



DEPRESSIONE e DIABETE

Claudio Mencacci

**Direttore Dipartimento Neuroscienze
A.O.Fatebenefratelli-Oftalmico, Milano**

Con il patrocinio della



The
Economist

Events

@EconomistEvents
#depressionsummit



THE GLOBAL CRISIS OF DEPRESSION

THE LOW OF THE 21ST CENTURY?



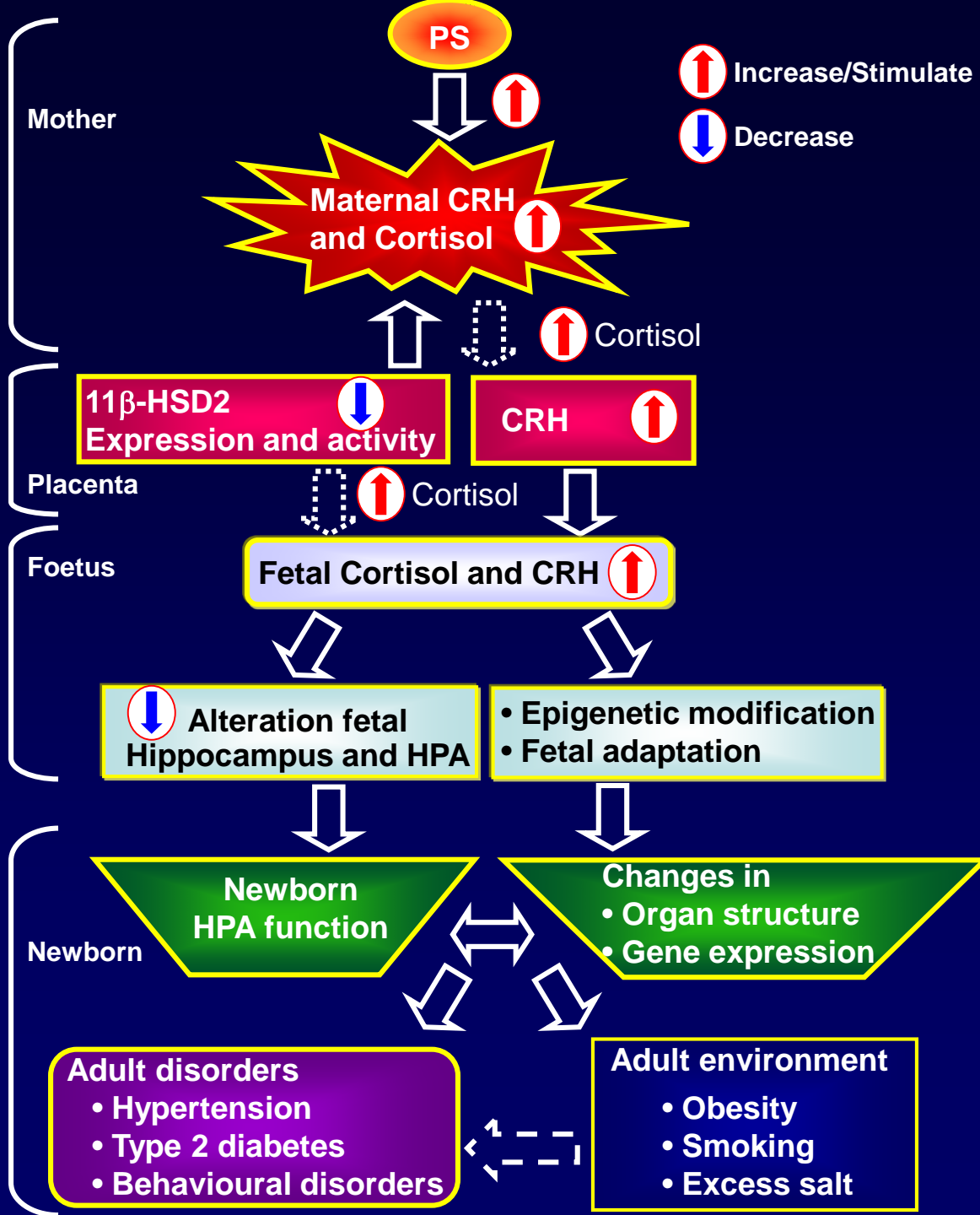
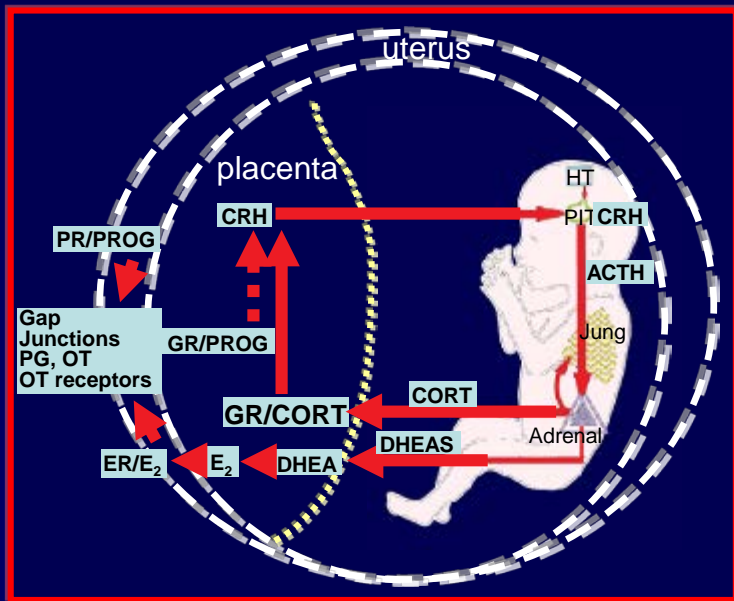
TUESDAY, NOVEMBER 25TH 2014 • KINGS PLACE, LONDON

