

RISCHIO DI DIABETE ASSOCIATO ALL'USO DI ANTIDEPRESSIVI

A cura del Dott. Raffaele Gaetano

Il Diabete mellito (DM) è un gruppo eterogeneo di disturbi che comprende il sottotipo ad eziopatogenesi autoimmune (tipo 1, che si manifesta generalmente in età pediatrica e solo raramente in età adulta) e il diabete di tipo 2, più comune per frequenza ed insorgenza in età adulta, ad eziopatogenesi metabolica (1). Nel 2020 il DM rappresenterà la principale causa di mortalità e disabilità ed il trattamento delle numerose comorbidità una delle principali sfide della comunità. **Molti studi hanno dimostrato un'elevata prevalenza tra DM e Disturbo Depressivo Maggiore (DDM)** stimabile tra 7,8 e il 12% (2,3,4,5). Una metanalisi ha evidenziato inoltre che i pazienti affetti da DM hanno un rischio 2 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di avere un DDM, che il sesso femminile rappresenta un fattore di rischio e che i sottotipi di diabete non sono correlati con variazioni di prevalenza di comorbidità con il DDM. (6). Tuttavia, negli ultimi anni, il crescente impiego di farmaci antidepressivi (AD) ha spostato l'attenzione della comunità scientifica sul **possibile rischio di sviluppo di DM in pazienti trattati con AD**. Diversi lavori in letteratura hanno dimostrato questa associazione (7,8). I meccanismi alla base di tale associazione potrebbero essere molteplici e comprendere l'aumento ponderale indotto da alcuni AD, noto fattore di rischio per lo sviluppo di DM, e l'effetto iperglicemizzante di alcuni AD che agiscono sul sistema adrenergico (9). Sebbene due revisioni abbiano dimostrato un rischio 1,5 volte maggiore di sviluppare DM in pazienti trattati con AD rispetto alla popolazione generale (10, 11), alcuni recenti studi longitudinali non hanno evidenziato alcuna associazione tra assunzione di AD e modifiche dei livelli glicemici nel tempo (12,13). Inoltre robuste evidenze hanno suggerito che **il DDM rappresenta di per sé un fattore di rischio per sviluppare DM** (14). Le caratteristiche dei vari studi presenti in letteratura sono riassunti nella tabella seguente.

In conclusione, negli ultimi anni sono stati condotti molti studi che hanno dimostrato in maniera inequivocabile l'associazione tra antipsicotici di II generazione ed insorgenza di sindrome metabolica e DM (30,31). Minori evidenze supportano il dato relativo all'associazione tra AD e DM, tuttavia sono necessari ulteriori studi finalizzati alla valutazione dell'impatto delle singole classi di AD sull'incidenza del DM a causa della loro estrema eterogeneità farmacocinetica e farmacodinamica.

