrare le presupune în acord cu tema aleasă, s-a realizat în faza de documentare, înainte de cercetarea propriu-zisă, un minuțios review al literaturii de specialitate a ultimilor ani. Astfel s-au putut analiza și propune ipotezele de cercetare și corelații relevante raportărilor studiului de față cu alte proiecte de cercetare similare ca scop și grup populațional. Pentru accesarea evidențelor s-a utilizat căutarea în bazele de date internaționale precum: NCBI, Medline, PubMed, Google Scholar, Science Direct. De un real folos s-a demonstrat a fi abilitatea de a studia aceste baze de date nu doar din perspectiva articolelor open-access, dar și cu ajutorul facilităților de accesare oferite de acoperirea instituțională a Universității “Dunărea de Jos” din Galați că partener al programului ENFORMATION.

În prezent, medicina bazată pe dovezi reprezintă “standardul de aur” în practica clinică, impunând aplicarea cunoștințelor obținute din cele mai bune dovezi disponibile. Principalele surse de dovezi științifice sunt studiile clinice randomizate controlate (RCT- randomized clinical trials) și dovezi din viața reală (real-world evidence). Datele din viața reală (real-world data) se referă la starea de sănătate a pacienților și sunt colectate în timpul asigurării rutinei clinice medicale. Prin analiza și interpretarea acestor date rezultă dovezile din viața reală (real-world evidence). Spre deosebire de RCT, datele din viața reală furnizează informații importante despre desfășurarea activităților și a evenimentelor din mediile clinice de zi cu zi. De asemenea, aceste studii oferă o perspectivă holistică asupra pacienților care în multe cazuri nu poate fi obținută din trialuri clinice, aspecte care sunt cu atât mai importante în ceea ce privește populația vârstnică datorită caracteristicilor sale clinico-bio-sociale.

Astfel, am aplicat pentru lucrarea de față metodologia cercetării longitudinale prin studii retrospective, acordând atenție analizei descriptive dar și corelațiilor identificate în mod activ între o serie de variabile relevante pentru studiul propus. Au fost utilizate trei tipuri de software, respectiv Microsoft Office 365 Office® version 2404, IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences) v.23, precum și R version 4.3.2 (Vienna, Austria).

Capitolul II.3.

Studiul 1: Corelații ale comorbidităților cardiovasculare cu alți factori de risc neurocognitiv la pacienții diagnosticați cu demență: nivelul seric al Vitaminei D, statusul funcțional, manifestările depresive

II.3.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)

Incoerența datelor recente ale cercetării și diversitatea modelelor de studii și a populațiilor de studiu fac să fie dificil de evaluat corelațiile dintre toți acești factori de risc diferiți. Luând în considerare aceste aspecte, am analizat un lot de pacienți geriatrici monocentric din perspectiva diferitelor asocieri posibile ale declinului cognitiv cu unele comorbidități, status funcțional și mobilitate și niveluri plasmatice de vitamina D.

Obiectivele studiului nostru au fost acelea de a adresa și răspunde unor ipoteze de cercetare formulate, astfel, ne-am propus:

- ✓ analiza variabilelor măsurate în cadrul CGA la pacienții cu demență și obiectivarea unor posibili factori de risc ce ar putea fi modificați pentru a îmbunătăți evoluția ulterioară și calitatea vieții pacienților suferind de demență
- ✓ identificarea inter-relațiilor comorbidităților asociate cu deficitul neuro-cognitiv la pacienții cu demență
- ✓ evaluarea carenței de vitamina D ca biomarker pentru diagnosticul precoce și prognosticul demenței

II.3.2. Metodologia generală a cercetării

Am realizat un studiu retrospectiv, non-intervențional, pe un lot de pacienți care au fost internați într-o clinică de specialitate geriatică pe o perioadă de 24 de luni (începând cu ianuarie 2020), cu scopul de a evalua eventualele corelații care ar putea sugera legătura dintre declinul cognitiv și alți factori.

Am studiat informațiile provenite de la cei 180 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 60 și 93 de ani, internați într-o perioadă analizată de 2 ani în Clinica Geriatrie și Gerontologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Galați. Datele sunt de tip calitativ (atributiv), de exemplu: sexul – feminin/masculin, comorbidități – da/nu, interpretarea scorurilor pentru statusul funcțional – independent/parțial dependent/complet dependent, interpretarea statusului cognitiv – normal/deficit cognitiv ușor/deficit cognitiv moderat/deficit cognitiv sever, statusul depresiei – depresie severă/ ușoară/moderată/normal, nivelul vitaminei D – carență/nivel insuficient/nivel optim, etc, sau cantitative (de tip numeric), de exemplu: vârsta, numărul de zile de spitalizare, scorurile ADL, IADL, MMSE, valoarea obținută la testul ceasului, GDS, dozarea vitaminei D.

II.3.3. Rezultate

Descrierea grupului de pacienți

Pacienții sunt diagnosticați cu boala Alzheimer (96/180 – 53.3%) sau demență non-Alzheimer (56/180 – 31.1%), fiind inclus și un lot de control de 28 de pacienți fără demență. Majoritatea pacienților din cohorta de studiu suferă de demență (152/180 – 84.4%). Perioada de spitalizare a pacienților a fost între o zi și 31 de zile cu o medie de 11 zile și deviația standard 5.236.

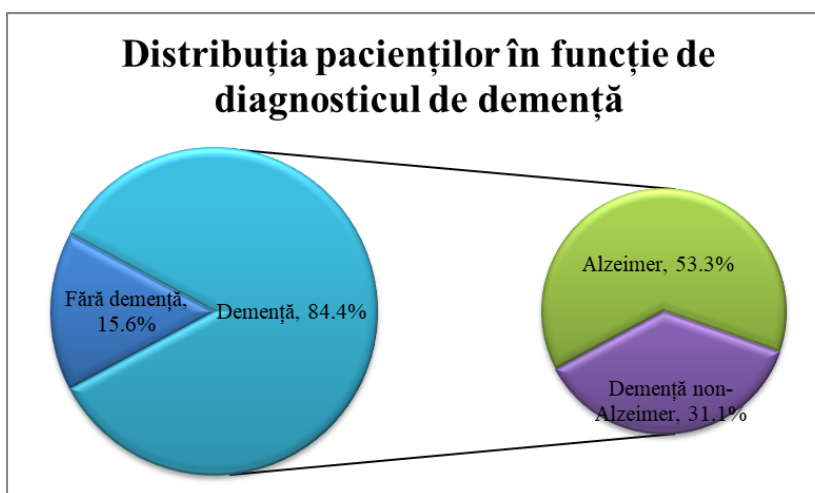


Figura 23. Distribuția pacienților în funcție de diagnosticul de demență

Tabelul 8. Comorbidități cardiovasculare

		Tot grupul		Pacienți cu demență		Pacienți fără demență	
		Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Hipertensiune arterială	Nu	39	21.7%	32	21.1%	7	25.0%
	Da	141	78.3%	120	78.9%	21	75.0%
Insuficiența cardiacă	Nu	146	81.1%	122	80.3%	24	85.7%
	Da	34	18.9%	30	19.7%	4	14.3%
Boala coronariană	Nu	40	22.2%	144	19.7%	10	35.7%
	Da	140	77.8%	122	80.3%	18	64.3%
Fibrilație atrială	Nu	155	86.1%	128	84.2%	27	96.4%
	Da	25	13.9%	24	15.8%	1	3.6%
Ateroscleroză	Nu	59	32.8%	45	29.6%	14	50.0%
	Da	121	67.2%	107	70.4%	14	50.0%

Alte patologii cardiovasculare	Nu	79	43.9%	63	41.4%	16	57.1%
	Da	101	56.1%	89	58.6%	12	42.9%
Comorbidități cardiovasculare	Nu	3	1.7%	1	.7%	2	7.1%
	Da	177	98.3%	151	99.3%	26	92.9%
Total		180	100.0%	152	100.0%	28	100.0%

Tabelul 12 Statusul funcțional

	Tot grupul		Pacienți cu demență		Pacienți fără demență		
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	
ADL (Katz)	Independent	86	47.8%	61	40.1%	25	89.3%
	Parțial dependent	50	27.8%	48	31.6%	2	7.1%
	Complet dependent	44	24.4%	43	28.3%	1	3.6%
IADL	Independent	33	18.3%	13	8.6%	20	71.4%
	Parțial dependent	58	32.2%	51	33.6%	7	25.0%
	Complet dependent	89	49.4%	88	57.9%	1	3.6%
Total		180	100.0%	152	100.0%	28	100.0%

Tabelul 16 Statusul cognitiv- analiză descriptivă

	Tot grupul		Pacienți cu demență		Pacienți fără demență		
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	
MMSE	Normal	54	30.0%	27	17.8%	27	96.4%
	Deficit cognitiv ușor	73	40.6%	72	47.4%	1	3.6%
	Deficit cognitiv moderat	20	11.1%	20	13.2%		
	Deficit cognitiv sever	33	18.3%	33	21.7%		
Testul Ceasului (Sunderland)	Normal/ deficit cognitiv ușor	109	60.6%	82	53.9%	27	96.4%
	Deficit cognitiv moderat	38	21.1%	37	24.3%	1	3.6%
	Deficit cognitiv sever	33	18.3%	33	21.7%		
Total		180	100.0%	152	100.0%	28	100.0%

Evaluarea tipului de distribuție pentru alegerea testului statistic potrivit s-a efectuat folosind testul Kolmogorov-Smirnov și prin graficarea unui grafic de densitate și QQ. Acestea au relevat

un timp de distributie non-normal care a impus efectuarea de teste statistice non-parametrice. Astfel, testul Kruskal-Wallis pentru compararea celor trei grupuri de pacienti, cu demența Alzheimer, non-Alzheimer și fără demența a relevat o diferență semnificativă cu o valoare p mai mică de 0.001. În detaliu, grupul de control a fost semnificativ diferit față de cel cu Alzheimer și față de cel non-Alzheimer ($p < 0.001$ pentru ambele comparații). Grupul pacienților cu demența Alzheimer a fost asemănător cu cel non-Alzheimer ($p = 0.847$).

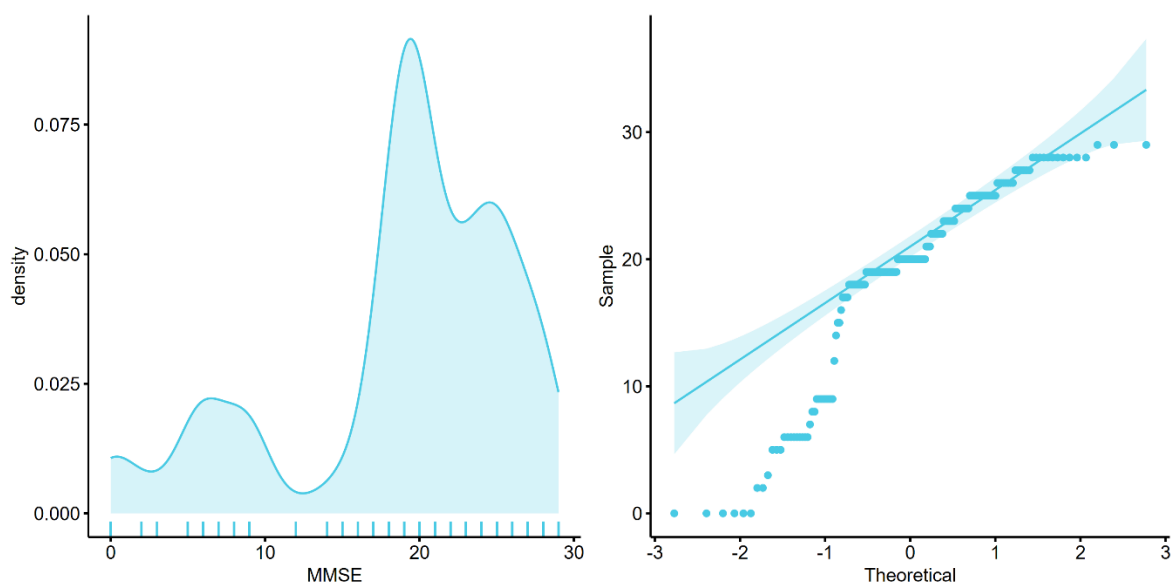


Figura 30. Grafic de densitate și QQ pentru evaluarea distribuției scorului MMSE

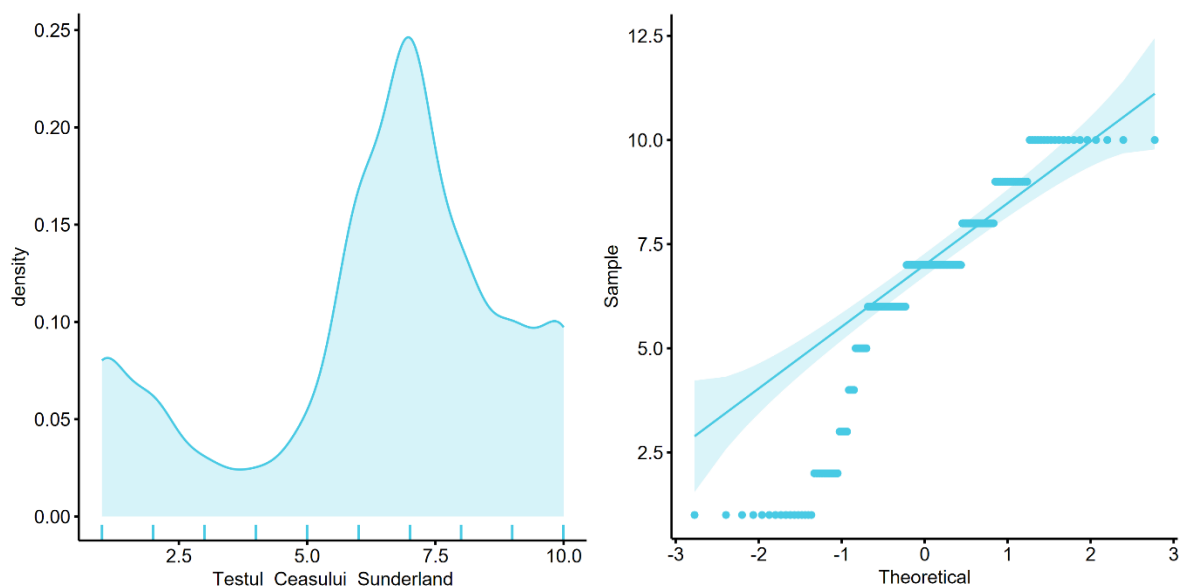


Figura 33. Grafic de densitate și QQ pentru evaluarea distribuției scorului testului ceasului

Analiza din perspectiva nivelului seric al vitaminei D

Valorile vitaminei D sunt cuprinse între 6.5 și 67.91, cu media 22.1971 și deviația standard 10.49774. Valoarea medie a pacienților fără demență (22.6964) este cu 2.67% mai mare decât a

celor cu demență (22.1051). Dacă analizăm pacienții cu demență, 75 (49.3%) au carență de vitamina D, 51 (33.6%) au un nivel insuficient de vitamina D și 26 (17.1%) au un nivel optim de vitamina D. Comparativ, dintre pacienții fără demență 12 (42.9%) au carență de vitamina D, 10 (35.7%) au un nivel insuficient de vitamina D și 6 (21.4%) au un nivel optim de vitamina D.

Tabelul 23. Nivelul vitaminei D în lotul de pacienți

		Tot grupul		Pacienți cu demență		Pacienți fără demență	
		Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Dozare 25(OH)VitD serică (ng/mL)	Carență	87	48.3%	75	49.3%	12	42.9%
	Nivel insuficient	61	33.9%	51	33.6%	10	35.7%
	Nivel optim	32	17.8%	26	17.1%	6	21.4%
Total		180	100.0%	152	100.0%	28	100.0%

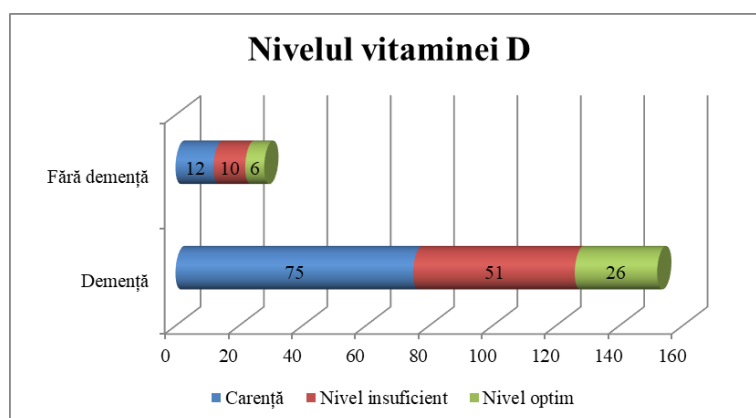


Figura 38. Distribuția pacienților (cu demență/fără) în funcție de nivelul vitaminei D

Evaluarea tipului de distribuție al variabilelor pentru alegerea testului statistic potrivit

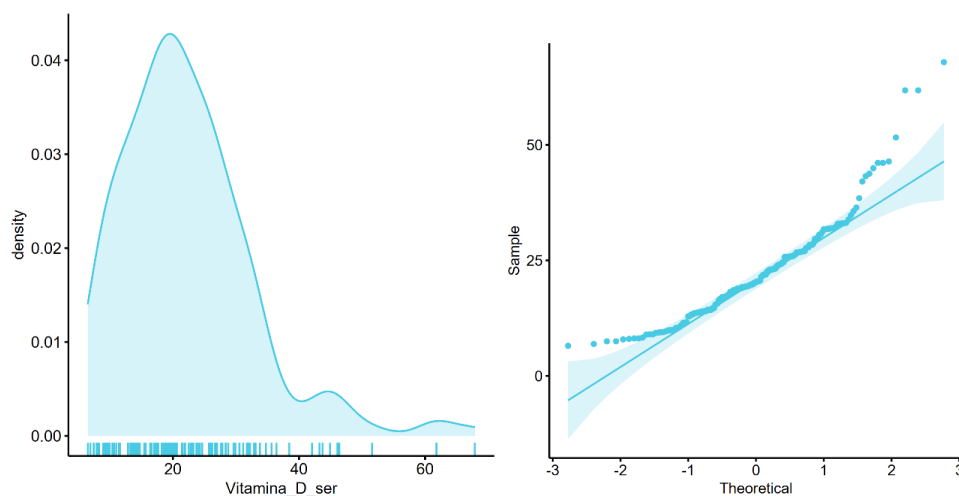


Figura 39. Grafic de densitate și QQ pentru evaluarea distribuției concentrației serice a vitaminei D

Analiza vitaminei D între cele 3 grupuri nu a aratat o distributie diferita, validand tipul de analiza ($p=0.852$).