S U M M A R Y R E P O R T



Prenatal stress and brain development

Brain Res. Rev., 2010



Prevalenza della depressione in comorbidità

Malattia	Prevalenza %
• Stroke	22-50
• IMA	17-23
• Diabete	9-27
• BPCO	22
• Ipertensione	
• Cancro	
• Malattia di Parkinson	



**Disfunzione socio-lavorativa e di ruolo
vs controlli sani:**

1. Depressione da sola > 21%
2. Depressione in comorbidità: > 50%

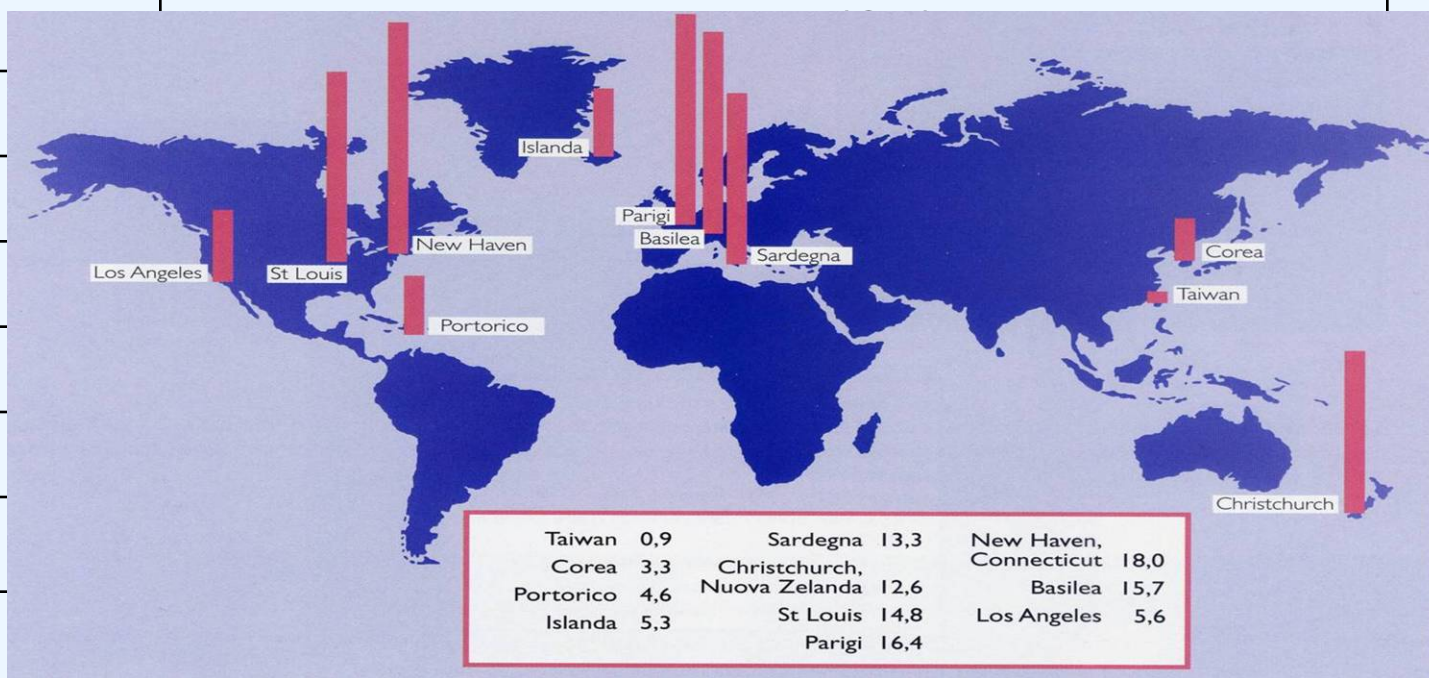
Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability.

Egede LE.

Gen Hosp Psychiatry. 2007; 29: 409-16.