STUDIO	PAESE	DISEGNO	FOLLOW-UP (ANNI)	CASI DI DIABETE	RR (95% CI)	VARIABILI VALUTATE
Andersohn, 2009 ⁽⁹⁾	UK	Caso-controllo	15	2243	1.40 (1.16-1,70)	BMI, fumo, ipertensione, iperlipidemia, utilizzo recente di beta-bloccanti, tiazidici, antipsicotici, carbamazepina, fenitoina, valproato, litio, glucocorticoidi
Atlantis, 2010 ⁽¹⁵⁾	Australia	Coorte	10	155	1.80 (0.91-3.57)	fattori demografici e stile di vita, malattie croniche
Bhattacharya, 2014 ⁽¹⁶⁾	USA	Coorte	1	525	1.06 (0.77-1.47)	età, genere, etnia, depressione, BMI, attività fisica, fumo, livello socioeconomico, stato assicurativo
Campayo, 2010 ⁽¹⁷⁾	Spagna	Coorte	5	163	1.26 (0.63±2.50)	fattori di rischio del DM, utilizzo di antidepressivi e antipsicotici
Chang, 2015 ⁽¹⁸⁾	Korea	Coorte	4	426	0.75 (0.50±1.12)	età, genere, istruzione, CCI, BMI, MMSE, GDS
Frisard, 2015 (WHI-CT) ⁽¹⁹⁾	USA	RCT	8	4171	1.27 (1.13±1.43)	età, etnia, istruzione, attività fisica, totale calorie giornaliere, utilizzo di AD, terapia ormonale sostitutiva, depressione, BMI
Frisard, 2015, (WHI-OS) ⁽¹⁹⁾	USA	Coorte	8	3624	1.35 (1.21±1.51)	età, origine etnica, istruzione, attività fisica, totale calorie giornaliere, utilizzo di AD, terapia ormonale sostitutiva, depressione, BMI
Khoza, 2012 ⁽²⁰⁾	USA	Coorte	7	2937	1.56 (1.40±1.73)	età, genere, aderenza terapeutica, terapia diabetica concomitante
Kisely, 2009 ⁽²¹⁾	Canada	Caso-controllo	5	608	1.12 (0.90±1.40)	età, genere, precedente utilizzo del servizio sanitario
Kivimaki, 2010 ⁽²²⁾	Finlandia	Caso-controllo	4	851	1.77 (1.37±2.30)	Prevalenza di condizioni medico generali (ipertensione, malattie coronariche, malattie cerebrovascolari, tumori)
Kivimaki, 2011 ⁽¹²⁾	UK	Coorte	18	346	1.24 (0.54±2.87)	età, genere ed etnia
Knol, 2007 ⁽²³⁾	Olanda	Coorte	7	499	1.06 (0.89±1.26)	età, genere, CDS (patologie cardiovascolari, respiratorie, tumori, ulcera gastrica, ipercolesterolemia)
Pan, 2012, (HPFS) ⁽²⁴⁾	USA	Coorte	16	1287	1.37 (1.07±1.76)	età, etnia, stato civile, condizioni abitative, fumo, consumo di alcolici, utilizzo di integratori e aspirina, attività fisica, familiarità per DM, comorbidità maggiori, dieta, BMI
Pan, 2012, (NHS I) ⁽²⁴⁾	USA	Coorte	12	3514	1.08 (0.97±1.19)	età, etnia, stato civile, condizioni abitative, fumo, consumo di alcolici, utilizzo di integratori e aspirina, attività fisica, familiarità per DM, comorbidità maggiori, dieta, BMI

Diabete e uso di antidepressivi

Pan, 2012, (NHS II) ⁽²⁴⁾	USA	Coorte	14	1840	1.21 (1.08±1.35)	età, etnia, stato civile, condizioni abitative, fumo, consumo di alcolici, utilizzo di integratori e aspirina, attività fisica, familiarità per DM, comorbidità maggiori, dieta, BMI
Pérez-Piñar, 2016 ⁽²⁵⁾	UK	Coorte	10	4223	1.32 (1.29±1.34)	età, genere, etnia, diagnosi psichiatrica, utilizzo antipsicotici, Townsend score per il funzionamento sociale
Rubin, 2010 ⁽²⁶⁾	USA	RCT	10	N/A	2.41 (1.63±3.57)	età, genere, etnia, istruzione, peso iniziale e aumento ponderale, pre-diabete
Sambamoorthi, 2013 ⁽²⁷⁾	USA	Coorte	4	467	0.91 (0.66±1.26)	genere, etnia, istruzione, livello socioeconomico, stato di salute generale, livello di funzionamento, BMI, fumo, patologie cardiache e ipertensione
Vimalananda, 2014 ⁽²⁸⁾	USA	Coorte	12	3372	1.26 (1.11±1.43)	età, accesso al sistema sanitario, storia familiare di DM, anni di studio, lifestyle (attività fisica, utilizzo della televisione, calorie giornaliere, fumo, consumo di alcolici, BMI
Wu, 2014 ⁽²⁹⁾	Taiwan	Caso-controllo	12	47885	1.20 (1.05±1.37)	età, genere, comorbidità con ipertensione o iperlipidemia, presenza di disturbi del tono dell'umore, utilizzo di antipsicotici

RR, rischio relativo; CI, intervallo di confidenza; NA, non disponibile; BMI, body mass index; DM, diabete mellito; MMES, mini-mental state examination; GDS, geriatric depression scale; CCI, Charlson comorbidity index; CDS, Chronic Disease Score.