Corelații între Boala Alzheimer și comorbiditățile asociate

Testele arată că există o corelație destul de slabă între boala Alzheimer și boala Parkinson ($\chi^2 = 25.714$, $\phi = -0.378$, $V = 0.378$, $C = 0.354$, $p < 0.001$). Corelații slabe am găsit între boala Alzheimer și bolile endocrine ($\chi^2 = 5.105$, $\phi = -0.168$, $V = 0.168$, $C = 0.166$, $p = 0.024$) și între boala Alzheimer și artroze ($\chi^2 = 6.651$, $\phi = -0.192$, $V = 0.192$, $C = 0.189$, $p = 0.010$).

Existența bolii Alzheimer nu este corelată cu: sechelele AVC ($p = 0.374$), epilepsia ($p = 0.847$), depresia ($p = 0.088$), anxietatea ($p = 0.120$), hipertensiunea arterială ($p = 0.310$), insuficiența cardiacă ($p = 0.959$), boala coronariană ($p = 0.338$), fibrilația atrială ($p = 0.773$), ateroscleroza ($p = 0.082$), alte patologii cardiovasculare ($p = 0.574$), dislipidemia ($p = 0.640$), diabetul zaharat ($p = 0.529$), obezitatea ($p = 0.643$), osteoporoza ($p = 0.402$), bolile inflamatorii cronice ($p = 0.900$).

Demența non-Alzheimer

Există o corelație de nivel mediu între demența non-Alzheimer și boala Parkinson ($\chi^2 = 36.407$, $\phi = 0.450$, $V = 0.450$, $C = 0.410$, $p < 0.001$). O corelație destul de slabă există între boala Alzheimer și sechelele AVC ($\chi^2 = 14.095$, $\phi = 0.280$, $V = 0.280$, $C = 0.269$, $p < 0.001$), sau între demența non-Alzheimer și boala coronariană ($\chi^2 = 6.229$, $\phi = 0.186$, $V = 0.186$, $C = 0.183$, $p = 0.013$).

Existența demenței non-Alzheimer nu este corelată cu: epilepsia ($p = 0.238$), depresia ($p = 0.208$), anxietatea ($p = 0.122$), hipertensiunea arterială ($p = 0.466$), insuficiența cardiacă ($p = 0.559$), fibrilația atrială ($p = 0.301$), ateroscleroza ($p = 0.825$), alte patologii cardiovasculare ($p = 0.070$), dislipidemia ($p = 0.317$), diabetul zaharat ($p = 0.206$), obezitatea ($p = 0.390$), osteoporoza ($p = 0.780$), artroze ($p = 0.294$), bolile endocrine ($p = 0.787$), bolile inflamatorii cronice ($p = 0.637$).

Analizând clasele de comorbidități demența non-Alzheimer este corelată cu comorbiditățile neurologice ($\chi^2 = 4.394$, $\phi = 0.156$, $V = 0.156$, $C = 0.154$, $p = 0.036$), dar nu este corelată cu comorbiditățile cardiovasculare ($p = 0.240$) și nici cu comorbiditățile metabolice ($p = 0.243$).

Demența (Alzheimer sau non-Alzheimer)

Am analizat dacă există corelații între demență (Alzheimer sau non-Alzheimer) și comorbiditățile asociate.

Tabel 36. Corelații între demență și comorbidități

		Teste de corelație	
		Valoare coeficient	Probabilitatea asociată testului
Boala Parkinson	Pearson Chi-Square	0.529	0.467
	Phi	0.054	0.467
	Cramer's V	0.054	0.467
	Contingency	0.054	0.467
	Coefficient	0.054	0.467
Sechele AVC	Pearson Chi-Square	12.753	0.000
	Phi	0.266	0.000
	Cramer's V	0.266	0.000

	Contingency Coefficient	0.257	0.000
Epilepsie	Pearson Chi-Square	1.542	0.214
	Phi	0.093	0.214
	Cramer's V	0.093	0.214
	Contingency Coefficient	0.092	0.214
Depresie	Pearson Chi-Square	15.640	0.000
	Phi	-0.295	0.000
	Cramer's V	0.295	0.000
	Contingency Coefficient	0.283	0.000
Anxietate	Pearson Chi-Square	16.948	0.000
	Phi	-0.307	0.000
	Cramer's V	0.307	0.000
	Contingency Coefficient	0.293	0.000
Hipertensiune arterială	Pearson Chi-Square	0.217	0.641
	Phi	0.035	0.641
	Cramer's V	0.035	0.641
	Contingency Coefficient	0.035	0.641
Insuficiență cardiacă	Pearson Chi-Square	0.459	0.498
	Phi	0.050	0.498
	Cramer's V	0.050	0.498
	Contingency Coefficient	0.050	0.498
Boala coronariană	Pearson Chi-Square	3.492	0.062
	Phi	0.139	0.062
	Cramer's V	0.139	0.062
	Contingency Coefficient	0.138	0.062
Fibrilație atrială	Pearson Chi-Square	2.951	0.086
	Phi	0.128	0.086
	Cramer's V	0.128	0.086
	Contingency Coefficient	0.127	0.086
Ateroscleroză	Pearson Chi-Square	4.463	0.035
	Phi	0.157	0.035
	Cramer's V	0.157	0.035
	Contingency Coefficient	0.156	0.035
Alte patologii cardiovasculare	Pearson Chi-Square	2.365	0.124

	Phi	0.115	0.124
	Cramer's V	0.115	0.124
	Contingency Coefficient	0.114	0.124
Dislipidemie	Pearson Chi-Square	0.401	0.527
	Phi	0.047	0.527
	Cramer's V	0.047	0.527
	Contingency Coefficient	0.047	0.527
Diabet zaharat	Pearson Chi-Square	0.563	0.453
	Phi	0.056	0.453
	Cramer's V	0.056	0.453
	Contingency Coefficient	0.056	0.453
Obezitate	Pearson Chi-Square	0.211	0.646
	Phi	0.034	0.646
	Cramer's V	0.034	0.646
	Contingency Coefficient	0.034	0.646
Osteoporoză	Pearson Chi-Square	0.635	0.425
	Phi	-0.059	0.425
	Cramer's V	0.059	0.425
	Contingency Coefficient	0.059	0.425
Artroze	Pearson Chi-Square	4.884	0.027
	Phi	-0.165	0.027
	Cramer's V	0.165	0.027
	Contingency Coefficient	0.163	0.027
Boli endocrine	Pearson Chi-Square	7.643	0.006
	Phi	-0.206	0.006
	Cramer's V	0.206	0.006
	Contingency Coefficient	0.202	0.006
Boli inflamatorii cronice	Pearson Chi-Square	0.602	0.438
	Phi	0.058	0.438
	Cramer's V	0.058	0.438
	Contingency Coefficient	0.058	0.438
Comorbidități cardiovasculare	Pearson Chi-Square	6.067	0.014
	Phi	0.184	0.014
	Cramer's V	0.184	0.014
	Contingency Coefficient	0.181	0.014

Comorbidități metabolice	Pearson Chi-Square	0.587	0.443
	Phi	0.057	0.443
	Cramer's V	0.057	0.443
	Contingency Coefficient	0.057	0.443
Comorbidități neurologice/psihiatrice	Pearson Chi-Square	5.069	0.024
	Phi	-0.168	0.024
	Cramer's V	0.168	0.024
	Contingency Coefficient	0.166	0.024
Alte comorbidități relevante	Pearson Chi-Square	2.951	0.086
	Phi	-0.128	0.086
	Cramer's V	0.128	0.086
	Contingency Coefficient	0.127	0.086

Există corelații între demență și sechelele AVC ($\chi^2 = 12.753$, $\phi = 0.266$, $V = 0.266$, $C = 0.257$, $p < 0.001$), între demență și depresie ($\chi^2 = 15.640$, $\phi = -0.295$, $V = 0.295$, $C = 0.283$, $p < 0.001$), între demență și anxietate ($\chi^2 = 16.948$, $\phi = -0.307$, $V = 0.307$, $C = 0.293$, $p < 0.001$), între demență și comorbiditățile neurologice ($\chi^2 = 5.069$, $\phi = -0.168$, $V = 0.168$, $C = 0.166$, $p = 0.024$), între demență și ateroscleroză C ($\chi^2 = 4.463$, $\phi = 0.157$, $V = 0.157$, $C = 0.156$, $p = 0.035$), între demență și bolile cardiovasculare ($\chi^2 = 6.067$, $\phi = -0.184$, $V = 0.184$, $C = 0.181$, $p = 0.014$), între demență și artroze ($\chi^2 = 4.884$, $\phi = -0.165$, $V = 0.165$, $C = 0.163$, $p = 0.027$), între demență și bolile endocrine ($\chi^2 = 7.643$, $\phi = -0.206$, $V = 0.206$, $C = 0.202$, $p = 0.006$).

Demența

Tabel 42. Rezultatele testului t pentru două eșantioane independente definite de demență

		Testul Levene pentru egalitatea varianțelor		Testul t pentru egalitatea mediilor						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Diferența mediilor	Eroarea standard	Intervalul de încredere de 95%	
									Minim	Maxim
ADL (Katz)	Varianțele sunt egale	18.006	0.000	5.027	178	0.000	1.780	0.354	1.081	2.479
	Varianțele nu sunt egale			7.778	73.379	0.000	1.780	0.229	1.324	2.236
IADL	Varianțele sunt egale	6.479	0.012	7.882	178	0.000	3.199	0.406	2.398	4.000

	Varianțele nu sunt egale			9.743	47.725	0.000	3.199	0.328	2.539	3.860
MMSE	Varianțele sunt egale	26.003	0.000	7.106	178	0.000	9.475	1.333	6.844	12.106
	Varianțele nu sunt egale			15.029	176.394	0.000	9.475	0.630	8.231	10.719
Testul Ceasului (Sunderland)	Varianțele sunt egale	20.366	0.000	7.831	178	0.000	3.633	0.464	2.717	4.548
	Varianțele nu sunt egale			14.125	115.007	0.000	3.633	0.257	3.123	4.142
Scor GDS	Varianțele sunt egale	3.307	0.071	1.780	178	0.077	2.550	1.433	-0.278	5.377
	Varianțele nu sunt egale			2.067	43.950	0.045	2.550	1.233	0.064	5.036

Dacă analizăm valorile scorurilor în cazul demenței (indiferent de tipul acesteia) observăm că varianțele în cadrul grupurilor nu sunt egale: ADL ($F = 18.006$, $p < 0.001$), IADL ($F = 6.479$, $p < 0.001$), MMSE ($F = 26.003$, $p < 0.001$), testul ceasului ($F = 20.366$, $p < 0.001$). Testul Levene a arătat că varianțele în cadrul grupurilor (cu demență și fără) nu sunt egale pentru scorurile GDS și ADL ($F = 3.307$, $p = 0.071 > 0.05$).

Am efectuat testul t pentru două eșantioane independente determinate de existența demenței pentru a analiza dacă există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între valorile medii ale celor două grupuri. Aceste diferențe sunt semnificative în cazul testului ADL ($t = 7.778$, $p = < 0.001$, diferența dintre medii = 1.780, intervalul de încredere de 95% pentru diferența mediilor este (1.324, 2.236)), al testului IADL ($t = 9.743$, $p < 0.001$, diferența dintre medii = 3.199, intervalul de încredere de 95% pentru diferența mediilor este (2.539, 3.860)), al scorului MMSE ($t = 15.029$, $p = < 0.001$, diferența dintre medii = 9.475, intervalul de încredere de 95% pentru diferența mediilor este (8.231, 10.719)), al testului ceasului ($t = 14.125$, $p < 0.001$, diferența dintre medii = 3.633, intervalul de încredere de 95% pentru diferența mediilor este (3.123, 4.142)).

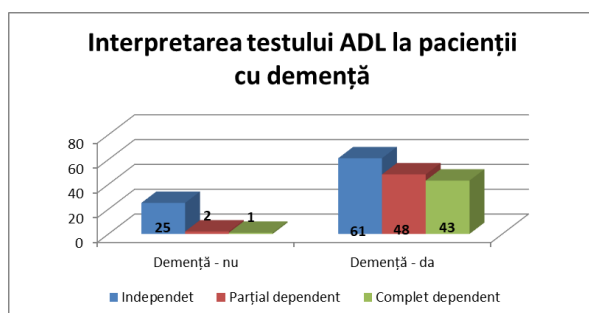


Figura 44. Interpretarea testului ADL la pacienții cu demență

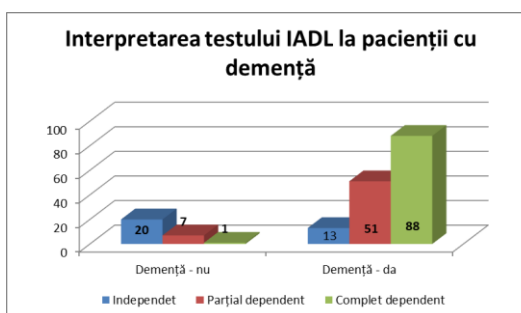


Figura 45. Interpretarea testului IADL la pacienții cu demență

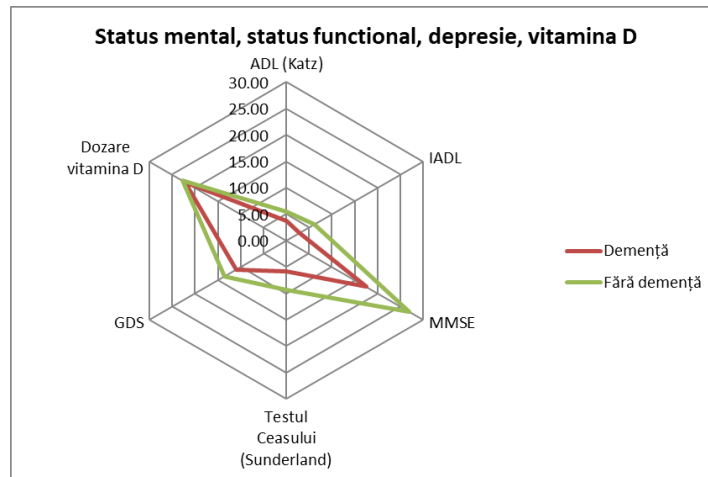


Figura 49. Status mental, status funcțional, depresie, vitamina D- distribuția pacienților

Am folosit un grafic de tip radar pentru a compara două seturi de date reprezentate de pacienții cu demență și cei fără demență în funcție de mai multe criterii (valorile medii ale scorurilor ADL, IADL, MMSE, GDS, dozarea vitaminei D). Observăm că valorile mai mari sunt înregistrate de pacienții fără demență pentru toate criteriile.

Dozare 25(OH)VitD serica (ng/mL)

Tabel 46. Corelații cu nivelul de vitamina D

		Teste de corelație	
		Valoare coeficient	Probabilitatea asociată testului
Interpretare ADL (Katz)	Pearson Chi-Square	13.829	0.008
	Phi	0.277	0.008
	Cramer's V	0.196	0.008
	Contingency Coefficient	0.267	0.008
Interpretare Testul Ceasului (Sunderland)	Pearson Chi-Square	11.843	0.019
	Phi	0.257	0.019
	Cramer's V	0.181	0.019
	Contingency Coefficient	0.248	0.019

Nivelul Vitaminei D este corelat cu interpretarea scorului ADL ($\chi^2 = 13.829$, $\phi = 0.277$, $V = 0.196$, $C = 0.267$, $p = 0.008 < 0.05$) și cu interpretarea testului ceasului ($\chi^2 = 11.843$, $\phi = 0.257$, $V = 0.181$, $C = 0.248$, $p = 0.019 < 0.05$).

