Uso cronico di farmaci antidepressivi e rischio di diabete mellito

Data 10 marzo 2010
Categoria psichiatria_psicologia

L'uso cronico recente di antidepressivi triciclici (amitriptilina) e di SSRI (fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina) in dosi moderate o alte è stato associato ad un aumento dell'incidenza di diabete.

Numerosi studi, sia preclinici che clinici, suggeriscono che i farmaci antidepressivi possono indurre un aumento del peso corporeo ed un'alterazione dell'omeostasi glucidica. Il recente studio clinico Diabetes Prevention Program (Diabetes Care 2008, 31: 420-426) ha dimostrato, al reclutamento, un aumento del rischio di diabete in soggetti ad alto rischio in trattamento con antidepressivi, sia in modo continuo che intermittente e in quelli che hanno ricevuto placebo o interventi sullo stile di vita durante lo studio. L'aumento del rischio non è stato osservato nei pazienti in trattamento con metformina come antidiabetico.

Lo scopo di questo studio era stabilire se l'uso di farmaci antidepressivi per il trattamento di disordini depressivi fosse associato ad un aumento del rischio di diabete mellito in pazienti oltre i 30 anni d'età ed osservare se il rischio fosse influenzato dalla posologia e dalla durata del trattamento.
Lo studio era di tipo caso-controllo "nested" in una coorte di pazienti depressi con almeno una nuova prescrizione di farmaci antidepressivi fra il 1 gennaio 1990 ed il 30 giugno 2005. I dati sono stati ottenuti dal database inglese dei medici di base, il UK General Practice Research Database (GPRD). In questo studio, la prima prescrizione di un farmaco antidepressivo è stata considerata come ingresso nella coorte di pazienti.

I criteri di inclusione erano: età >30 anni (per ridurre l'incidenza di pazienti con diabete mellito di tipo I), assenza di diagnosi di diabete o di compromessa tolleranza al glucosio, assenza di terapia con antidiabetici orali o insulina, diagnosi di depressione 180 giorni prima o 90 giorni dopo l'ingresso nella coorte, assenza di trattamenti antidepressivi nell'anno precedente la prima prescrizione di antidepressivi, almeno una registrazione del BMI.
Il follow-up è stato calcolato dalla data dell'ingresso nella coorte fino a, rispettivamente: 1) nuova diagnosi di diabete, 2) switch o combinazioni con altri antidepressivi, 3) morte del paziente, 4) termine della registrazione del database, 5) termine dello studio.
Per essere considerato un caso-soggetto, un paziente doveva aver avuto almeno una prescrizione di un antidiabetico o due diagnosi di diabete in due tempi diversi o una diagnosi di diabete associata a positività per test specifici (per es. valori di emoglobina glicosilata). Per ciascun caso-soggetto sono poi stati identificati fino a quattro casi-controllo
Gli antidepressivi utilizzati sono stati suddivisi in: antidepressivi triciclici e tetraciclici, SSRI, inibitori delle MAO ed altri antidepressivi. Per quanto riguarda la durata del trattamento, l'esposizione è stata suddivisa in: recente – con una prescrizione nei 6 mesi precedenti l'ingresso nella coorte; precedente – con una prescrizione tra i 6 ed i 12 mesi precedenti l'ingresso nella coorte; passata – con una prescrizione tra i 12 ed i 24 mesi dall'ingresso.
La posologia era definita, per ogni singolo farmaco, come "dose bassa", la dose inferiore alla mediana della dose utilizzata dai soggetti della coorte in trattamento con quel farmaco; mentre è "dose moderata/alta", la dose superiore alla mediana. Il rapporto tra l'incidenza di diabete in seguito all'uso recente, precedente o passato di antidepressivi rispetto al non utilizzo è stato calcolato come probabilità di incidenza con una regressione logistica condizionata, utilizzando il programma PHREG.