Chronic Conditions	12-month prevalence and age/sex adjusted odds of MD
--------------------	---

	DVI
	CAD
	CVD
	COPD
	ESRD
	any



Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis

Cole MG & Dendekuri N. Am J Psychiatry. 2003;160:1147-56. ■

- In particolare **tre fattori di rischio (eventi di perdita, disturbi del sonno e disabilità)** sono potenzialmente modificabili.
- Basandosi sull'analisi del rischio attribuibile, questi tre fattori giustificano rispettivamente il **69.4%** (95% CI=42.2–79.5), il **57.0%** (95% CI=35.7–73.3), e il **56.5%** (95% CI =20.4–83.5) della variabilità nell'espressione del disturbo depressivo.
- Così una grande percentuale di depressione, in particolare nella popolazione anziana, affetta da patologie organiche può essere attribuita a uno o più di questi fattori di rischio. Pertanto è utile una attenta valutazione e la predisposizione di programmi di intervento terapeutico individuale e di supporto sociale in questa tipologia di pazienti.

Criteria diagnostici per la DM e per la DD

DM: Almeno due settimane di umore depresso o perdita di interesse in quasi tutte le attività più

5 tra i seguenti sintomi (2-4 per la DD):

- **Significativo cambiamento dell' appetito o del peso**
- **Insonnia o ipersonnia**
- **Agitazione/rallentamento**
- **Affaticamento / perdita di**
- **Sentimenti di colpa**
- **Mancanza di concentrazione**
- **Ricorrenti pensieri di morte**

Sintomi addizionali proposti per i pazienti con comorbidità medica

- **Anedonia/perdita di piacere**
- **Tendenza al pianto**
- **Aspetto depresso**
- **Ritiro sociale**
- **Sentimenti di perdita di speranza o di mancanza aiuto**
- **Pensieri ruminanti**

Da: Vieweg et al. Am J Med. 2006;119:567-73 (mod.)

Diagnosi di depressione in pazienti diabetici

- Sintomi del diabete non stabilizzato comuni ai quadri depressivi (effetto di confondimento):
 - perdita di peso
 - fatica / astenia
 - ipersonnia
 - rallentamento psico-motorio
 - calo della libido
- La diagnosi può essere facilitata dall' esclusione dei sintomi somatici delle comuni scale psicopatologiche

L' impatto della patologia depressiva sulla clinica medica

La sintomatologia depressiva è associata a:

Peggior qualità della vita (QoL)

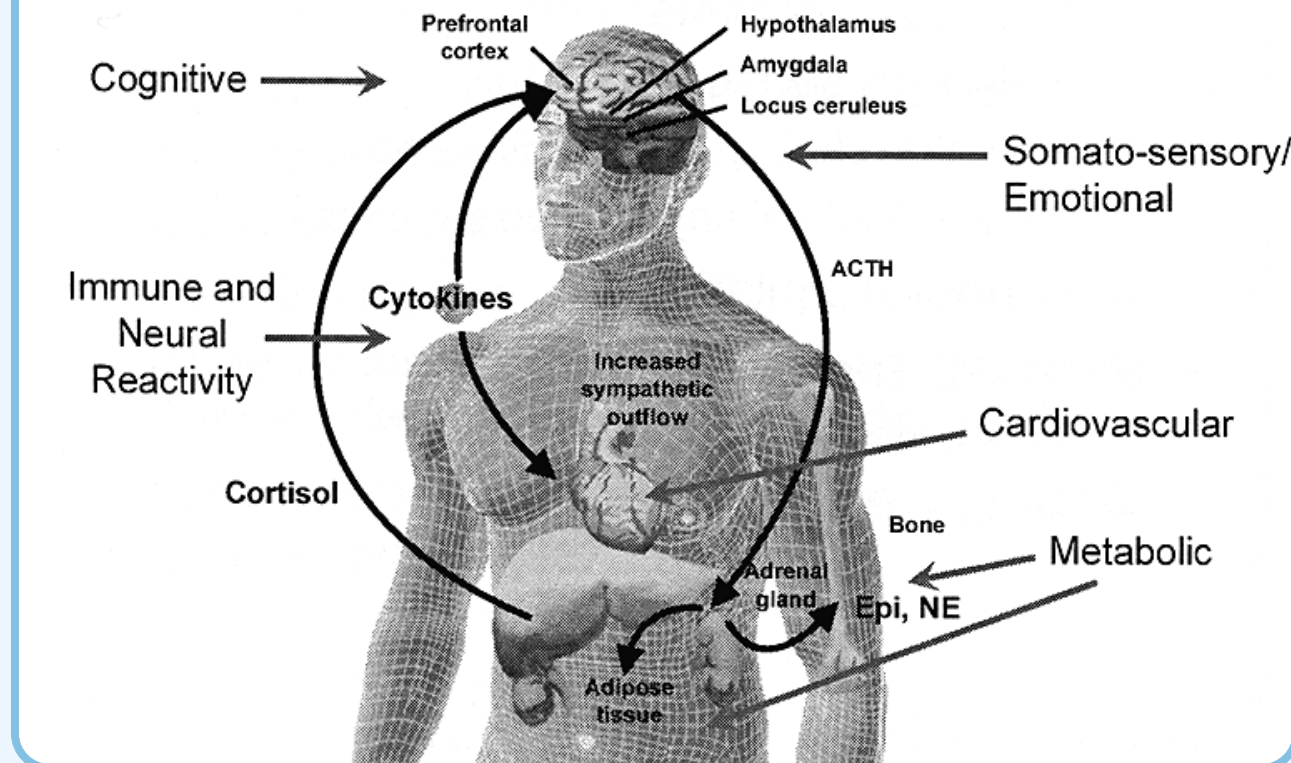
Scarso miglioramento clinico dopo la malattia