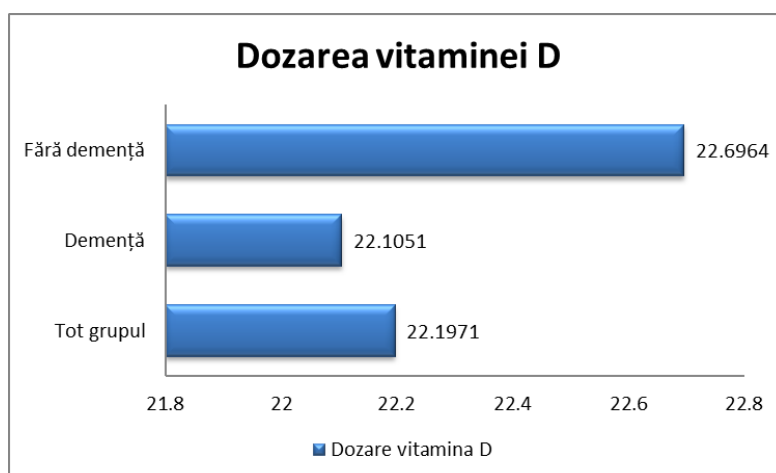


Figura 50. Relația dintre demență și nivelul vitaminei D

Corelații tot grupul

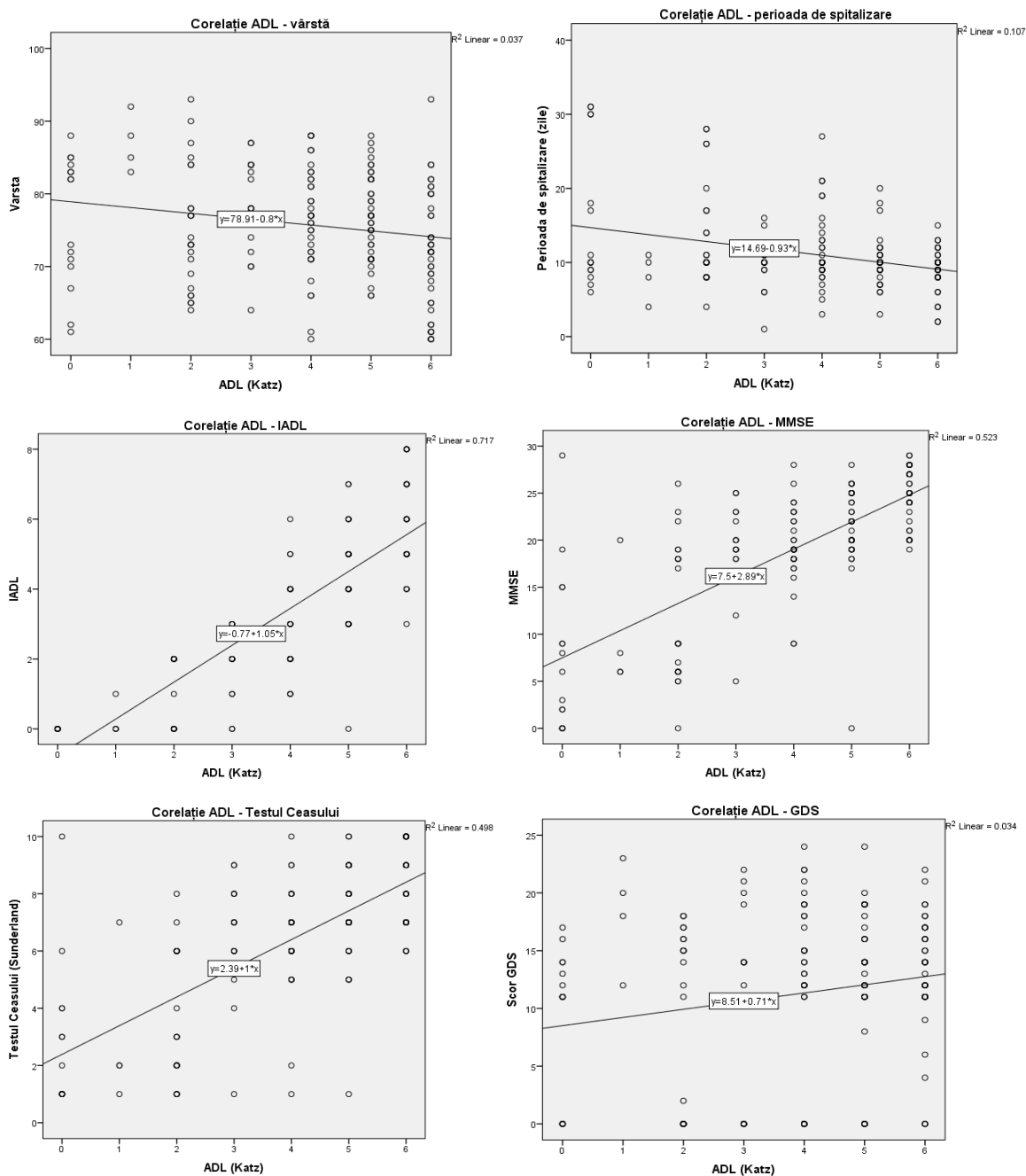
Tabelul 39 Corelații – tot grupul de pacienți

		Dozare 25(OH) VitD serica (ng/mL)	Vârsta	Perioada de spitalizare (zile)	ADL (Katz)	IADL	MMSE	Testul Ceasului (Sunderla nd)	Scor GDS
Dozare 25(OH)VitD serică (ng/mL)	Pearson Correlation	1	-0.054	-0.032	0.200**	0.101	0.144	0.092	0.119
	Sig. (2-tailed)		0.473	0.669	0.007	0.178	0.053	0.218	0.112
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
Vârsta	Pearson Correlation	-0.054	1	0.205**	-0.191*	-0.179*	-0.128	-0.076	-0.031
	Sig. (2-tailed)	0.473		0.006	0.010	0.016	0.086	0.310	0.682
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
Perioada de spitalizare (zile)	Pearson Correlation	-0.032	0.205**	1	-0.327**	-0.242**	-0.196**	-0.188*	-0.092
	Sig. (2-tailed)	0.669	0.006		0.000	0.001	0.008	0.011	0.217
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
ADL (Katz)	Pearson Correlation	0.200**	-0.191*	-0.327**	1	0.847**	0.723**	0.706**	0.185*
	Sig. (2-tailed)	0.007	0.010	0.000		0.000	0.000	0.000	0.013
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
IADL	Pearson Correlation	0.101	-0.179*	-0.242**	0.847**	1	0.761**	0.759**	0.174*
	Sig. (2-tailed)	0.178	0.016	0.001	0.000		0.000	0.000	0.019
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
MMSE	Pearson Correlation	0.144	-0.128	-0.196**	0.723**	0.761**	1	0.957**	0.175*
	Sig. (2-tailed)								

	Sig. (2-tailed)	0.053	0.086	0.008	0.000	0.000		0.000	0.019
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
Testul Ceasului (Sunderland)	Pearson Correlation	0.092	-0.076	-0.188*	0.706**	0.759**	0.957**	1	0.175*
	Sig. (2-tailed)	0.218	0.310	0.011	0.000	0.000	0.000		0.019
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
Scor GDS	Pearson Correlation	0.119	-0.031	-0.092	0.185*	0.174*	0.175*	0.175*	1
	Sig. (2-tailed)	0.112	0.682	0.217	0.013	0.019	0.019	0.019	
	N	180	180	180	180	180	180	180	180

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



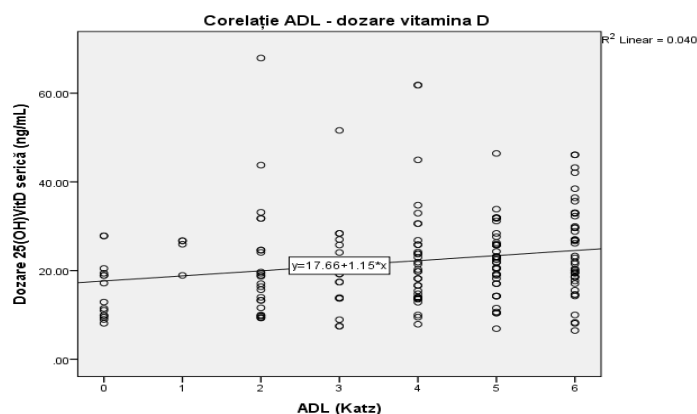


Figura 52. Corelațiile identificate între variabilele de studiu.

Corelații severitate demență

În cazul pacienților cu demență, am identificat următoarele corelații:

- ❖ dozarea vitaminei D și
 - scorul ADL ($r = 0.216$, $p = 0.008$),
 - MMSE ($r = 0.160$, $p = 0.049$);
- ❖ vârstă și
 - perioada de spitalizare ($r = 0.160$, $p = 0.048$),
 - scorul IADL ($r = -0.168$, $p = 0.038$);
- ❖ perioada de spitalizare
 - vârstă ($r = 0.160$, $p = 0.048$),
 - ADL (Katz) ($r = -0.314$, $p < 0.001$),
 - IADL ($r = -0.249$, $p = 0.002$),
 - MMSE ($r = -0.191$, $p = 0.019$),
 - Testul Ceasului (Sunderland) ($r = -0.174$, $p = 0.032$);
- ❖ ADL (Katz) și
 - dozarea vitaminei D ($r = 0.216$, $p = 0.008$),
 - perioada de spitalizare ($r = -0.314$, $p < 0.001$),
 - IADL ($r = 0.840$, $p < 0.001$),
 - MMSE ($r = 0.681$, $p < 0.001$),
 - Testul Ceasului (Sunderland) ($r = 0.653$, $p < 0.001$);
- ❖ IADL și
 - vârstă ($r = -0.249$, $p = 0.038$),
 - perioada de spitalizare ($r = -0.249$, $p = 0.002$),
 - ADL (Katz) ($r = 0.840$, $p < 0.001$),
 - MMSE ($r = 0.706$, $p < 0.001$),
 - Testul Ceasului (Sunderland) ($r = 0.685$, $p < 0.001$);
- ❖ MMSE și
 - dozarea vitaminei D ($r = 0.160$, $p = 0.049$);
 - perioada de spitalizare ($r = -0.191$, $p = 0.019$),
 - ADL (Katz) ($r = 0.681$, $p < 0.001$),
 - IADL ($r = 0.706$, $p < 0.001$),

- Testul Ceasului (Sunderland) ($r = 0.949$, $p < 0.001$);
- ❖ Testul Ceasului (Sunderland) și
 - perioada de spitalizare ($r = -0.174$, $p = 0.032$),
 - ADL (Katz) ($r = 0.653$, $p < 0.001$),
 - IADL ($r = 0.685$, $p < 0.001$),
 - MMSE ($r = 0.949$, $p < 0.001$).

Analiza descriptivă a lotului de pacienți pe grupe de vârstă

Tabel 57. Distribuție Grupe de vârstă

		Frecvență	Procent
Valid	60-70 ani	42	23.3%
	71-80 ani	82	45.6%
	peste 80 de ani	56	31.1%
	Total	180	100.0

Din totalul de 180 persoane incluse în studiu, conform cu datele din Tabelul 57 lotul a fost analizat și separat pe 3 grupe de vârstă, respectiv 60 – 70 de ani (42 de pacienți reprezentând 23.3% din total), 71 – 80 de ani (82/ 45.6%) și peste 80 de ani (56/ 31.1%).

Tabel 59. Analiza ANOVA pe grupe de vârstă

		Suma pătratelor	df	Media pătratelor	F	Sig.
Perioada de spitalizare (zile)	Between Groups	465.393	2	232.697	9.271	0.000
	Within Groups	4442.607	177	25.099		
	Total	4908.000	179			
ADL (Katz)	Between Groups	31.792	2	15.896	4.928	0.008
	Within Groups	570.936	177	3.226		
	Total	602.728	179			
IADL	Between Groups	25.131	2	12.566	2.443	0.090
	Within Groups	910.263	177	5.143		
	Total	935.394	179			
MMSE	Between Groups	172.129	2	86.064	1.615	0.202
	Within Groups	9431.932	177	53.288		
	Total	9604.061	179			
Testul Ceasului (Sunderland)	Between Groups	7.683	2	3.841	0.562	0.571
	Within Groups	1209.845	177	6.835		
	Total	1217.528	179			
Scor GDS	Between Groups	64.229	2	32.115	0.651	0.523
	Within Groups	8730.349	177	49.324		
	Total	8794.578	179			
	Between Groups	292.154	2	146.077	1.330	0.267
	Within Groups	19434.089	177	109.797		

Dozare	Total				
25(OH)VitD serică (ng/mL)		19726.243	179		

Analiza ANOVA determină dacă există diferențe ale mediilor unor variabile numerice atunci când există cel puțin 3 grupuri independente de subiecți. Am testat diferența dintre medii pentru cele 3 grupe de vârstă considerate: 60-70 de ani, 71-80 de ani, peste 80 de ani. Analiza a arătat că există diferențe semnificative din punct de vedere statistic pentru cel puțin două dintre grupuri în cazul numărului de zile de spitalizare ($F = 9.271$, $p < 0.001$) și în cazul scorului ADL ($F = 4.928$, $p = 0.008 < 0.05$). Analizând statistica descriptivă, observăm că cea mai mare perioadă de spitalizare apare la pacienții de peste 80 de ani (cu 39.32% mai mare decât perioada medie de spitalizare a pacienților de 71-80 de ani), iar scorul mediu ADL cel mai mare apare la pacienții mai tineri (la pacienții de 60-70 de ani media scorului ADL este cu 24.85% mai mare față de media scorului ADL al pacienților peste 80 de ani).

II.3.4. Discuții

După cum s-a prezentat în unele studii anterioare, bolile cardiovasculare au fost în mare măsură corelate cu nivelul de afectare cognitivă în subgrupul nostru activ de pacienți. Într-o măsură mai mică, am observat că pacienții cu o dependență funcțională mai semnificativă erau mai susceptibili de a fi asociați cu deficit cognitiv corelat proporțional. Rezultatele noastre au arătat o prevalență mai mare a comorbidităților cardiovasculare la pacienții cu deficiență cognitivă severă sau moderată, comparativ cu persoanele cu funcție cognitivă normală sau ușor afectată. Această corelație este în concordanță cu majoritatea datelor disponibile; în plus, am găsit recenzii sistematice care confirmă impactul pozitiv al reabilitării cardiace asupra cogniției globale la pacienții în vârstă, raportând în aceste cazuri ameliorarea cognitivă semnificativă a domeniilor atenție/ funcție executivă și memorie. (Figura 53)

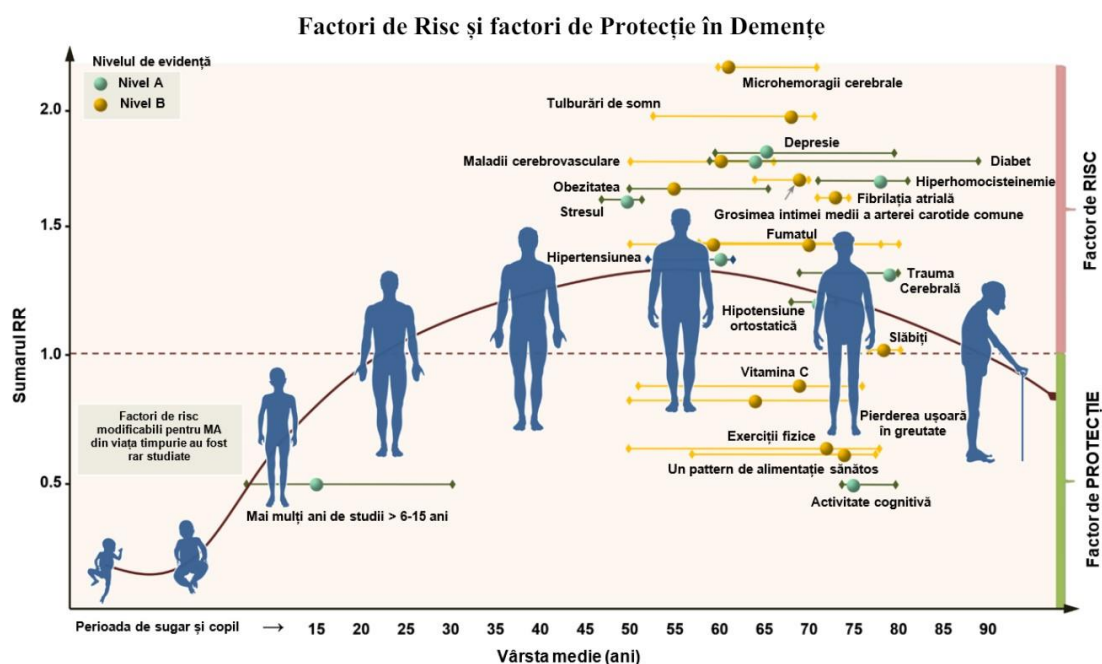


Figura 53. Factori de risc și factori de protecție în demențe

Comorbiditățile cardiovasculare s-au dovedit a fi înalt corelate cu modificările patologice ale circulației cerebrale, unii cercetători subliniind un factor comun, și anume rigidizarea arterială centrală, până la 50% dintre pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă având un factor de risc cognitiv asociat.[11] Deși au fost descrise unele mecanisme compensatorii pentru a explica autoreglarea fluxului sanguin cerebral, insuficiența cardiacă are ca rezultat alterarea perfuziei, insuficiența metabolică și deteriorarea structurală regională sau globală a creierului. Mai mult, cercetări recente au arătat că patul vascular al arterei carotide externe este un mecanism tampon important pentru prevenirea supra- sau hipoperfuziei în artera anterioară cerebrală intracraniană din cauza anumitor afecțiuni cardiovasculare. Cercul lui Willis este sistemul colateral primar care protejează creierul de ischemie atunci când apar ocluzii în arterele intracraniene, dar arterele din sistemul cercului lui Willis sunt susceptibile la ateroscleroză și anevrisme, care îi influențează puternic hemodinamica. [12,13]

La evaluarea asocierii deficitului cognitiv în cadrul categoriilor de carență plasmatică de 25(OH)D din cohorta studiului nostru, măsurătorile au arătat că deteriorarea mentală severă este asociată cu o reducere semnificativă a vitaminei D față de nivelurile serice normale, în timp ce procentul mai mare de pacienți cu niveluri plasmatic normale de 25(OH)D aparține categoriei persoanelor cu funcție cognitivă normală.