Tramite l'utilizzo del database GPRD, è stato osservato che 165.958 pazienti rispondevano ai criteri descritti precedentemente. Tra questi, sono stati identificati 2423 potenziali casi di diabete, fra i quali 2243 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. Nella coorte dei pazienti, ai casi-soggetto sono stati assegnati mediante randomizzazione 8963 casi-controllo, identificando quindi per la quasi totalità dei casi (99.8%), 4 casi-controllo ogni caso-soggetto, analoghi per età, sesso e data di ingresso nella coorte.
Le analisi condotte hanno confermato che un BMI alto al reclutamento era il fattore predittivo più potente di una nuova diagnosi di diabete. I dati analizzati suggerivano che solo l'uso cronico recente di antidepressivi in dosi moderate e/o alte era associato ad un aumento del rischio di diabete (RR 1.84; 95%CI 1.35-2.52), mentre gli altri parametri valutati (dosi basse e esposizione precedente o passata) non dimostravano un'associazione statisticamente significativa con l'incidenza di diabete. Per quanto riguarda le diverse classi, la sotto-analisi è stata possibile solo con gli antidepressivi triciclici e gli SSRI, che hanno dimostrato risultati sovrapponibili ai precedenti, mentre per le altre categorie di antidepressivi, l'analisi non è stata possibile perché il numero dei casi-soggetto era troppo limitato.

Valutando i singoli antidepressivi, l'aumento del rischio è stato osservato con l'uso recente di amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina. Anche in questo caso, il rischio è aumentato solo nell'utilizzo a lungo termine (oltre 24 mesi) ed il rischio stimato era 2.49 (95% CI 1.52 - 4.08) per l'amitriptilina, 9.05 (1.08 – 75.58) per la fluvoxamina, 1.75 (1.13 – 2.72) per la paroxetina e 3.01 (1.01 – 9.02) per la venlafaxina.
Infine, analizzando i risultati secondo un modello multivariato che prevedeva la valutazione dei diversi gradi di severità della depressione, i risultati non hanno subito modificazioni; quindi i pazienti in trattamento cronico recente non avevano un grado di depressione più severo rispetto ai pazienti in trattamento breve o intermedio.

I dati riportati in questo lavoro sono in accordo con i risultati del già citato Diabetes Prevention Program trial (Diabetes Care 2008, 31: 420-426), dove è stato dimostrato che l'uso continuo di antidepressivi è associato ad un aumentato

rischio di diabete pari a 2.60 nel braccio placebo e 3.39 nel braccio con intervento sullo stile di vita. Nel braccio in trattamento con metformina, non è stato osservato questo aumento del rischio, probabilmente dovuto alla diminuzione del BMI che si osserva generalmente nei pazienti in trattamento con metformina. Viene riportato, tuttavia, che sono stati pubblicati altri lavori nei quali l'associazione uso di antidepressivi-aumentato rischio di diabete non è stata osservata. Gli autori sottolineano che in questi altri lavori, il disegno degli studi era diverso e meno accurato.

Quali possono essere i meccanismi alla base di questa associazione? Sicuramente uno può essere l'aumento di BMI che si osserva in seguito all'uso di antidepressivi triciclici e talora con gli SSRI; è stato anche ipotizzato che l'attività noradrenergica degli antidepressivi, inducendo iperglicemia, possa giocare un ruolo nello sviluppo di diabete. Infine, sembra che anche la depressione come tale possa avere un ruolo; infatti è stato osservato che i pazienti con diagnosi di depressione hanno il 35% di aumento di rischio di sviluppare diabete, anche se i meccanismi che inducono questa associazione non sono ancora noti.

L'uso cronico recente di antidepressivi triciclici (amitriptilina) e di SSRI (fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina) in dosi moderate o alte è stato associato ad un aumento dell'incidenza di diabete. Gli antidepressivi somministrati in trattamento breve o intermedio o a basse dosi non sono invece stati associati ad un aumento del rischio di diabete.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato in parte finanziato da Bayer Schering Pharma. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Dottoresse Dott.sse Laura Franceschini e Francesca Parini

Riferimentobibliografico

Andersohn F et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. Am J Psychiatry 2009; 166: 591-98.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]