Ridotta adesione alle prescrizioni mediche

Aumento di mortalità (non da suicidio)

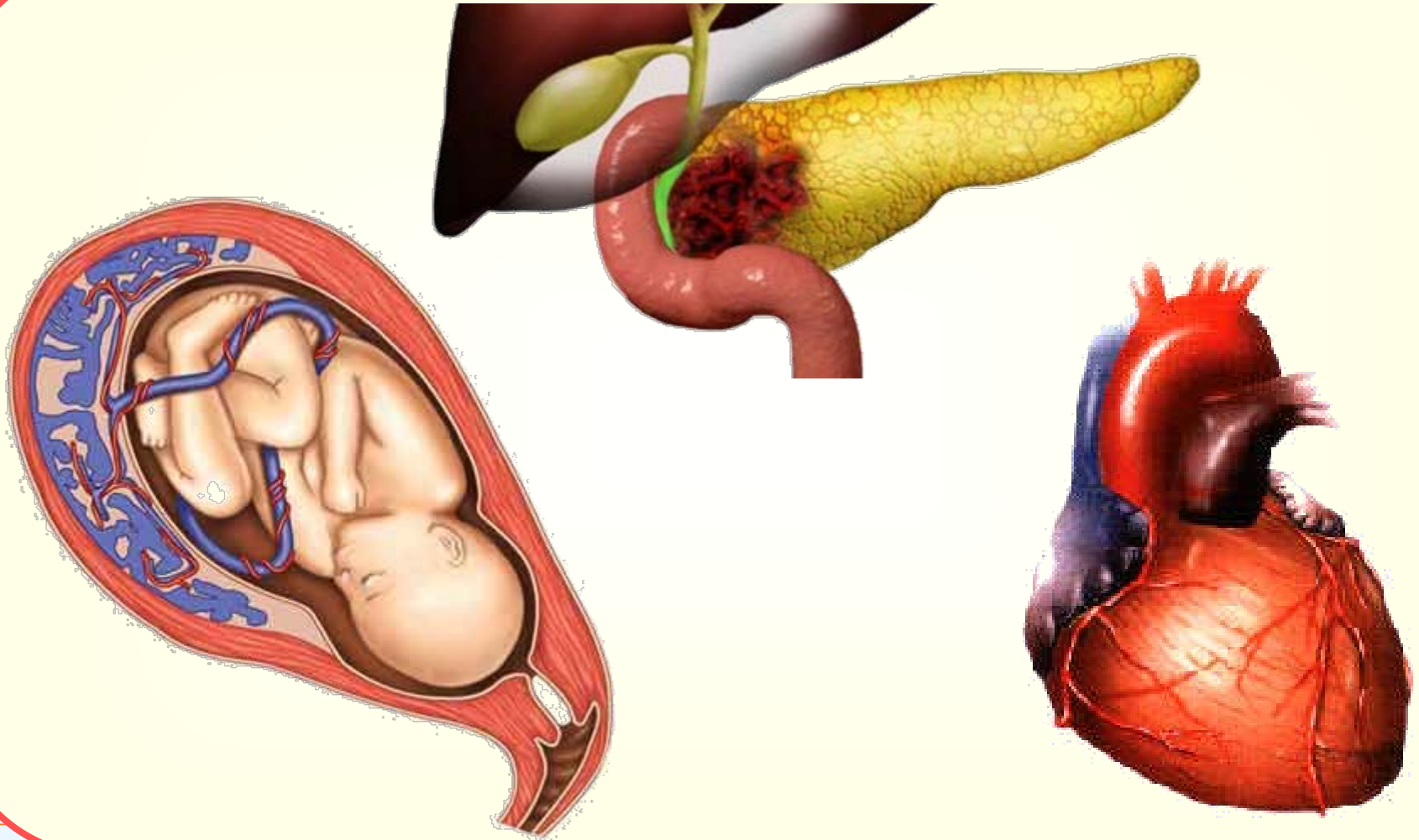
La depressione come malattia sistemica

Anxiety, Depression, and Stress: Brain and Body Affected



Depression and Its Association with Diabetes, Cardiovascular Disease, and Birth Weight