Analiza noastră statistică a demonstrat că există o corelație între stările cognitive și funcționale cu nivelurile serice de 25(OH)D, care crește odată cu vârsta, în special la pacienții mult mai în vârstă (>80 de ani). Studii recente demonstrează acțiunile neurosteroidale ale vitaminei D în reglarea homeostaziei calciului, proprietățile sale antioxidante și antiinflamatorii și rolul în depunerea cerebrală de β -amiloid, precum și acțiunea neuroprotectoare a vitaminei D împotriva proceselor neurodegenerative asociate cu Boala Alzheimer și cogniție.[14]

II.3.5. Concluzii

Am identificat date ce constituie dovezi pentru o corelație puternică între bolile cardiovasculare și dependența funcțională cu declinul cognitiv într-un grup de studiu de pacienți cu demență. În plus, în grupul nostru de studiu, deficitul de vitamina D a influențat puternic afectarea statusului funcțional și cognitiv, în special la pacienții mai în vârstă (> 80 de ani). Limitările analizei sunt legate de tipul studiului (retrospectiv), de dimensiunea eșantionului și de perspectiva unui singur centru academic, astfel încât ipotezele ar trebui verificate ulterior în cohorte mai mari, în special în ceea ce privește corelația complexă a comorbidităților cardiovasculare cu statusul funcțional și carența de vitamina D la pacienții diagnosticați cu demență.

Deși apar noi biomarkeri valoroși, până când aceștia vor fi disponibili în practica clinică largă, trebuie să examinăm setul de instrumente deja utilizat actual și să coroborăm datele relevante culese din screening-ul complex pentru AD, demență și în general pentru toate tulburările neurodegenerative.

Capitolul II.4. Studiul 2: Afecțiunea COVID-19 - impact neuropsihic și social particular la vârstnici

II.4.2. Studiu prospectiv privind manifestările psihiatrice în cadrul afecțiunii COVID-19 la vârstnici

Analiza noastră principală se concentrează pe prevalența și manifestările tulburărilor psihiatrice în relație cu faza acută a COVID-19 la pacienții mai în vârstă față de cei mai tineri, comparând rezultatele din lotul de studiu, cuprinzând 2 subgrupuri împărțite după limita de vârstă stabilită la 60 de ani. Valoarea adăugată a acestui studiu față de complexitatea de date din cercetarea recentă privind COVID-19 este de a detalia dimensiunea psihiatrică a situației acute de COVID-19 și de a compara cap la cap rezultatele obținute la două grupe de vârstă, cu profiluri diferite de morbiditate/ boală.[15]

Nu am reușit să identificăm, până la momentul publicării rezultatelor studiului, analize similare cu care să putem compara datele obținute pentru lotul nostru de pacienți, astfel încât considerăm că având o importanță semnificativă contribuția cercetării doctorale pentru practica clinică dar și pentru domeniul relevant de cercetare științifică.

II.4.2.a Material și metodă

Un lot de studiu de 89 de pacienți diagnosticați cu COVID-19 și internați pe o perioadă de 12 luni (09/2020 – 09/2021) a fost analizat din punct de vedere al diagnosticului psihiatric, manifestărilor specifice și momentul apariției acestora la debut. Toți pacienții erau în faza infecțioasă acută și au fost testați pozitivi pentru SARS-CoV2 (teste de laborator RT-PCR).

În lotul de studiu, am evaluat comparativ 2 subgrupuri de pacienți, împărțiți după limita de vârstă de 60 de ani. Analiza statistică s-a bazat pe utilizarea software Excel Microsoft 365® v.2404. Riscul relativ de simptomatologie psihiatrică și prevalența comorbidităților au fost măsurate în cadrul celor 2 subgrupuri folosind software-ul MedCalc (2022 online version).

II.4.2.b Rezultate

Analiza demografică a populației de studiu

Tabel 90. Analiza demografică și a perioadei de spitalizare - lotul total și subgrupurile împărțite în lotul de studiu.

	TOTAL STUDY SET	PATIENTS < 60 YEARS OLD	PATIENTS ≥ 60 YEARS OLD
STUDY LOT- NUMBER OF PATIENTS (n)	89	59	30
AREA OF LIVING	URBAN AREA (%)	58.4%	66.7%
	RURAL AREA (%)	41.6%	33.3%
SEX	FEMALE (%)	46.1%	56.7%
	MALE (%)	53.9%	43.3%
MEDIAN PERIOD OF HOSPITALIZATION (DAYS)	21.7	21	22.1

Diagnosticarea cu tulburări psihice în timpul fazei acute a COVID-19

Analizând diagnosticele și simptomele din lotul studiat, am constatat că cel mai răspândit tip de diagnostic a fost de tip tulburare depresivă - 24,7% în lotul general de toate vârstele, în timp ce

situația a fost diferită atunci când a fost analizată pe subgrupe de vârstă. Pentru pacienții mai tineri <60 de ani, cea mai mare prevalență - 30,5% - a fost pentru diagnosticul de tip paranoid/schizofrenic (coduri ICD-10: F21- Tulburare de personalitate schizotipală, F20.0- Schizofrenie paranoidă, F25- Tulburare schizoafectivă). Cel mai frecvent diagnostic la subgrupul de pacienți vârstnici (≥60 de ani) a fost din grupul de tulburare depresivă, dar a apărut într-un procent mult mai mare față de setul de studiu - 33,3% dintre pacienții vârstnici au primit un diagnostic ICD-10 precum F33- Tulburare depresivă recurentă, F32.2/F32.3- Episod depresiv sever cu/fără simptome psihotice.

Riscul relativ (RR) pentru depresie a fost de 1,64 pentru pacienții vârstnici cu COVID-19 în comparație cu subiecții mai tineri; pentru această grupă de vârstă mai înaintată există o prevalență semnificativ mai mică a diagnosticului din clasele de tulburări psihotice, toate tipurile de tulburări de dependență de alcool și tulburări paranoide/schizofrenice. O altă diferență semnificativă se referă la prevalența tulburărilor afective, care sunt mai frecvente la pacienții vârstnici cu COVID-19, comparativ cu subgrupul mai tânăr (risc relativ RR - 2,95).

Manifestări clinice psihiatrice în faza acută a COVID-19

Cel mai frecvent simptom apărut în timpul COVID-19 în grupul nostru de studiu a fost anxietatea, prezentată de 78,7% dintre pacienții de toate vârstele, cu prevalență similară în cele două subgrupe de studiu. Manifestările clinice precum agitația psihomotorie, halucinațiile, tulburările de somn sau delirul au fost prezentate de o treime dintre pacienții din setul general de studiu, dar prevalența a fost diferită atunci când a fost analizată în funcție de vârstă. Semnificativ mai mulți pacienți cu vârsta ≥60 de ani în comparație cu grupul de pacienți mai tineri au prezentat deficiențe cognitive și deficite subiective de memorie, precum și depresie, tulburări de somn și agitație psihomotorie. (Figura 55)

Comorbiditățile ca diagnostic asociat manifestărilor psihiatrice în faza acută a COVID-19

68,5% dintre toți pacienții studiului au avut cel puțin 1 comorbiditate ca diagnostic asociat afecțiunii psihiatrice și infecției cu SARS-CoV-2, același parametru măsurând semnificativ mai mult- 80% în grupul de pacienți mai în vârstă, comparativ cu 62,7% în grupul mai tânăr. (Tabelul 92)

Tabel 92. Tipuri de comorbidități în lotul studiat.

Type of associated diagnosis	Total study lot (%)	Patients <60 years old (%)	Patients ≥ 60 years old (%)
Metabolic comorbidities	29.2%	30.5%	26.7%
Cardiovascular comorbidities	27.0%	13.6%	53.3%
Neurologic comorbidities	1.1%	1.7%	0.0%
Respiratory comorbidities	18.0%	15.3%	23.3%

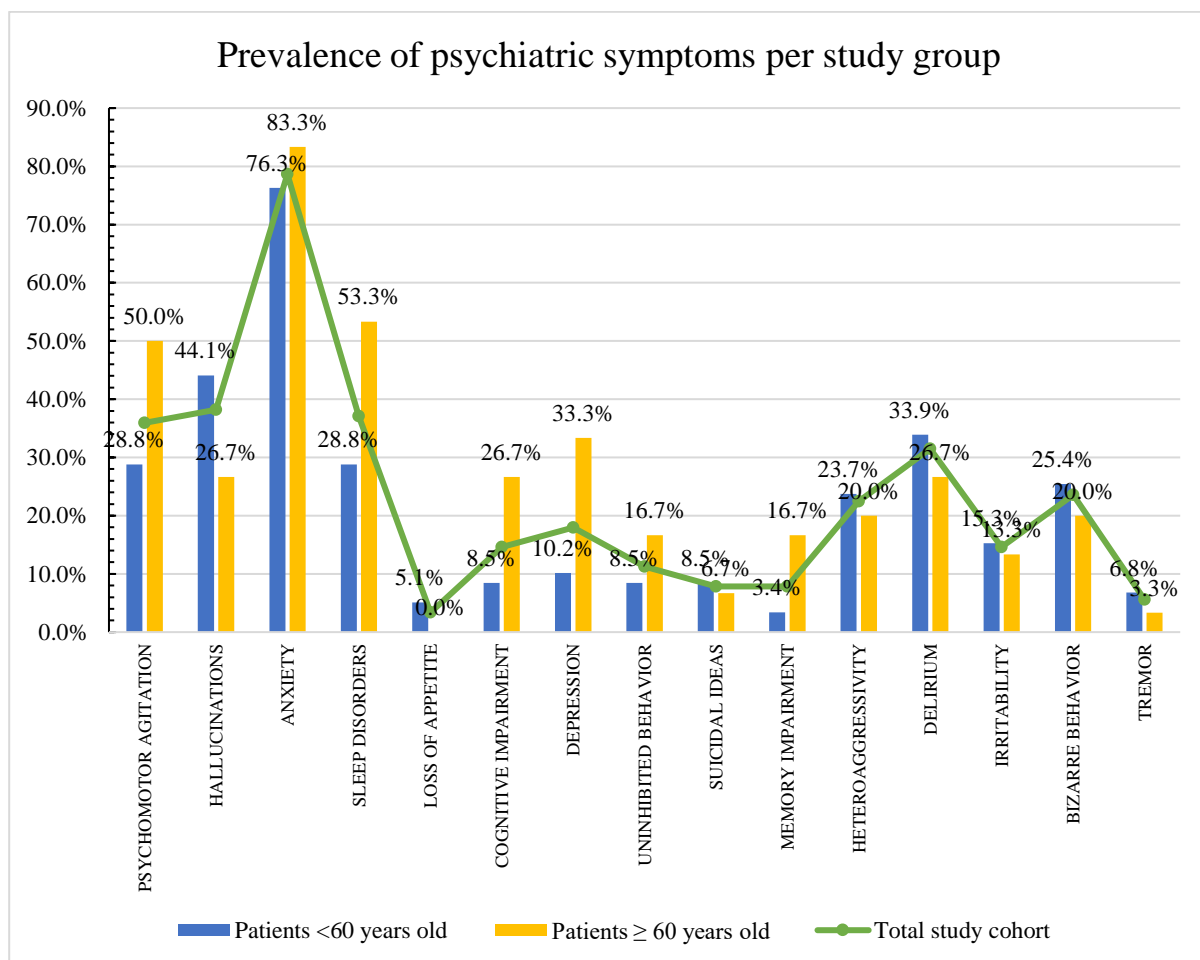


Figura 55: Analiza manifestărilor psihiatrice în cadrul fiecărei subgrupe de studiu.

Nu a fost identificată nicio corelație între tipul de comorbiditate prezentat cu momentul diagnosticului psihiatric în raport cu COVID-19 sau cu tipul de manifestări psihiatrice, în cadrul niciuna dintre sub-loturile de studiu.

Legat de frecvența unui nou diagnostic psihiatric, la debut al afecțiunii, în faza acută de COVID-19, în lotul nostru de studiu nu a existat nicio diferență semnificativă între cele două grupe de vârstă. În ceea ce privește datele disponibile, nu există coerență între studii. O analiză a literaturii de specialitate cu privire la corelațiile dintre tulburările psihice și COVID-19 a arătat că boala infecțioasă poate acționa ca un declanșator pentru un nou debut al disfuncțiilor psihice și poate, de asemenea, agrava severitatea tulburărilor mentale diagnosticate anterior. Acest lucru poate avea cauze multiple și am identificat studii publicate anterior perioadei de pandemie care demonstrează că autoizolarea și stresul sunt o formă specială de sindrom inflamator. [16]

Am găsit diferențe semnificative între studii și date limitate privind compararea pacienților cu COVID-19 mai în vârstă față de cei mai tineri care manifestă simptomatologie psihiatrică în faza acută. În general, anxietatea și depresia au o incidență mare, de asemenea, delirul este frecvent menționat ca simptom în timpul infecției acute cu SARS-CoV-2.

Un procent mare dintre pacienții spitalizați într-un serviciu de specialitate de psihiatrie din lotul nostru au avut cel puțin un alt diagnostic asociat cu disfuncția psihică și cu infecția cu SARS-CoV-2. Singura diferență semnificativă între cele două subgrupuri ale noastre de studiu în ceea ce privește comorbiditățile este prevalența tulburărilor cardiovasculare, cu un risc relativ de 3,93

pentru grupul senior față de pacienții <60 de ani. Se consideră că există o relație complexă și bidirecțională între bolile cardiovasculare și bolile neuro-psihiatrice precum depresia, anxietatea, schizofrenia sau tulburarea bipolară. Studiul nostru nu oferă suficientă putere statistică pentru a determina dacă există vreo corelație care să lege manifestările psihiatrice ale COVID-19 cu diferența în prevalența comorbidității în cadrul celor două subgrupe de vârstă.

Anxietatea este cel mai răspândit simptom în timpul fazei acute a COVID-19 (prezentat de 78,7% dintre toți pacienții din cercetarea noastră) și atât adulții în vârstă, cât și cei tineri sunt afectați în proporții echivalente. Datele noastre au arătat că pacienții cu vârsta ≥ 60 de ani suferă mai ales de tulburări cognitive și de memorie, depresie, tulburări de somn și agitație psihomotorie, în timp ce pacienții mai tineri prezintă mai frecvent delir, comportament bizar, halucinații sau heteroagresivitate. Substratul molecular și biologic neuropsihiatric legat de vârstă ar putea explica unele dintre aceste diferențe între cele două subgrupuri de studiu. În plus, este important să se colecteze date suplimentare despre corelațiile dintre inflamație, implicarea citokinelor și tulburările psihiatrice, înțelegerea mai profundă a mecanismelor patologice ar putea ajuta la dezvoltarea de noi algoritmi clinici și chiar noi ținte terapeutice pentru o abordare personalizată mai adecvată.

II.4.3. Asocierea depresiei ca manifestare în cadrul tabloului clinic al demenței- Studiu retrospectiv pentru primele 12 luni ale pandemiei COVID-19

Am analizat asocierea depresiei într-un lot de studiu de 162 de pacienți geriatrici, internați din cauza acuzelor de simptome neurocognitive și psihiatrice dar asociind și alte comorbidități, internați în perioada martie 2020 - decembrie 2021 în Clinica de Geriatrie și Gerontologie - Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați, după declararea de către OMS a pandemiei.

II.4.3.b Rezultate

Incidența demenței a fost de 72,8% în lotul de studiu de 162 de internari consecutive în Clinica de Geriatrie și Gerontologie - Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați. Din cei 118 pacienți cu deficiențe cognitive (dintre care 9 au fost diagnosticați anterior cu boala Alzheimer), 73,7% au avut depresie asociată; alte comorbidități prevalente în lotul geriatric au fost tulburările cardiovasculare, neurologice, metabolice și musculo-scheletale. Riscul relativ de depresie RR asociat demenței a fost de 1,75 ($p < 0,05$).

Relația complexă care leagă demența și depresia are mecanisme neuropatologice subiacente – atrofia stratului cortical și pierderea substanței albe au fost asociate atât cu simptomele depresive, cât și cu afectarea funcțiilor cognitive.