Bibliografia

- 1) Ward M, Druss B. The epidemiology of diabetes in psychotic disorders. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2:431-451.
- 2) E.H. Lin, M. Von Korff, J. Alonso, M.C. Angermeyer, J. Anthony, E. Bromet, Mental disorders among persons with diabetes—results from the World Mental Health Surveys, *J. Psychosom. Res.* 2008, 571–580.
- 3) H.S. Dhavale, V. Panikkar, B.S. Jadhav, M. Ghulghule, A.D. Agari, Depression and diabetes: impact of antidepressant medications on glycaemic control, *J. Assoc. Physician India*, 2013, 896–899.
- 4) P.J. Lustman, L.S. Griffith, R.E. Clouse, Depression in adults with diabetes, *Semin. Clin. Neuropsychiatry*, 1997; 15–23.
- 5) F.R. Santos, V. Bernardo, M.A. Gabbay, S.A. Dib, D. Sigulem, The impact of knowledge about diabetes, resilience and depression on glycemic control: a cross-sectional study among adolescents and young adults with type 1 diabetes, *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2013; 55.
- 6) R.J. Anderson, K.E. Freedland, R.E. Clouse, P.J. Lustman, The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis, *Diabetes Care*, 2001; 1069–1078.
- 7) Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry*. 2009; 166: 591.
- 8) Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26: 60.
- 9) Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71: 1259.
- 10) Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29: 273.
- 11) Bhattacharya R, Ajmera M, Bhattacharjee S, Sambamoorthi U. Use of antidepressants and statins and short-term risk of new-onset diabetes among high risk adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 105:251.
- 12) Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, Ebmeier KP, Vahtera J, Virtanen M, et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry*. 2011; 70: 978.
- 13) Kivimäki M, Batty GD. Commentary: Antidepressants and diabetes risk: why are there discrepant findings from cohort studies based on patient records and those based on serial phenotyping? *Int J Epidemiol*. 2015; 44: 1940.
- 14) Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31:2383.
- 15) Atlantis E, Browning C, Sims J, Kendig H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25: 688.
- 16) Bhattacharya R, Ajmera M, Bhattacharjee S, Sambamoorthi U. Use of antidepressants and statins and short-term risk of new-onset diabetes among high risk adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 105: 251.
- 17) Campayo A, de Jonge P, Roy JF, Saz P, de la Cámara C, Quintanilla MA, et al.; ZARADEMP Project. Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. *Am J Psychiatry*. 2010; 167: 580.
- 18) Chang KJ, Hong CH, Lee Y, Lee KS, Roh HW, Back JH, et al. Effect of Psychotropic Drugs on Development of Diabetes Mellitus in Patients With Alzheimer's Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:e919.

- 19) Frisard C, Gu X, Whitcomb B, Ma Y, Pekow P, Zorn M, et al. Marginal structural models for the estimation of the risk of Diabetes Mellitus in the presence of elevated depressive symptoms and antidepressant medication use in the Women's Health Initiative observational and clinical trial cohorts. *BMC Endocr Disord.* 2015; 15: 56.
- 20) Khoza S, Barner JC, Bohman TM, Rascati K, Lawson K, Wilson JP. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 1295.
- 21) Kisely S, Cox M, Campbell LA, Cooke C, Gardner D. An epidemiologic study of psychotropic medication and obesity-related chronic illnesses in older psychiatric patients. *Can J Psychiatry.* 2009; 54:269.
- 22) Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2611.
- 23) Knol MJ, Geerlings MI, Egberts AC, Gorter KJ, Grobbee DE, Heerdink ER. No increased incidence of diabetes in antidepressant users. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22: 382.
- 24) Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Rubin RR, Lucas M, et al. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults. *Diabetologia.* 2012; 55: 63.
- 25) Peñalva-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatry.* 2016 May; 35:8.
- 26) Rubin RR, Ma Y, Peyrot M, Marrero DG, Price DW, Barrett-Connor E, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2549.
- 27) Sambamoorthi U, Ma Y, Findley PA, Rust G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries. *J Diabetes.* 2013; 5: 327.
- 28) Vimalananda VG, Palmer JR, Gerlovin H, Wise LA, Rosenzweig JL, Rosenberg L, et al. Depressive symptoms, antidepressant use, and the incidence of diabetes in the Black Women's Health Study. *Diabetes Care.* 2014; 37: 221.
- 29) Wu CS, Gau SS, Lai MS. Long-term antidepressant use and the risk of type 2 diabetes mellitus: a population-based, nested case-control study in Taiwan. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75: 31.
- 30) Centorrino F, Masters GA, Talamo A, Baldessarini RJ, Ongur D. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol.* 2012; 27: 521.
- 31) Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 132: 144.