Annals of Medicine, 2007



Egg-or-chicken question



Major Depression and Diabetes Mellitus

- **28% of sample reported moderately severe symptoms of depression and/or anxiety**
- **Significant association between depressive symptoms and high Hgb A1C in men**
- **1/3 reported they'd like counseling**

Lloyd et.al. Diabet Med 2000 Mar;17(3):198-202

Major Depression and Diabetes Mellitus

- **Medline and PsycINFO databases and published reference lists were used to identify studies that measured the association of depression with glucose control.**
- **A total of 24 studies satisfied the inclusion and exclusion criteria for the meta-analysis.**
- **Depression was significantly associated with hyperglycemia ($Z = 5.4$, $P < 0.0001$).**

Correlazione tra Diabete e Depressione

La depressione è due volte più presente nei malati diabetici rispetto alla popolazione generale, con un tasso di **incidenza maggiore** con il progredire della patologia internistica. (*Anderson R., Freedland K., Clouse R. - The prevalence of comorbid depression in adults with Diabetes: a meta-analysis - Diabetes Care 2001, 24:1069-78*)

Vari studi hanno dimostrato associazione, negli adulti, tra **depressione e maggior rischio (37%) di diabete (Tipo 2)** suggerendo correlazione tra le due malattie. (*Knol M., Twisk J., Beekman A.- Depression as a risk factor for the onset of type-2 Diabetes Mellitus. A meta-analysy - Diabetologia 2006, 49: 837-45*)

Correlazione tra Diabete e Depressione

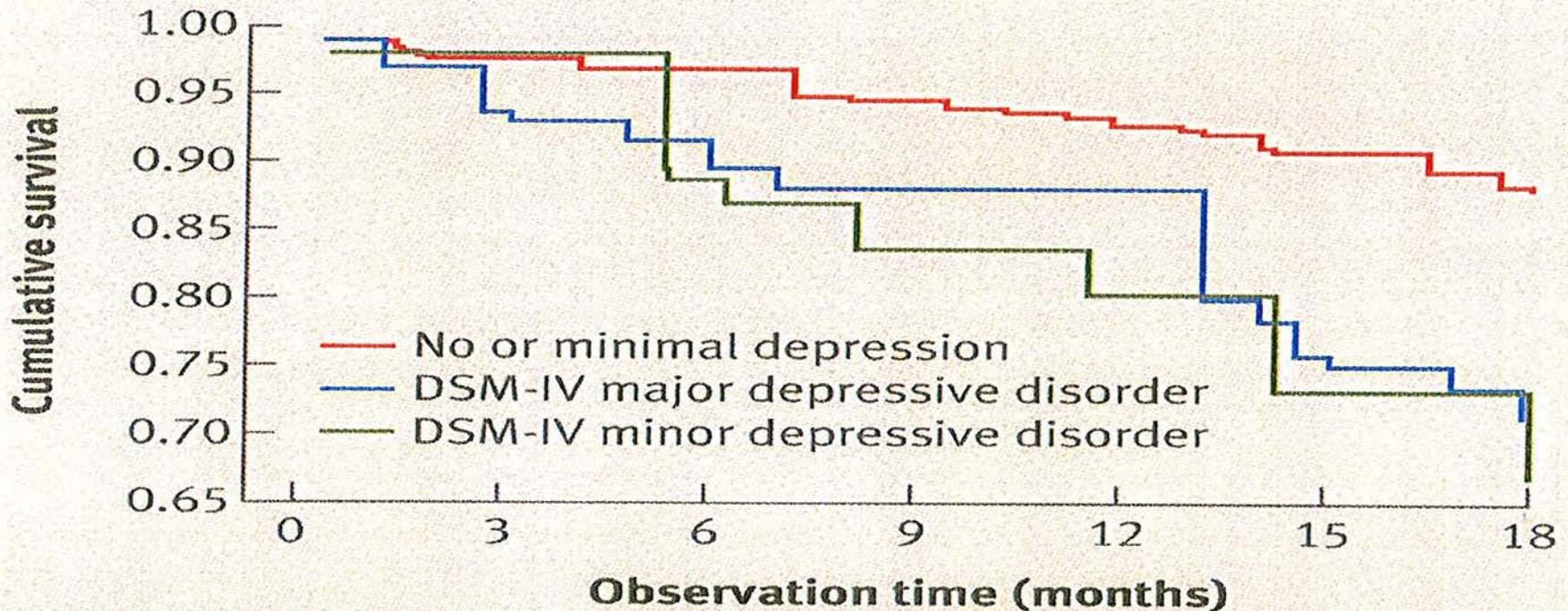
E' stato stimato un rischio tre volte maggiore di depressione nei pazienti con complicanze diabetiche.