În lotul nostru de studiu, majoritatea pacienților (62,3%) au prezentat anomalii structurale în imagistica CT cerebrală: atrofia cerebrală, leucoaraioză, leziuni lacunare de AVC, leziuni lacunare hipodense sugestive pentru leziuni vasculare. (Fig. 57)

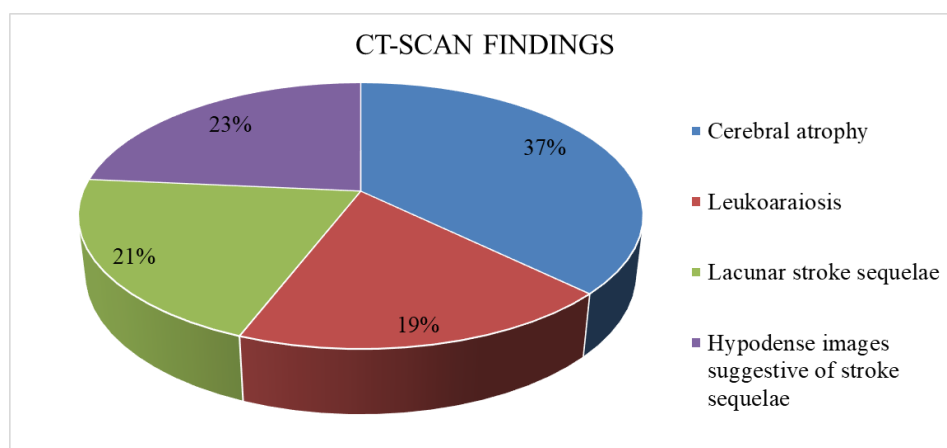


Figura 57. Leziuni cerebrale identificate prin CT-scan.

Această incidență ridicată raportată asupra asocierii dintre demență și depresie la pacienții geriatrici internați este în concordanță cu rezultatele altor studii, susținând ideea standardizării unui protocol de evaluare clinică pentru evaluarea atât a disfuncției cognitive, cât și a depresiei la toți pacienții vârstnici și monitorizarea evoluției acestora.

II.4.4. Limitarea accesului la servicii medicale pentru pacienții cu demență în primele 12 luni ale pandemiei COVID-19- Studiu comparativ

Studiul nostru și-a propus să evalueze impactul pandemiei de COVID-19 privind internările în Clinica de Geriatrie și Gerontologie - Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați pentru pacienții vârstnici diagnosticați cu demență, comparând datele statistice din anul 2020 față de anul 2019 de la spitalul nostru. Am dorit să analizăm eventualele modificări privind ratele de internare ale pacienților suferind de demență, indiferent de statutul acestora în legătură cu diagnosticarea infecției SARS-CoV2.

II.4.4.b Rezultate și discuții

Rezultatele studiului nostru retrospectiv din baza de date a Clinicii de Geriatrie și Gerontologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați au comparat numărul total de pacienți geriatrici internați în departamentul nostru în 2020 față de 2019 ca an pre-pandemic, și au analizat, de asemenea, loturi comparative similare de pacienți care suferă de demență și subgrupul de pacienți suferind de boala Alzheimer. Am analizat retrospectiv 2 grupuri de pacienți internați la Clinica de Geriatrie și Gerontologie - Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați într-o perioadă de 12 luni respectiv ianuarie-decembrie 2020 (n=201) comparativ cu date similare din perioada de 12 luni anterioare declarării pandemiei COVID-19, ianuarie-decembrie 2019 (n=413).

Restricțiile de spitalizare, impuse din cauza pandemiei de COVID-19, au scăzut semnificativ, cu 51,3%, accesibilitatea la internarea pacienților vârstnici în Clinica de Geriatrie Galați în anul 2020. Scăderea accesului a fost și mai accentuată în cazul pacienților vârstnici cu demență - reducere cu 56,6%, față de scăderea doar cu 47,3% a spitalizărilor 2020 față de 2019 la pacienții vârstnici fără demență. (Figura 58) Ca proporție, în 2019 numărul pacienților suferind de demență a reprezentat 53% din totalul internărilor, în timp ce în 2020 această proporție a scăzut semnificativ la 47.2% din totalul spitalizărilor în clinica de specialitate.

Un studiu efectuat în România recent [17] a arătat că în această perioadă dificilă, participanții au raportat că au avut dificultăți în accesarea serviciilor medicale, ceea ce nu este surprinzător, având în vedere că această pandemie a dus la dereglarea sistemelor de sănătate la nivel mondial și la scăderea calității asistenței medicale din cauza secțiilor sau unități de terapie intensivă copleșite de severitatea și numărul cazurilor cât și de lipsa de personal. Printre cele mai frecvente probleme descrise se numără întreruperea asistenței medicale de specialitate, dificultățile de acces la spitale sau chiar programările și testarea frecventă a antigenului COVID-19 cu o povară financiară și logistică semnificativă. În mod similar, un studiu european recent a descris câteva dintre problemele frecvente întâlnite: unele spitale au fost nevoite să reprogrameze vizitele non-urgente pentru măsuri de siguranță sau pacienții înșiși au anulat consultațiile din cauza fricii de a contracta infecția.[18]

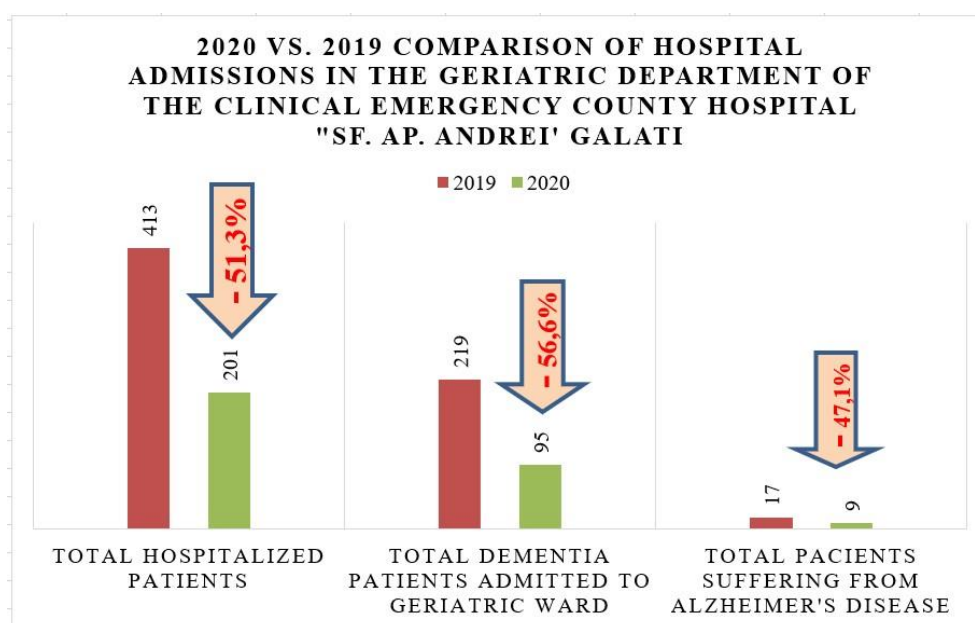


Figura 58: Reducerea numărului de spitalizări în clinica de geriatrie din cauza restricțiilor COVID-19 în 2020 a afectat semnificativ pacienții vârstnici care suferă de demență.

Rezultatele studiului nostru confirmă dovezile din alte studii, care arată că pacienții vârstnici cu demență și alte comorbidități au avut o limitare semnificativă a accesului la asistența medicală spitalicească în timpul pandemiei de COVID-19, aceasta fiind probabil o altă cauză a mortalității crescute la această populație de pacienți.

II.4.5. Discuții generale privind impactul COVID-19 la vârstnici

Mai multe studii au sugerat că la pacienții vârstnici cu deficiențe cognitive, afecțiunea COVID-19 este asociată cu declinul funcției cognitive și cu agravarea dependenței în efectuarea activităților zilnice (ADL). Cu toate acestea, aceste studii nu au definit în mod clar amploarea și momentul declinului cognitiv și consecințele acestuia, cum ar fi instituționalizarea la pacienții cu demență.

Studiul nostru confirmă astfel de rezultate anterioare și, în plus, definește în mod preliminar amploarea și momentul declinului cognitiv și consecințele sale pentru populația din România, precum și manifestările neuro-psihiatrice la pacienții vârstnici comparativ cu grupa <60 de ani, dincolo de efectele restricției sociale impuse de autorități.

II.4.6. Concluzii

Analizele pe care le-am realizat, încercând să detaliem efectele complexe, directe și indirecte, ale pandemiei COVID-19 asupra pacienților noștri vârstnici, au adus informații semnificative în acord cu toate ipotezele de cercetare formulate:

- Profilul simptomatic neuro-psihiatric în cadrul afecțiunii acute COVID-19 este specific pe grupe de vârstă, am găsit evidențe privind aceste diferențe semnificative între manifestările clinice ale bolii la pacienții > 60 de ani comparativ cu grupa de vârstă < 60 de ani;
- În prima perioada pandemică (primele 12 luni după declararea de către OMS), analizând un grup de pacienți internați în Clinica de Geriatrie și Gerontologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați am constatat o incidență ridicată raportată pentru asocierea manifestărilor depresive la pacienții geriatrici internați suferind de demență, susținând ideea standardizării unui protocol de evaluare clinică atât a disfuncției cognitive, cât și a depresiei la toți pacienții vârstnici, chiar și dincolo de contextul pandemic;
- Pacienții vârstnici cu demență și alte comorbidități au fost nevoiți, împreună cu aparținătorii lor, să facă față în plus și unei limitări semnificative a accesului la asistența medicală spitalicească în timpul pandemiei de COVID-19, această fiind probabil o altă cauză a mortalității crescute la această populație de pacienți- în afara complicațiilor infecției cu SARS-CoV2.

Capitolul II.5. Studiul 3: Manifestările depresive în demența Alzheimer- între cauză etiopatogenică și prodrom

II.5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)

Depresia a fost raportată din ce în ce mai mult ca fiind una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate psihiatrică și medicală în rândul populației în vârstă. Se estimează că 10-15% dintre cazurile de Boală Alzheimer (AD) pot fi atribuite depresiei, în timp ce reducerea cu 25% a ratei de prevalență a depresiei poate duce la scăderea cazurilor globale de AD cu 827.000. [19] În plus, datele disponibile sugerează că depresia apare la 20-30% dintre pacienții cu AD, deși această proporție este probabil să fie și mai mare la pacienții diagnosticați cu demență vasculară sau demență cu corp Lewy.[20]

Ipotezele de lucru care au stat la baza elaborării studiului au fost legate de relevanța datelor identificate în studiile clinice analizate în bazele de date internaționale față de practica clinică din România. Astfel, ne-am propus să investigăm impactul manifestărilor depresive față de evoluția spre demență, importanța momentului de debut al depresiei privind un diagnostic ulterior de AD, principalele manifestări depresive comparate la momentul diagnosticului de demență Alzheimer față de momentul internării de la debutul depresiei, precum și validarea incidenței modificărilor imagistice cerebrale pentru datele disponibile.

II.5.2. Material și metodă

Prezentul studiu este unul retrospectiv având ca scop să analizeze parametrii demografici și clinici relevanți ai depresiei într-un grup de studiu de 103 pacienți cu vârsta > 60 de ani care au fost internați într-o perioadă analizată de 9 ani (2013 - 2021) în două centre, respectiv în Clinica

II.5.3. Rezultate

Analiza descriptivă a grupului de studiu

Grupul de studiu a inclus 103 pacienți diagnosticați cu AD, din care 35 (34%) bărbați și 68 (66%) femei și 59 (57,3%) dintre care majoritatea (57.3%) locuiau în mediul urban.

Vârsta medie a întregului grup de studiu a fost de 74,7 ani (intervalul de vârstă 60-89 de ani). Din perspectiva apariției simptomelor depresive, pentru majoritatea pacienților aceasta a avut loc cu <5 ani înainte de diagnosticul lor de AD (75 de cazuri, 72,8% din eșantionul de studiu; Fig. 62). Acești pacienți au fost internați frecvent în spital, de mai multe ori în perioada dintre data apariției primei manifestări depresive și diagnosticul de AD, 50,5% dintre aceștia fiind internați de ≥ 5 ori.

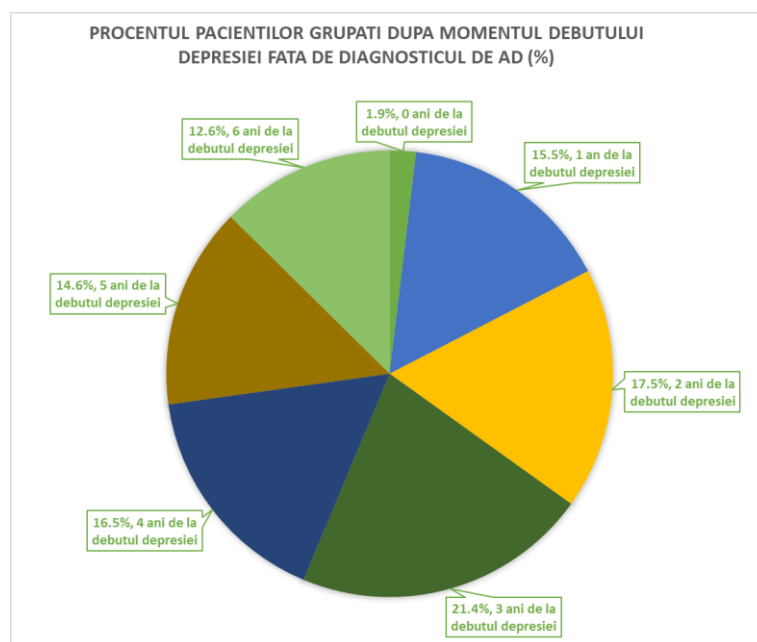


Figura 62. Subgrupurile de pacienți împărțiți după momentul apariției manifestărilor depresive față de diagnosticul de AD.

Corelațiile identificate între parametrii setați

S-a identificat o corelație puternică între durata (ani) de la debutul depresiei până la diagnosticul de demență și valoarea scorului MMSE în momentul diagnosticării depresiei ($\rho=0,534$; $P<0,01$; Fig. 63A). S-a constatat că debutul primului episod depresiv se corelează cu anul diagnosticului de demență ($\rho=0,362$; $P<0,01$; Fig. 63B), sugerând un debut mai precoce al demenței dacă debutul depresiei a fost, de asemenea, mai precoce.

Debutul primului episod depresiv a fost corelat cu scorul MMSE la momentul diagnosticului depresiv ($\rho=-0,376$; $P<0,01$; Fig. 63C). Deoarece acest indice de corelație are o valoare negativă, aceasta indică o proporționalitate inversă între cele două variabile. Acest lucru sugerează că un scor MMSE mai scăzut este corelat cu un debut mai precoce al depresiei, prin urmare acesta se asociază cu un deficit cognitiv mai important. Scorul MMSE la momentul diagnosticării depresiei s-a dovedit a fi direct corelat cu numărul total de zile de spitalizare ($\rho=0,307$; $P=0,02$; Fig. 63D) și numărul de spitalizări între debutul depresiei și diagnosticul de demență ($\rho=0,303$; $P=0,02$;

Fig.63E), dar nu cu durata spitalizării la prima internare într-un serviciu de sănătate ($\rho=-0,069$; $P=0,489$; Fig. 63F).

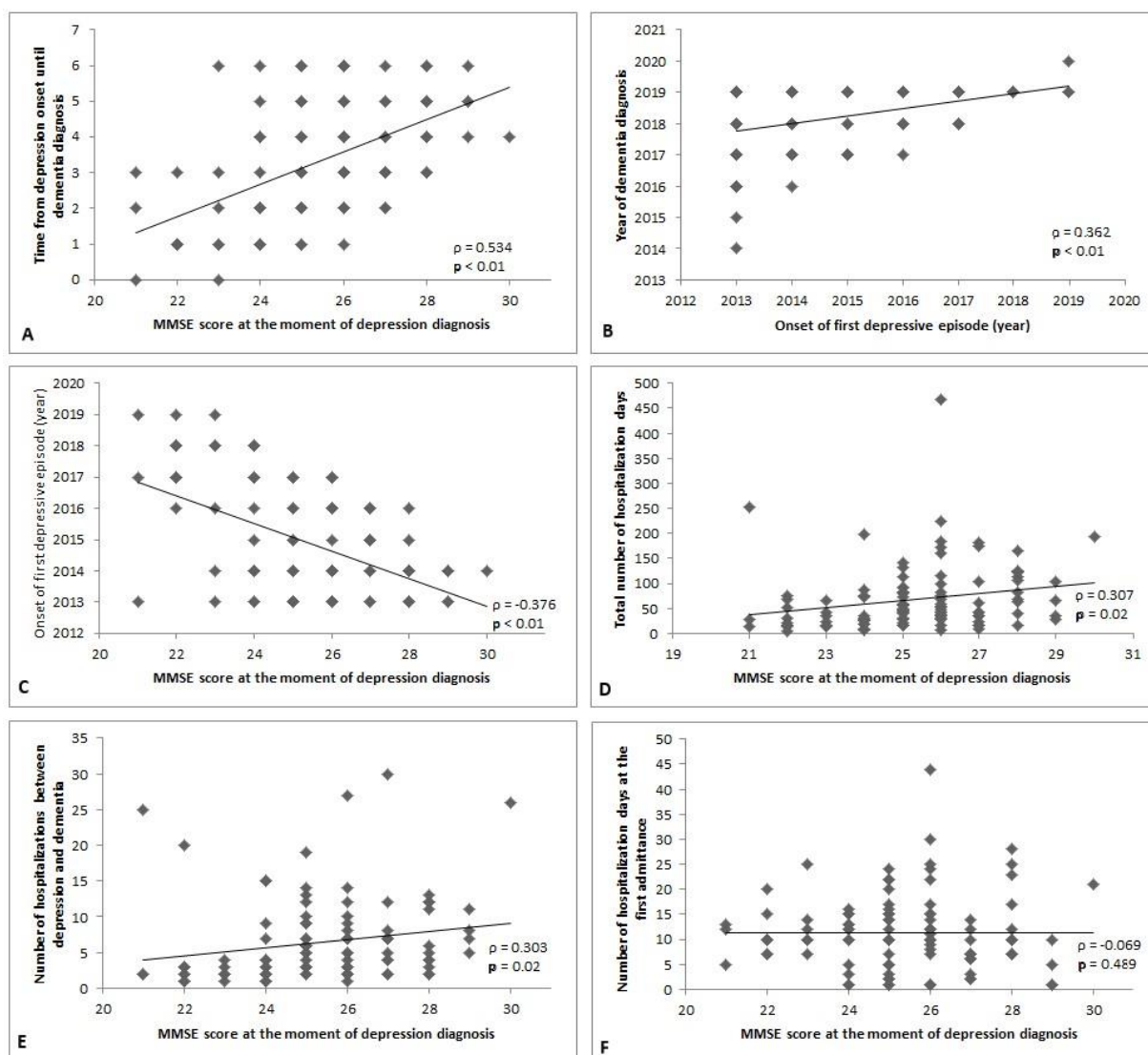


Figura 63 A-F. Reprezentarea grafică a corelației dintre variabilele setate. (A) Timpul de la debutul depresiei până la diagnosticul de demență. (B) Ani de diagnostic de demență. (C) Debutul primului episod depresiv. (D) Numărul total de zile de spitalizare. (E) Numărul de spitalizări între depresie și demență. (F) Numărul de zile de spitalizare la prima internare.

Analiza de asociere a modificărilor imagistice cerebrale

Din grupul de studiu au fost efectuate investigații imagistice pentru a identifica eventualele modificări structurale cerebrale la 47.5% dintre pacienți, utilizând CT-scan sau RMN nativ. Analiza a fost efectuată pentru acest subgrup de pacienți, relevând existența modificărilor cerebrale la 77.5% dintre aceștia. Astfel, din pacienții care prezentau alterări structurale cerebrale, 55.1% au prezentat atrofie corticală în timp ce 22.4% dintre ei prezentau atât alterări la nivelul substanței albe (subcortical) cât și atrofie la nivelul scoarței.

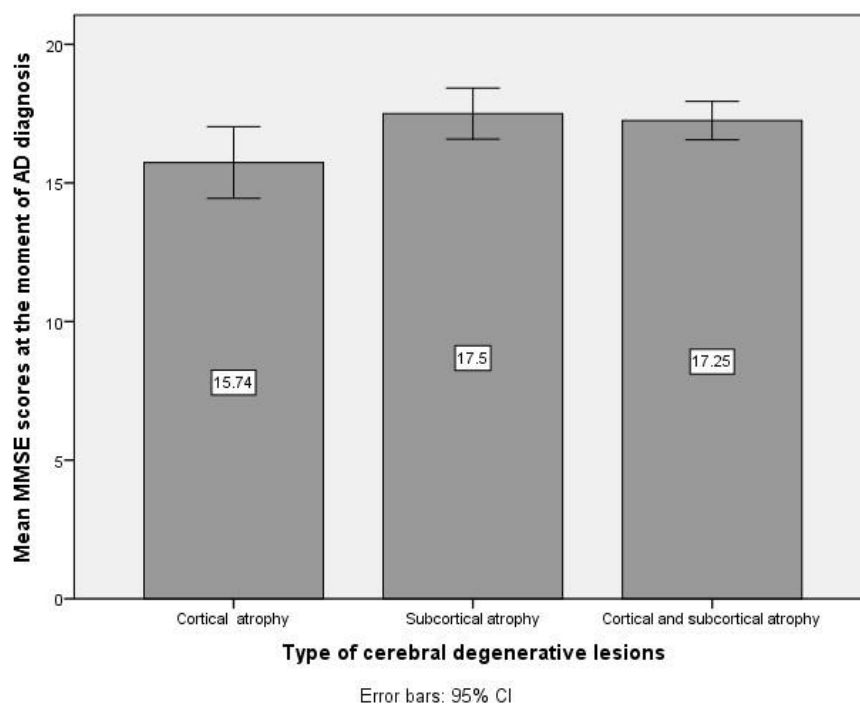


Figura 64. Scorurile medii MMSE la momentul diagnosticului de AD, comparând cele trei subgrupe definite pe baza tipului de leziuni degenerative cerebrale.

În lotul prezent de pacienți, evaluarea atrofiei la nivel cerebral a fost utilizată ca principală anomalie structurală detectată prin imagistică (scanare CT nativă sau RMN), care a relevat că majoritatea pacienților examinați la momentul diagnosticului de AD prezentau deja atât atrofie corticală, cât și a substanței albe (63,1% dintre pacienți).

Analiza simptomelor clinice folosind testul t pentru două probe independente

În ceea ce privește simptomele clinice, un test t comparativ nu a putut fi aplicat pentru anhedonie și dispoziție depresivă, întrucât toți pacienții le-au prezentat atunci când a apărut tulburarea depresivă. Pentru plâns facil, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește scorurile MMSE între pacienții care îl prezentau și cei care nu îl prezentau în momentul apariției simptomelor depresive. Incidența insomniei la momentul apariției depresiei nu a influențat valoarea medie a scorului MMSE ($P=0,254 > \alpha=0,05$), precizând același lucru, de asemenea și pentru tulburările psihomotorii ($P=0,459 > \alpha=0,05$).

În ceea ce privește scorurile MMSE la momentul apariției depresiei, s-au demonstrat a fi mai mari pentru pacienții care au raportat menținerea apetitului, comparativ cu pacienții care și-au pierdut apetitul ($P=0,032$).

Testul t pereche independent între subgrupurile de pacienți cu sau fără o anumită caracteristică clinică la momentul diagnosticului de AD a evidențiat scoruri MMSE semnificativ mai mici la pacienții care prezentau afazie ($P<0,001$), agnozie ($P<0,001$), dezorientare temporo-spațială ($P=0,008$), apraxie ($P<0,001$), agitație psihomotorie ($P<0,001$) și halucinații ($P<0,001$). Pentru lotul analizat am constatat că la momentul diagnosticării demenței toți pacienții prezentau hipomnezie de fixare și hipoprosexie spontană și voluntară, prin urmare o analiză a unor subgrupuri pentru aceste tipuri de manifestări nu a putut fi efectuată.

Analiza comorbidităților folosind testul t pentru două eșantioane independente

O altă variabilă evaluată a fost reprezentată de comorbiditățile asociate la momentul diagnosticului AD, obținând date în concordanță cu ipoteza anterioară a mecanismelor etiopatologice ale AD. În timp ce am notat asocieri cu hipertensiunea arterială ($P < 0,028 < \alpha = 0,05$), nu au putut fi găsite astfel de corelații cu dislipidemia ($P = 0,591 > \alpha = 0,05$), tulburările de ritm cardiac (cum ar fi fibrilația atrială; $P = 0,545 > \alpha = 0,05$) sau diabetul ($P = 0,059 > \alpha = 0,05$). Din analiză, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, tulburările de ritm cardiac, anemia, dislipidemia, anxietatea s-au dovedit a fi cele mai frecvent asociate comorbidități cu disfuncția cognitivă.

II.5.4. Discuții

Obiectivul principal al prezentului studiu a fost de a evalua dacă au existat corelații între diferiți parametri demografici sau clinici pentru a caracteriza asocierile dintre momentul debutului demenței și debutul simptomelor depresive. Rezultatele obținute susțin parțial datele raportate anterior, cum ar fi corelația directă a nivelului de alterare cognitivă cu debutul precoce al depresiei și asocierea directă între momentul debutului depresiei și cel al primelor manifestări AD. În schimb, unele concluzii din prezenta analiză statistică s-au dovedit a fi discordante cu cele raportate de studiile anterioare, cum ar fi cele referitoare la asocierea cu anumite comorbidități (cardiovasculare sau metabolice). Acest lucru se datorează probabil dimensiunii reduse a eșantionului din grupul de studiu și informațiilor limitate despre istoricul medical anterior al pacienților.

Cele mai importante concluzii ale datelor analizate în cadrul acestui studiu doctoral sunt cele legate de corelațiile cu anumite manifestări precoce ale depresiei, dar și cele de corelare a valorilor scorurilor MMSE cu alte variabile:

- corelația puternică între timpul scurs în ani de la debutul depresiei la debutul demenței și valorile scorului MMSE la momentul diagnosticului depresiei; aceste date validează ipoteza potrivit căreia un debut mai precoce al depresiei determină un declin cognitiv mai accentuat;
- anul debutului episodului depresiv este corelat cu anul debutului demenței; astfel, dacă depresia apare mai precoce și demența va debuta mai precoce;
- anul debutului episodului depresiv este corelat cu valorile scorului MMSE la momentul diagnosticului depresiei; în concordanță cu rezultatele din alte studii, cu cât scorul MMSE este mai mare, cu atât anul la care a apărut episodul depresiv este mai mic (cu cât scorul este mai mare, depresia apare mai precoce);
- există diferențe semnificative ale mediilor scorului MMSE la momentul diagnosticului demenței între pacienții cu afazie, apraxie sau cu agnozie și cei care nu au manifestat aceste simptome, am evidențiat valori mai mari ale scorului MMSE (deci o funcție cognitivă mai bună) la cei care nu au prezentat afazie, apraxie sau agnozie la momentul diagnosticului de AD; de asemenea, există diferențe semnificative ale mediilor scorului MMSE la momentul diagnosticului demenței între pacienții cu agitație psihomotorie sau halucinații și cei care nu au aceste simptome – aceștia din urmă prezentau valori mai mari ale scorului MMSE;
- pentru lotul analizat, prezența mai multor simptome specifice asociate demenței se corelează cu amplitudinea deficitului cognitiv - respectiv cu valorile mai scăzute ale scorului MMSE: inapetență, dezorientarea temporo-spațială, agitația psiho-motorie, agnozia, apraxia, afazia, halucinațiile.

Alterările drastice ale caracteristicilor neuroimagistice structurale și funcționale sunt unul dintre principalii biomarkeri în AD. Relația complexă dintre demență și depresie are probabil mai multe mecanisme neuropatologice subiacente, printre care modificări crescute ale hipocampului, formarea aglomerărilor neurofilamentare la pacienții cu AD și un istoric relevant pentru manifestări depresive. În plus, atrofia corticală, pierderea substanței albe și modificări în regiunea hipocampului au fost asociate atât cu simptome depresive, cât și cu afectarea funcțiilor cognitive. Studiul de față a reușit să aducă dovezi ce confirmă aceste ipoteze, demonstrând că încă de la momentul diagnosticului demența asociază modificări structurale semnificative, atât la nivel cortical cât și subcortical, confirmând astfel necesitatea de a identifica alți parametri de diagnostic mai precoce și care să permită inițierea unui screening pentru a permite măsuri terapeutice în stadii incipiente.

În contextul temei de cercetare doctorală privind conexiunile dintre patologii cardiovasculare și neurocognitive, studiul privind corelații între depresie și demență trebuie privit și din perspectiva datelor din literatură privind asocierile cu afecțiunile cardiovasculare. Până nu demult, depresia identificată în contextul clinic al pacientului cu boală cardiacă din departamentele de cardiologie era considerată ca o reacție emoțională „firească” pe care o dezvoltă acesta după conștientizarea gravității, dar mai ales a riscului letal crescut pe care îl comportă aceste tipuri de afecțiuni. Tot mai multe studii realizate în ultimii ani au indicat faptul că depresia constituie, în sine, un factor de risc coronarian de cel puțin aceeași importanță cu factorii de risc tradiționali cum ar fi: vârsta, obezitatea, sexul bărbătesc, fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat etc. Există studii care certifică efectul negativ al depresiei asupra prognosticului bolii cardiace. Recunoașterea conexiunii dintre depresie și bolile cardiovasculare a condus AHA (American Heart Association) să recomande screening frecvent pentru depresie la pacienții cardiaci. Depresia crește de 1,5 ori riscul dezvoltării bolilor cardiovasculare. Pacienții cu boli cardiovasculare și depresie au de 2 până la 3 ori mai multe șanse să aibe viitoare evenimente cardiace, comparativ cu pacienții cu boli cardiace, dar fără depresie.[21] Depresia în bolile cardiace este foarte frecventă, între 12 și 17 % din pacienții cu boli coronariene internați întrunesc criteriile pentru tulburare depresivă majoră.

Cea mai importantă dovadă pe care o oferă studiul prezent este aceea că manifestările depresive sunt un parametru care trebuie să atragă atenția clinicienilor și să determine un screening al funcției cognitive cu o monitorizare sistematică ce ar putea permite identificarea precoce a unor semne subtile ale evoluției spre demență. Este certă de asemeni relevanța vârstei debutului simptomatologiei depresive în ce privește apariția declinului cognitiv, astfel încât cu cât vârstă de instalare a depresiei este mai precoce, cu atât atenția medicului curant ar trebui să fie mai mare pentru depistarea primelor indicii de disfuncție neuro-cognitivă.

II.5.5. Concluzii

În concluzie, rezultatele prezentei analize cuprinzătoare privind asocierea dintre demența AD și depresia cu manifestare precoce la pacienții geriatrici spitalizați susțin ideea standardizării unui protocol de evaluare clinică pentru evaluarea disfuncției cognitive la toți pacienții cu depresie și monitorizarea progresului acestora pe măsură ce aceștia înaintază în vârstă.

Deoarece arsenalul terapeutic pentru demență este deosebit de limitat ca resurse și ca eficacitate, diagnosticul precoce poate și trebuie să fie un deziderat medical primordial pentru a putea încerca oprirea sau încetinirea declinului cognitiv. Faptul că în algoritmiile Evaluării Geriatrice Complexe există instrumente pentru a indica existența și severitatea depresiei ofera un

argument suplimentar pentru importanța ce trebuie acordată aplicării riguroase a protocoalelor de evaluare specifice geriatriei, inclusiv în ce privește statusul depresiei.

III. Concluziile generale, Contribuții originale și Perspective

Prin alegerea temei “*PARTICULARITĂȚI ALE FACTORILOR DE RISC ȘI ALE MANIFESTĂRILOR CLINICE ÎN PATOLOGIA NEUROCOGNITIVĂ ȘI CARDIOVASCULARĂ A VÂRSTNICULUI*” mi-am propus investigarea unor direcții de cercetare care să aducă date suplimentare privind îmbunătățirea standardelor de evaluare, diagnostic și management personalizat în domeniul atât de complex al asocierii patologiei neurocognitive cu cea cardiovasculară.

În contextul în care am analizat factorii de risc precum și manifestările clinice particulare, inclusiv pentru perioada atât de dificilă a pandemiei COVID-19, rezultatele acestei cercetări plurivalente se detașează și în același timp completează evidențele existente privind polipatologia pacientului geriatric.

Contribuțiile originale ale lucrării de doctorat aduc date semnificative pentru verificarea și validarea ipotezelor de cercetare propuse și în final permit o propunere de algoritm specific de screening și monitorizare în cadrul Evaluării Geriatrie Complexă (CGA- Comprehensive Geriatric Assessment) care să îmbunătățească rata de diagnostic precoce și eficacitate a intervențiilor timpurii din perspectiva inter-relațiilor dintre patologia cardiovasculară și neurocognitivă a vârstnicului.

Observațiile studiilor prezentate confirmă că:

- a) există inter-relații complexe între patologia cardiovasculară și funcțiile neurocognitive, pornind de la factorii de risc comuni, cum ar fi carența de vitamina D și scăderea autonomiei funcționale; în plus, existența patologiei cardiovasculare este în sine un factor de risc major pentru evoluția spre deficit cognitiv odată cu înaintarea în vârstă;
- b) pandemia COVID-19 a însemnat un impact negativ major și ireversibil pentru populația vârstnică, inclusiv printr-un profil fenotipic diferit al manifestărilor psiho-cognitive în faza de infecție acută cu SARS-CoV-2, ceea ce este probabil să influențeze pe termen lung morbiditatea și mortalitatea la această categorie de pacienți, precum și povara asupra societății și a sistemelor de sănătate printr-o creștere accelerată a incidenței demenței;
- c) depresia reprezintă un factor de risc semnificativ pentru apariția bolii Alzheimer, precocitatea debutului manifestărilor depresive fiind direct corelată cu un debut mai timpuriu al demenței și un deficit cognitiv mai sever; anumite manifestări clinice se corelează cu scoruri MMSE mai reduse la pacienții prezentând la diagnostic fenotipuri simptomatice cu inapetență, agitație psiho-motorie, halucinații, apraxie, agnozie etc., astfel încât identificarea acestor simptome trebuie să atragă atenția echipei medicale asupra necesității instituirii urgente a unui tratament specific.