E' stata dimostrata associazione tra depressione e mortalità anche in pazienti con depressione lieve; a maggior rischio risulterebbero essere quelli affetti dal Tipo-2 e quelli con complicanze tipo ulcera.

(Khalida Ismail MRCP MRCPsych MSc PhD - Depression and Diabetes - Psychiatry and Medicine 8:6 - 2009)

Correlazione tra Diabete e Depressione

Effect of depression on mortality in 253 patients with their first diabetic foot ulcer




For major depressive disorder, adjusted hazard ratio 2.73 (95% confidence interval 1.38 to 5.40)

For minor depressive disorder, adjusted hazard ratio 3.23 (95% confidence interval 1.39 to 7.50)

(Adapted from Ismail et al. 2007)¹⁰

Assonanze tra Depressione e Diabete

- 1) Fattori genetici, soprattutto in relazione al Diabete di Tipo-2 (*Farmer A. et al - Medical disorders in people with recurrent depression. Br Psychiatry 2008; 192: 351-5*);
- 2) Il sistema dopaminergico determina obesità e discontrollo degli impulsi (alterazione tono-umore) (*Wang G-J et al - Brain dopamine and obesity. Lancet 2001; 357. 354-7*);
- 3) Depressione causa sviluppo del diabete in quanto incide sui comportamenti di prevenzione (inattività fisica, mancato controllo alimentare, tabagismo..);



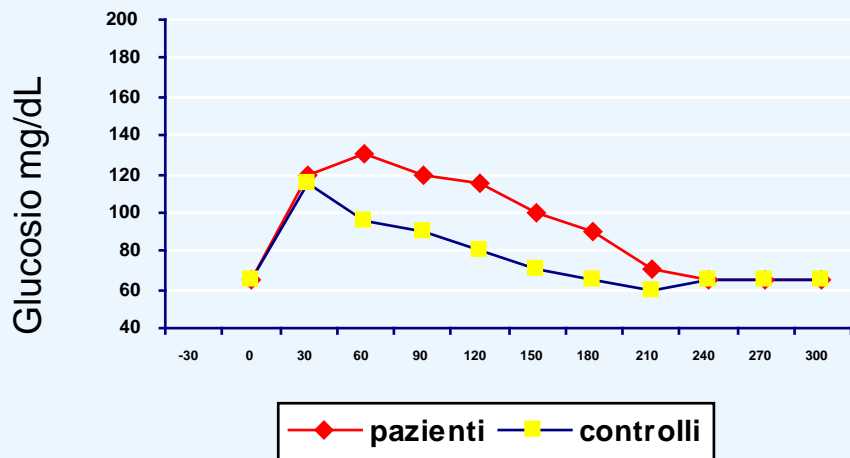
4) disturbi depressivi e stress cronico sono associati ad aumento dell'attività del sistema ipotalamico- pituitarico-adrenalinico con incremento dei livelli di cortisolo e catecolamine, e conseguente adiposità.

I fattori infiammatori come high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) e l'interleuchina 6 sono la principale causa dell'insulino-resistenza ed emerge che possono essere incrementati nella depressione;

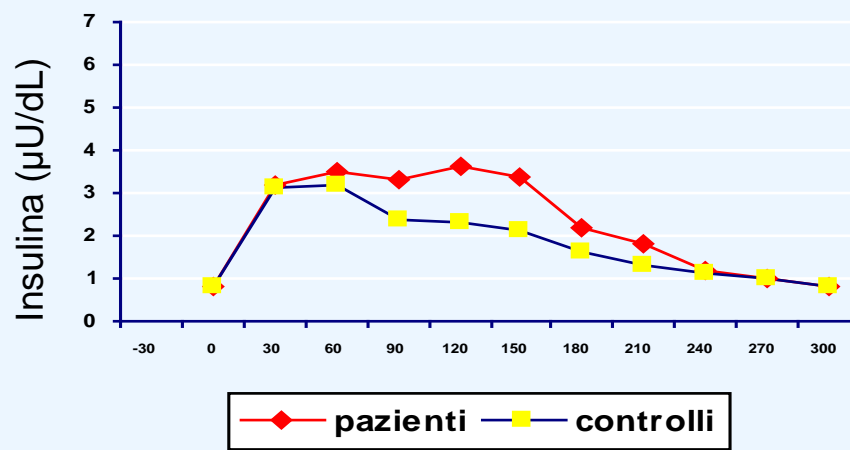
5) Iperglicemia ed ipoglicemia possono portare a conseguenze di malattie micro cerebro vascolari che possono manifestarsi o come sindrome depressiva o come incremento dei sintomi depressivi. *(Danese A. et al - Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. Proc Natl Acad Sci 2007; 104: 1319-24);*