Ca o contribuție personală privind algoritmul specific de Evaluare Geriatrică Complexă (CGA), propunem un flow de implementare pentru care protocolul actual este completat cu **evaluarea factorilor de risc**, includerea evaluării **carențelor de vitamine** în evaluarea paraclinică

precum și propuneri de **conduită post-evaluare** care să țină cont de acești parametri (Fig. 66-A, Fig. 66-B, Fig. 67):

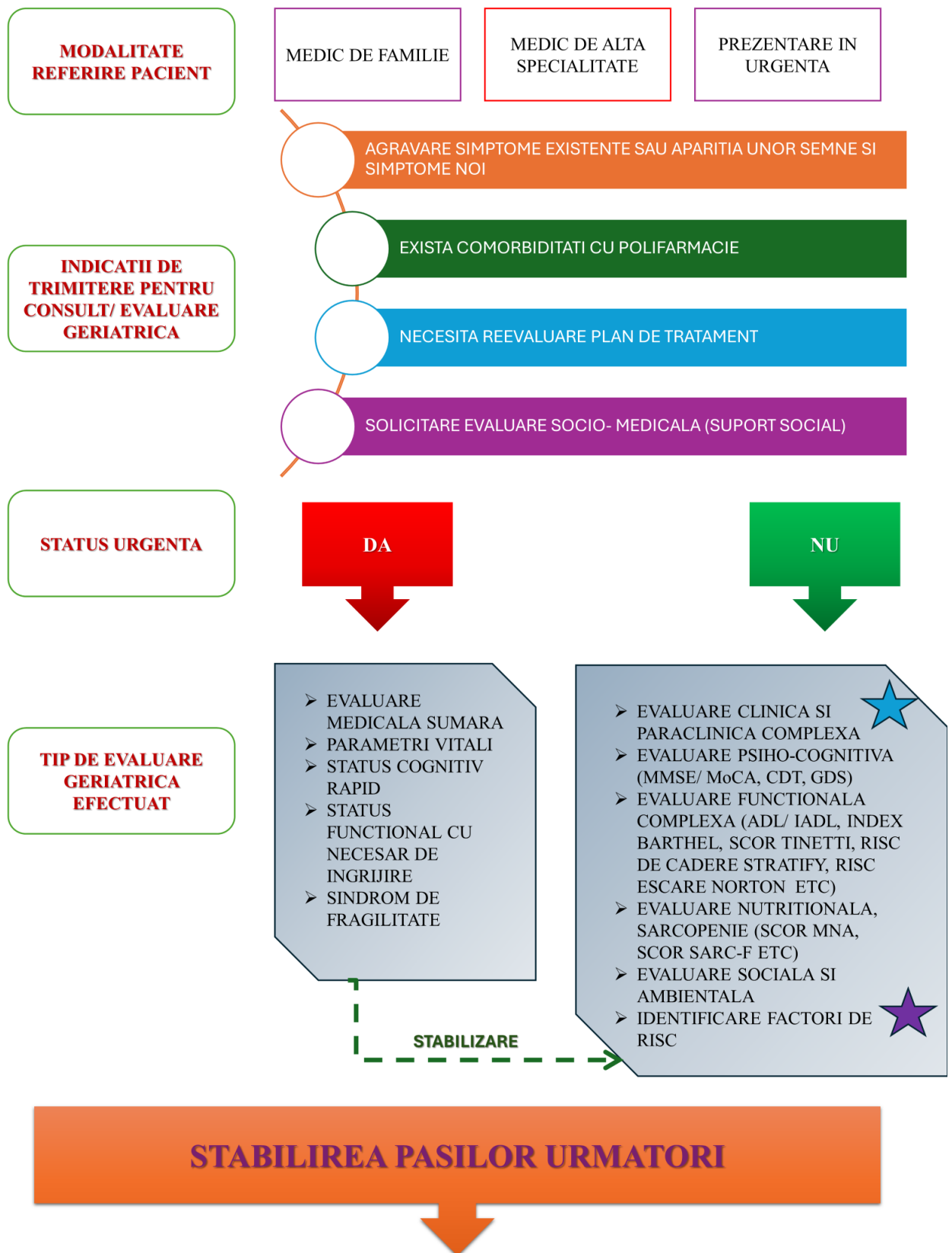


Figura 66-A. Algoritm de Evaluare Geriatrică Complexă (CGA)- partea inițială

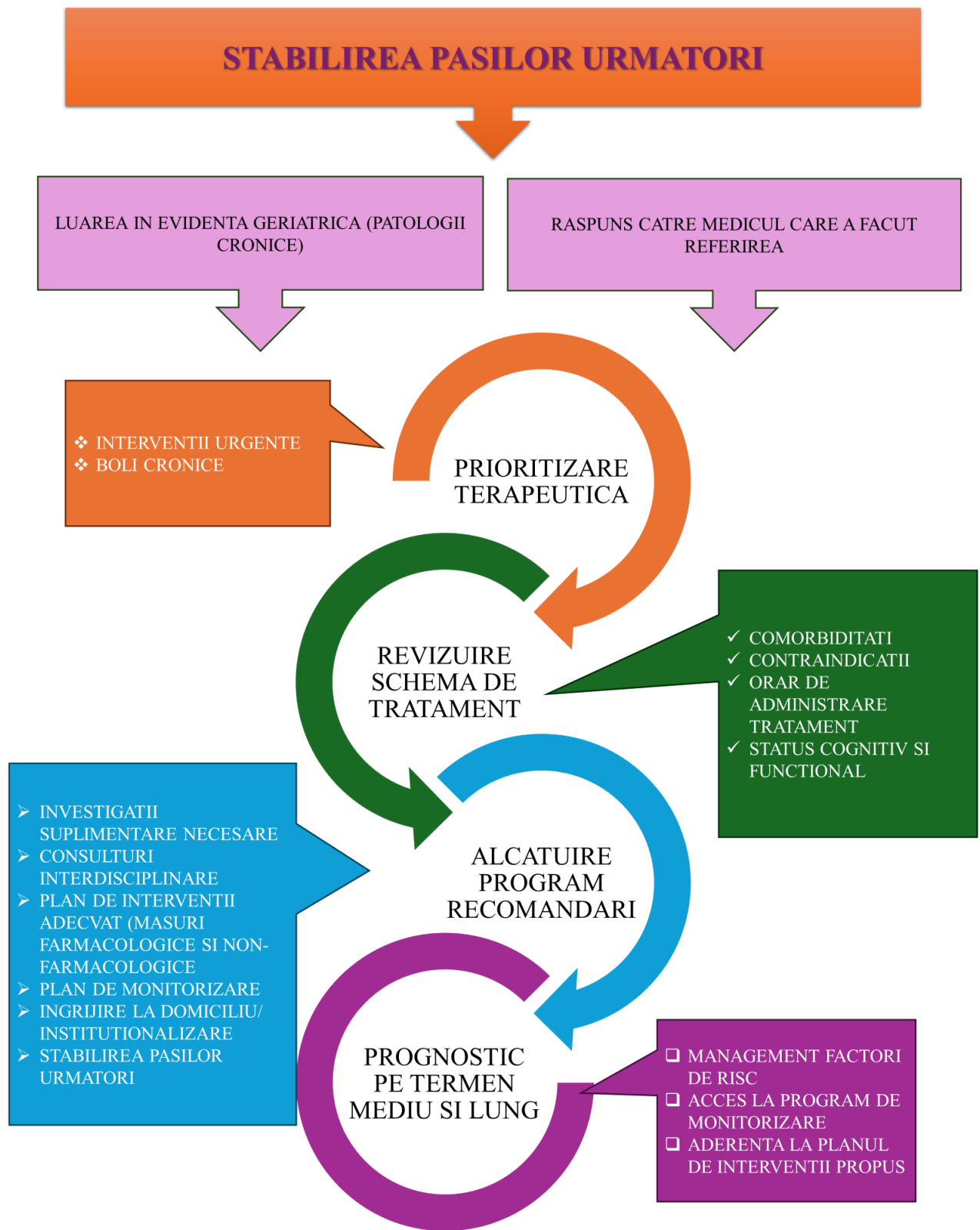


Figura 66-B. Algoritm de Evaluare Geriatrică Complexă (CGA)- implicații post-evaluare.

Pentru identificare și intervenții precoce, propunem un screening geriatric minimal privind prognosticul de evoluție spre deficit cognitiv pentru categoriile de pacienți sugerate de rezultatele cercetării doctorale, respectiv:

- pacienți cu patologie cardiovasculară cronică cu evoluție îndelungată, care asociază dificultăți de mobilitate ori în îndeplinirea activităților cotidiene și/ sau hipovitaminoza D
- pacienți care în cursul infecției acute COVID-19 au prezentat manifestări neuro-psihiatrice (fie nou instalate, fie agravarea simptomatologiei prezente anterior afecțiunii virale)
- pacienți cu debut precoce al depresiei, ale căror manifestări psihiatrice nu sunt controlate eficient terapeutic

În acest sens, colaborarea în echipa multidisciplinară a specialiștilor cardiologi, psihiatri, neurologi, geriatri, interniști poate ajuta la un diagnostic precoce al unor geropatii pentru care implementarea măsurilor terapeutice poate schimba semnificativ cursul bolii și poate ajuta la menținerea pe termen lung a autonomiei funcționale a pacienților.

Impactul negativ major al pandemiei COVID-19 a scos în evidență susceptibilitatea și fragilitatea populației vârstnice în fața unei probleme de sănătate publică globală, dar și precaritatea serviciilor de îngrijire medicală privind preluarea și gestionarea unui număr mare de pacienți, cu forme variate de boală- dar mai ales pe cei cu forme severe, în condițiile unor resurse limitate ca disponibilitate și volum de utilizare. Este posibil ca îmbunătățirea sistemelor de sănătate în vederea unei mai bune îngrijiri a unui număr în creștere de vârstnici să aducă în mod direct și o ameliorare a stării de sănătate a acestei grupe de pacienți, precum și o calitate a vieții mai bună nu doar pentru aceștia ci și pentru familiile care îi îngrijesc. O rețea de medicină geriatrică în care situația complexă a pacienților să fie gestionată proactiv și preventiv ar constitui un model de management optimizat ce ar putea determina, pe termen mediu și lung, o utilizare mai adecvată a resurselor.

O contribuție valoroasă considerăm că este și prezentarea beneficiilor abordării în echipă multidisciplinară pentru managementul optim al pacientului vârstnic. Confirmând evidențele din literatura de specialitate, propunem că standardizare a modului de lucru includerea medicului geriatru în echipa de clinicieni care gestionează pacientul vârstnic, indiferent dacă acesta prezintă sau nu un deficit cognitiv sau funcțional, pentru că doar astfel poate fi aplicată abordarea holistică, personalizată și cu impact pe termen lung necesar unei mai bune stări de sănătate individuală pentru pacient și pentru familia acestora, cât și o optimizare a utilizării resurselor sistemului de îngrijire medicală și socială.



EVALUAREA CLINICA SI PARACLINICA COMPLEXA IN CADRUL CGA

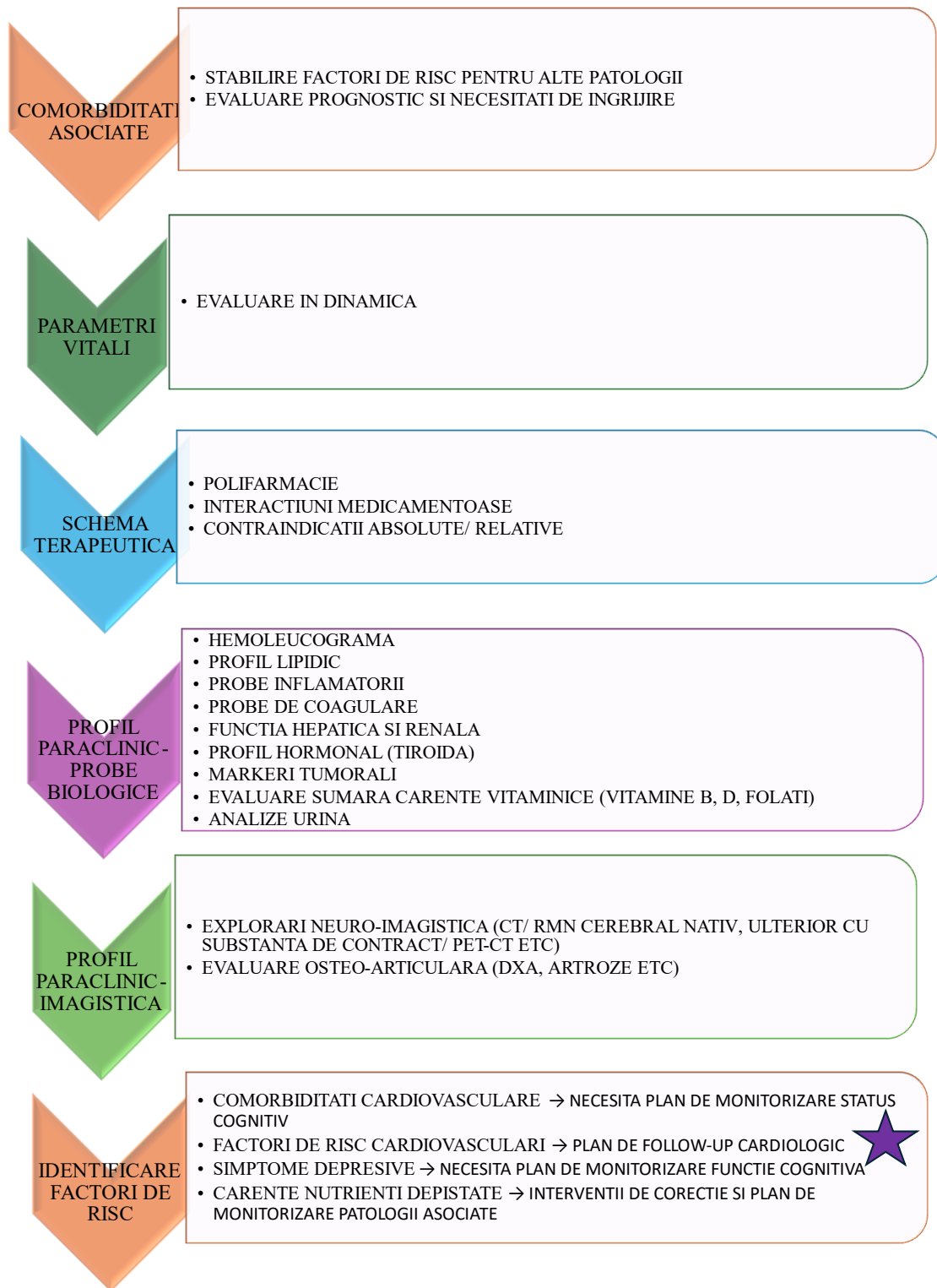


Figura 67. Planul de aplicare a CGA (Evaluării Geriatrice Complexe)

Perspectivile de cercetare și de aplicare în practica clinică curentă a algoritmului de evaluare propus deschid noi oportunități de a demonstra că există mai mulți factori de risc modificabili pentru patologia neurocognitivă și cea cardiovasculară, iar noile evidențe științifice pot aduce date suplimentare prin care să identificăm intervenții curative mai eficiente pentru demență.

Implicarea autorităților locale și naționale, academice și administrative, este în măsură să standardizeze măsurile propuse și să creeze un mediu de lucru mai eficient pentru clinicienii care tratează populația geriatrică. Diagnosticul precoce poate face diferența dintre autonomie și dependență totală, dintre o calitate a vieții satisfăcătoare și una mediocră sau chiar inacceptabilă.

Referințe bibliografice selective

1. Chowdhury, R.; Kunutsor, S.; Vitezova, A.; Oliver-Williams, C.; Chowdhury, S.; Kieftede-Jong, J.C.; Khan, H.; Baena, C.P.; Prabhakaran, D.; Hoshen, M.B.; et al. Vitamin D and Risk of Cause Specific Death: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Cohort and Randomised Intervention Studies. *BMJ* **2014**, *348*, g1903–g1903, doi:10.1136/bmj.g1903.
2. Dabbaghipour, N.; Javaherian, M.; Moghadam, B.A. Effects of Cardiac Rehabilitation on Cognitive Impairments in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Int J Neurosci* **2021**, *131*, 1124–1132, doi:10.1080/00207454.2020.1773823.
3. Alfaraidhy, M.A.; Regan, C.; Forman, D.E. Cardiac Rehabilitation for Older Adults: Current Evidence and Future Potential. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **2022**, *20*, 13–34, doi:10.1080/14779072.2022.2035722.
4. *Physical Activity and Psychological Well-Being*; Biddle, S.J.H., Fox, K., Boutcher, S., Eds.; Routledge: London, 2000; ISBN 978-0-203-46832-6.
5. Noetel, M.; Sanders, T.; Gallardo-Gómez, D.; Taylor, P.; Del Pozo Cruz, B.; Van Den Hoek, D.; Smith, J.J.; Mahoney, J.; Spathis, J.; Moresi, M.; et al. Effect of Exercise for Depression: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ* **2024**, e075847, doi:10.1136/bmj-2023-075847.
6. Ownby, R.L.; Crocco, E.; Acevedo, A.; John, V.; Loewenstein, D. Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-Analysis, and Metaregression Analysis. *Arch Gen Psychiatry* **2006**, *63*, 530–538, doi:10.1001/archpsyc.63.5.530.
7. Chen, Y.; Zhao, X.; Liang, L.; Tian, P.; Feng, J.; Huang, L.; Huang, B.; Wu, Y.; Wang, J.; Guan, J.; et al. sST2 and Big ET-1 as Alternatives of Multi-Biomarkers Strategies for Prognosis Evaluation in Patients Hospitalized with Heart Failure. *IJGM* **2023**, *Volume 16*, 5003–5016, doi:10.2147/IJGM.S435552.
8. Jia, J.; Hu, J.; Huo, X.; Miao, R.; Zhang, Y.; Ma, F. Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive Function and Blood A β -Related Biomarkers in Older Adults with Alzheimer's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2019**, *90*, 1347–1352, doi:10.1136/jnnp-2018-320199.
9. Sun, X.; Xu, H.; Qu, H.; Dong, W. A Bibliometric Review on Vitamins and Alzheimer's Disease between 1996 and 2023. *Front. Aging Neurosci.* **2023**, *15*, doi:10.3389/fnagi.2023.1144804.
10. Choi, J.-Y.; Rajaguru, V.; Shin, J.; Kim, K.-I. Comprehensive Geriatric Assessment and Multidisciplinary Team Interventions for Hospitalized Older Adults: A Scoping Review. *Arch Gerontol Geriatr* **2023**, *104*, 104831, doi:10.1016/j.archger.2022.104831.
11. Dahlöf, B. Cardiovascular Disease Risk Factors: Epidemiology and Risk Assessment. *The American Journal of Cardiology* **2010**, *105*, 3A-9A, doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.007.

12. Liu, J.; Xiao, G.; Liang, Y.; He, S.; Lyu, M.; Zhu, Y. Heart–Brain Interaction in Cardiogenic Dementia: Pathophysiology and Therapeutic Potential. *Front. Cardiovasc. Med.* **2024**, *11*, 1304864, doi:10.3389/fcvm.2024.1304864.
13. Stegmann, T.; Chu, M.L.; Witte, V.A.; Villringer, A.; Kumral, D.; Riedel-Heller, S.G.; Roehr, S.; Hagendorff, A.; Laufs, U.; Loeffler, M.; et al. Heart Failure Is Independently Associated with White Matter Lesions: Insights from the Population-based LIFE-Adult Study. *ESC Heart Failure* **2021**, *8*, 697–704, doi:10.1002/ehf2.13166.
14. Oprea, V.; Marinescu, M.; Rîșcă Popazu, C.; Sârbu, F.; Onose, G.; Romila, A. Cardiovascular Comorbidities in Relation to the Functional Status and Vitamin D Levels in Elderly Patients with Dementia. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2994, doi:10.3390/diagnostics12122994.
15. Sârbu, F.; Oprea, V.D.; Tatu, A.L.; Drima, E.P.; Ștefănescu, C.; Nechita, A.; Onose, G.; Romila, A. COVID-19-Related Psychiatric Manifestations Requiring Hospitalization: Analysis in Older vs. Younger Patients. *Exp Ther Med* **2022**, *24*, 497, doi:10.3892/etm.2022.11424.
16. He, Y.; Yu, R.; Ren, J. The Correlation between Psychiatric Disorders and COVID-19: A Narrative Review. *Psychiatr Danub* **2021**, *33*, 76–85, doi:10.24869/psyd.2021.76.
17. Damian, A.C.; Ciobanu, A.M.; Anghel, C.; Papacocea, I.R.; Manea, M.C.; Iliuță, F.P.; Ciobanu, C.A.; Papacocea, Șerban Caregiving for Dementia Patients during the Coronavirus Pandemic. *J Clin Med* **2023**, *12*, 2616, doi:10.3390/jcm12072616.
18. Tuczyńska, M.; Staszewski, R.; Matthews-Kozanecka, M.; Żok, A.; Baum, E. Quality of the Healthcare Services During COVID-19 Pandemic in Selected European Countries. *Front Public Health* **2022**, *10*, 870314, doi:10.3389/fpubh.2022.870314.
19. Barnes, D.E.; Yaffe, K. The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer’s Disease Prevalence. *Lancet Neurol* **2011**, *10*, 819–828, doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
20. Enache, D.; Winblad, B.; Aarsland, D. Depression in Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment. *Curr Opin Psychiatry* **2011**, *24*, 461–472, doi:10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4.
21. Li, X.; Zhou, J.; Wang, M.; Yang, C.; Sun, G. Cardiovascular Disease and Depression: A Narrative Review. *Front. Cardiovasc. Med.* **2023**, *10*, 1274595, doi:10.3389/fcvm.2023.1274595.

Lista cu lucrările științifice publicate ca rezultat al cercetării doctorale

Articole indexate ISI- WoS/ PubMed

1. **Oprea VD**, Marinescu M, Rîșcă Popazu C, Sârbu F, Onose G, Romila A. „*Cardiovascular Comorbidities in Relation to the Functional Status and Vitamin D Levels in Elderly Patients with Dementia*”. *Diagnostics*. 2022; 12(12):2994. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12122994> **Impact Factor 3.992** Indexat ISI Web of Science (Q1 Category quartile in MEDICINE, GENERAL & INTERNAL in SCIE edition), PubMed, Scopus/ Embase, EBSCO, DOAJ, ProQuest. **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)
2. Sârbu, F., **Oprea, V.D.**, Tatu, A.L., Drima, E.P., Ștefănescu, C., Nechita, A., Romila, A. “*COVID-19-related psychiatric manifestations requiring hospitalization: Analysis in older vs. younger patients*”. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24, 497, 2022. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11424> **Impact Factor 2.447**. Indexat ISI Web of Science (Q3

Category quartile in MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL in SCIE edition), PubMed (NLM), EMBASE (Elsevier), Ovid, Medline Complete, ISLIB, Proquest - Summon Database.

Autor principal (autor corespondent) (Capitol II.4)

3. Marinescu M, **Oprea VD**, Nechita A, Tutunaru D, Nechita L-C, Romila A. „*The Use of Brain Natriuretic Peptide in the Evaluation of Heart Failure in Geriatric Patients*”. *Diagnostics*. 2023; 13(9):1512. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091512> **Impact Factor 3.992** Indexat ISI Web of Science (Q1 Category quartile in MEDICINE, GENERAL & INTERNAL in SCIE edition), PubMed, Scopus/ Embase, EBSCO, DOAJ, ProQuest. **Autor principal (autor corespondent) (Capitol I.3)**

4. Marinescu, M.C.; **Oprea, V.D.**; Munteanu, S.N.; Nechita, A.; Tutunaru, D.; Nechita, L.C.; Romila, A. „*Carbohydrate Antigen 125 (CA 125): A Novel Biomarker in Acute Heart Failure*”. *Diagnostics* 2024, 14, 795. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14080795> **Impact Factor 3.6** Indexat ISI Web of Science (Q1 Category quartile in MEDICINE, GENERAL & INTERNAL in SCIE edition), PubMed, Scopus/ Embase, EBSCO, DOAJ, ProQuest. **Autor principal (autor corespondent) (Capitol I.3)**

5. **Oprea, V.D.**, Sârbu, F. and Romila, A. (2023), „*Depression in older patients with dementia during COVID-19 pandemics in Romania - a geriatric center perspective.*” *Alzheimer's Dement.*, 19: e067323. <https://doi.org/10.1002/alz.067323> Journal online ISSN 1552-5279, **Impact Factor 13**. Indexat Web of Science (Clarivate Analytics), MEDLINE/PubMed (NLM), Embase (Elsevier), PsycINFO/Psychological Abstracts (APA), Science Citation Index Expanded (Clarivate Analytics), SCOPUS (Elsevier). **Autor principal (prim autor) (Capitol II.4)**

6. Sârbu, F., Lungu, M., **Oprea, V. D.**, Romila, A. "*Early depressive manifestations in patients with dementia caused by Alzheimer's disease*". *Experimental and Therapeutic Medicine* 27, no. 2 (2024): 56. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12344> **Impact Factor 2.7** Indexat ISI Web of Science (Q3 Category quartile in MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL in SCIE edition), PubMed (NLM), EMBASE (Elsevier), Ovid, Medline Complete, ISLIB, Proquest - Summon Database. **Autor principal (autor corespondent) (Capitol II.5)**

Alte lucrări științifice relevante ca rezultat al cercetării doctorale publicate în reviste indexate BDI și/sau prezentate la evenimente științifice de prestigiu

7. **Oprea Violeta Diana**, Nechita Luiza- Camelia, Munteanu Sorina Nicoleta, Marinescu Mihai Cristian, Sarbu Fabiola, Claudiu Elisei Tănase, Nechita Aurel, Onose Gelu, Romila Aurelia- “*Significant Limitation in Accessibility to Hospitalization of Elderly Patients with Dementia and Other Comorbidities in the Geriatric-Gerontology Specialty Clinic Galati During the Covid-19 Pandemic*”- *Analele Universității „Dunărea de Jos” din Galați, Fascicula XVII, Medicină, nr 1/2021, pg 39-42, http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/1_2021.html ISSN (ONLINE): 2344-4428. ISSN-L: 1583 – 2074. Indexat BDI **Autor principal (prim autor) (Capitol II.4)***

8. **Oprea VD**, Onose G, Capisizu A, Aurelian SM, Lungu M, Romila A- “*Blood- brain barriers breakdown as biomarker of cognitive dysfunction*”- *Abstracts of the 18th Congress of the European Geriatric Medicine Society. Eur Geriatr Med* 13 (Suppl 1), 1–439 (2022). <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00711-8> *European Geriatric Medicine (EGM) Journal* ISSN

1878-7657, **Impact factor (2021) 3.269** Indexat SCIE (WoS), Pubmed/Medline and Scopus **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

9. **Oprea VD**, Onose G, Capisizu A, Aurelian SM, Lungu M, Romila A- “*Multidisciplinary approach of dementia care- is this the key to an effective intervention?*”- Abstracts of the 18th Congress of the European Geriatric Medicine Society. Eur Geriatr Med 13 (Suppl 1), 1–439 (2022). <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00711-8> European Geriatric Medicine (EGM) Journal ISSN 1878-7657, **Impact factor (2021) 3.269** Indexat SCIE (WoS), Pubmed/Medline and Scopus **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

10. **Violeta Diana Oprea**, Claudiu Elisei Tănase, Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, Sorina Nicoleta Munteanu, Gelu Onose, Aurelia Romila - “*Role of Vitamin D in mobility and rehabilitation in elderly with neurodegenerative disorders*”- National Congress of Physical Medicine, Rehabilitation and Balneology with international participation, Slanic Moldova/ Techirghiol 3.09.2022-10.09.2022 <http://bioclima.ro/SP2022.pdf> - Abstract Book, supplement of Balneo and PRM Research Journal ISSN-L: 2734-844X / p ISSN: 2734-844X / e ISSN: 2734-8458 <http://bioclima.ro/Balneo510.pdf> DOI 10.12680/balneo.2022.510 indexat WoS (ESCI) **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

11. **Violeta Diana Oprea**, Fabiola Sarbu, Sorina Nicoleta Munteanu, Aurelia Romila- “*Cognitive Impairment and Rheumatoid Arthritis in Elderly Patients: a Challenging Interplay*” Scientific Conference of Doctoral Schools of “Dunărea de Jos” University of Galati (SCDS-UDJG) 9th Edition-Galati, Romania, 10.06.2021. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2022> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

12. **Violeta Diana Oprea**, Fabiola Sarbu, Sorina Nicoleta Munteanu, Aurelia Romila- “*Current Practice and Future Directions in Biomarkers for Dementia in Geriatrics*” Scientific Conference of Doctoral Schools of “Dunărea de Jos” University of Galati (SCDS-UDJG) 9th Edition-Galati, Romania, 10.06.2021. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2022> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

13. **Violeta Diana Oprea**, Claudiu Elisei Tănase, Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, Sorina Nicoleta Munteanu, Gelu Onose, Aurelia Romila - “*Flavonoids use in for the prevention and therapy of neurodegenerative diseases in elderly- focus on functional preservation and rehabilitation.*”- National Congress of Physical Medicine, Rehabilitation and Balneology with international participation, Slanic Moldova/ Techirghiol 3.09.2022-10.09.2022 <http://bioclima.ro/SP2022.pdf> - Abstract Book, supplement of Balneo and PRM Research Journal ISSN-L: 2734-844X / p ISSN: 2734-844X / e ISSN: 2734-8458 <http://bioclima.ro/Balneo510.pdf> DOI 10.12680/balneo.2022.510 indexat ISI (ESCI) **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

14. **Oprea Violeta Diana**, Romila Aurelia, Onose Gelu, Sârbu Fabiola, Tănase Claudiu Elisei – “*The Interrelations Between The Cognitive Performance And Mobility In Elderly Patients*” prezentata la Congresul Național Anual de Medicină Fizică, de Recuperare și Balneologie, cu participare internațională, 1-5.09.2021- Volum de Rezumate: Balneo and PRM Research Journal ISSN-L: 2734-844X / p ISSN: 2734-844X / e ISSN: 2734-8458 DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2021.452> Vol.12, No.3 September 2021 p: L109 **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

15. **Violeta Diana Oprea**, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, Fabiola Sârbu, Claudiu Elisei Tănase, Aurelia Romila- “*Interrelația complexă între utilizarea statinelor și boala Alzheimer/ The complex relationship between statin use and Alzheimer’s disease*” - Congres Național de Psihiatrie 12.07.2022-15.07.2022, cu participare

internațională <https://ralcom.eventsair.com/cnp-2022/program-stiintific> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

16. **Violeta Diana Oprea**, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, Fabiola Sârbu, Claudiu Elisei Tănase, Aurelia Romila- “*Updates in biomarkers for neurodegenerative diseases*” - Scientific Conference of Doctoral Schools of “Dunărea de Jos” University of Galati (SCDS-UDJG) 10th Edition-Galati, Romania, 10.06.2022. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2022> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.3.*)

17. Claudiu Elisei Tanase, **Violeta Diana Oprea**, Andrei Lucian Zaharia, Bocancia Laura Alice, Aurelia Romila- „*Recommendations to the rehabilitation treatment during acute phase for post myocardial infarction of a geriatric patient*” - prezentata la Congresul Național de Medicină Fizică, de Recuperare și Balneologie, cu participare internațională, 1-5.09.2023- <https://srmfrb.ro/wp-content/uploads/2023/08/SP2023-12082023.pdf> Volum de Rezumate: Balneo and PRM Research Journal <https://srmfrb.ro/wp-content/uploads/2023/08/AV2023.pdf> **Autor principal (autor corespondent)** (*Capitol II.4.*)

18. **Violeta Diana Oprea**, Corina Rișcă Popazu, Fabiola Sârbu, Andrei Lucian Zaharia, Mihaela Lungu, Aurelia Romila “*Pandemia COVID-19: implicații pe termen lung din perspectiva demenței/ COVID-19 pandemic: Long-term implications from the perspective of dementia*”. Conferința Națională Alzheimer 2023, cu participare internațională - Volum de Rezumate Științifice Vol. XIII, 2023, Ed. XIII; Pag. 32; ISSN 2783-9486 ISSN-L 2783-9486 <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/863b2278b0514f498e919c0cc5b502a9> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.5.*)

19. **Violeta Diana Oprea**, Fabiola Sârbu, Corina Popazu, Aurelia Romila – “*Strategii pentru reducerea riscului de demență în contextul post-pandemic al evoluției estimate până în 2050*”. Conferința Națională Alzheimer 2022, cu participare internațională - Volum de Rezumate Științifice Vol. XII, 2022, Ed. XII; Pag. 29; <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/3026a5da09ae4b79a13994672888978b> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.5.*)

20. **Violeta Diana Oprea**, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, Fabiola Sârbu, Claudiu Elisei Tănase, Aurelia Romila- “*Long-term implications of COVID-19 for dementia patients*” - Scientific Conference of Doctoral Schools of “Dunărea de Jos” University of Galati (SCDS-UDJG) 10th Edition-Galati, Romania, 10.06.2022. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2022> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.5.*)

21. Corina Risca Popazu, **Violeta Diana Oprea**, Laura Alice Bocancia, Claudiu Elisei Tanase, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Aurelia Romila „*Manifestari neurocognitive ale sindromului Long-Covid-19 la pacientii varstnici*” – poster prezentat in cadrul Congresului Asociației Medicale Romane (AMR) 2023- 8-11.06.2023 <https://view.publitas.com/amph/rmj-2023-ss-congress-amr/page/104-105> , Bucuresti PREMIUL 2 IN CADRUL SESIUNII DE POSTERE **Autor principal (autor corespondent)** (*Capitol II.5.*)

22. **Violeta Diana Oprea**, Aurelia Romila, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Ion Mihai Georgescu- “*Evoluția severă a infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții vârstnici cu demență și alte comorbidități - Studiu de caz*”. Conferința Națională Alzheimer 2021, cu participare internațională- Volum de Rezumate Științifice Vol. XI, Ed. XI; Pag. 41-42; ISSN 2783-9486 <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/7bf7576eae51440fb29883a7b83022b9> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.5.*)

23. **Violeta Diana Oprea**, Fabiola Sarbu, Sorina Nicoleta Munteanu, Nechita Luiza Camelia, Aurelia Romila- “*Considerations on Connections between Dementia and Depression in Geriatric Patients*”- Scientific Conference of Doctoral Schools of “Dunărea de Jos” University of Galati (SCDS-UDJG) 9th Edition-Galati, Romania, 10.06.2021. 1st PRIZE AWARD WITHIN SECTION 9- RECENT PRACTICES IN MEDICAL RESEARCH <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2022> **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.6.*)

24. **Violeta Diana Oprea**, Corina Risca Popazu, Laura Alice Bocancia, Claudiu Elisei Tanase, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Aurelia Romila „*Depression and dementia: from data to hypothesis and back / Depresie și demență: de la date la ipoteze și invers*” – poster prezentat în cadrul Congresului Asociației Medicale Romane (AMR) 2023- 8-11.06.2023 <https://view.publitas.com/amph/rmj-2023-ss-congress-amr/page/100-101> , București-
MENȚIUNE ÎN CADRUL SESIUNII DE POSTERE **Autor principal (prim autor)** (*Capitol II.6.*)