Depressione e diabete tipo 2: potenziali meccanismi fisiopatologici

Test di tolleranza orale al glucosio



Minuti dalla somministrazione di glucosio

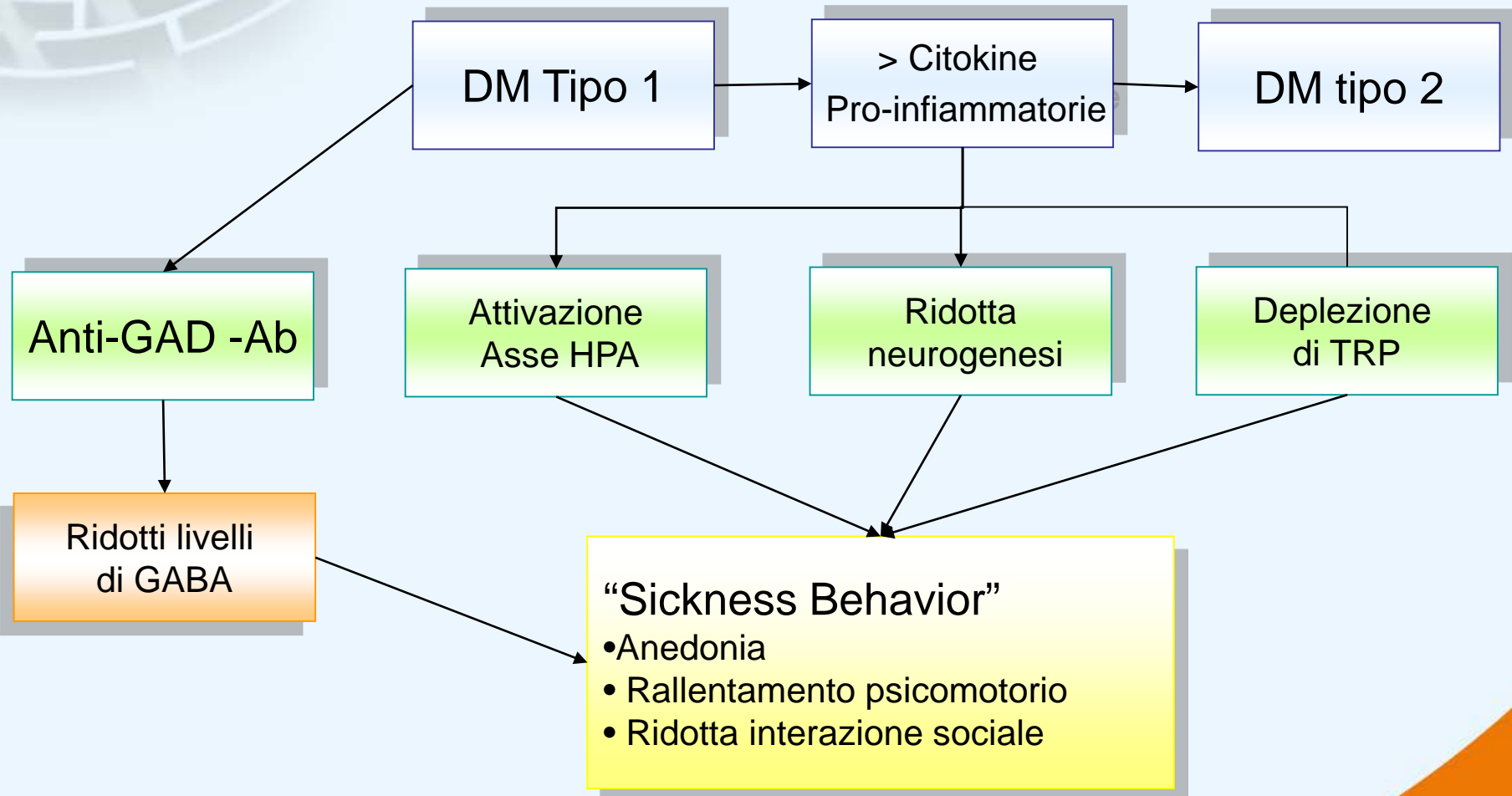


Minuti dalla somministrazione di glucosio

Depressed diabetics: A neuroimmunologic syndrome?

Sabharwal P, Binderup Simen B & Sanacora G.

Primary Psychiatry. 2005; 12: 42-46.



Relazione bidirezionale

La depressione è un fattore indipendente di rischio nella insorgenza del diabete Tipo-2 ed è un fattore predittivo per numerose complicanze dovute al diabete. Essa è strettamente associata ad una scarsa cura del sé ed una scarsa compliance farmacologica, con prognosi negativa inerente l'andamento della malattia organica. Quindi nella cura è importante considerare entrambi i disagi ed è essenziale avere ben chiara tale relazione bidirezionale.

A tal proposito la American Diabetes Association raccomanda periodiche valutazioni testali per la depressione sui pazienti con diabete al fine di monitorare nel tempo la depressione quale fattore di rischio dello sviluppo della malattia organica. (Wayne J.Katon, MD - *The Comorbidity of Diabetes Mellitus and Depression - The American Journal of Medicine - Vol.121, N° 118*);

Diabete Tipo-2 - Funzioni cognitive - Depressione

I pazienti depressi con diabete hanno delle performance neuro-psicologiche (attenzione e velocità di apprendimento) peggiori rispetto a quelli non depressi con diabete.

Peggiori, per questa categoria, risultano essere anche le performance relative alle funzioni esecutive.

Watari K. et all - Cognitive function in adults whit type 2 diabetes and major depressioni - Archives of Clinical Neuropsychology 21 (2006) 787-

Diabete Tipo-2 - Funzioni cognitive - Depressione

- Il diabete di Tipo-2 è stato associato a deficit cognitivi come la memoria verbale, la velocità di apprendimento ed in misura minore le funzioni esecutive. *Hassing et al., 2004; Stewart et al., 1999*
- La depressione è stata correlata a riduzione della memoria, funzioni esecutive, attenzione e velocità psico-motoria. *Alexopoulos et all, 2002; Butters et all, 2004*

Disparities in Hospitalization for Diabetes Among Persons With and Without Co-occurring Mental Disorders

Greer Sullivan, M.D., M.S.P.H.

Xiaotong Han, M.S.

Susan Moore, M.Ed.

Kathryn Kotrla, M.D.

Table 2

Results of generalized estimating equations for likelihood of hospitalization for diabetes after emergency department visits presenting with a primary diagnosis of diabetes

Variable	OR	95% CI
Diagnosis (reference group: general medical)		
Psychotic	.77	.45–1.33
Nonpsychotic	.55	.33–.93
Age (reference group: 52 or older)		
30 or younger	1.28	1.02–1.61
31–40	.97	.77–1.23
41–51	1.01	.80–1.29
Male	1.48	1.26–1.74
Race (reference group: white)		
African American	.66	.53–.82
Hispanic	.66	.53–.84
Other	.43	.26–.73
Arriving from 11 p.m. to 7 a.m.	1.07	.85–1.35
Brought in by ambulance	2.44	1.97–3.03

Effetto della depressione sul controllo glicemico

- Metanalisi di 24 studi
 - Tra i pazienti depressi
 - di tipo 1: peggioramento del 19%
 - di tipo 2: peggioramento del 16%
- Cinque studi
 - Depressione associata con un aumento della HbA_{1c} compreso tra 1.8-3.3%

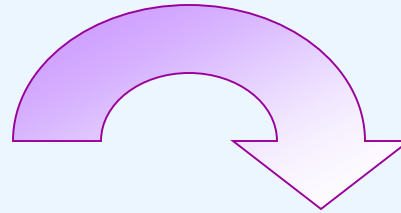
Riduzione HbA1c: 1%

Riduzione Glicemia: 30 mg

Riduzione tasso di retinopatia: 35%

Priorità del trattamento

Se il diabete è scarsamente controllato e i sintomi sono principalmente somatici:
ottimizzare il trattamento antidiabetico



Se il diabete è sotto controllo e i sintomi sono principalmente psichiatrici:
iniziare o migliorare il trattamento psichiatrico

Considerare il rischio suicidario
!



Pianificazione del trattamento

Migliorare:

- Informazione del paziente
- Compliance
 - Trattamento Cognitivo-Comportamentale (CBT)
 - il trattamento psichiatrico può migliorare l' auto-stima e l' adesione alle terapie antidiabetiche
 - il controllo del diabete può migliorare i sintomi vegetativi della depressione
- Attività fisica

Minimizzare:

- Effetti collaterali
- Incremento ponderale
- Interazioni farmacologiche

Individuazione e diagnosi

- 1) Interventi psicologici: la terapia cognitivo-comportamentale integrata da una terapia per migliorare la stima di se stessi, se applicata ai diabetici di Tipo-1, sembra apportare effetti benefici, dando luogo ad una migliore gestione della malattia;

Individuazione e diagnosi

- 2) Trattamenti farmacologici: gli antidepressivi triciclici sono impopolari nel trattamento della depressione perché hanno la tendenza ad incrementare e peggiorare il valore glicemico, aumentare il rischio di aritmia cardiaca e di intolleranza per gli effetti collaterali.

Individuazione e diagnosi

Lustman et al hanno testato un antidepressivo (nortriptilina, fluoxetina, sertralina, paroxetina) contro il placebo. Gli antidepressivi si sono dimostrati efficaci nella depressione maggiore ma non in quella lieve; la sertralina riduce l'incidenza di diabete nei pazienti depressi.

Lustman P. et al - Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. Arch, Gen. Psychiatry 2006; 63: 521-9

Scelta dell' antidepressivo nei pazienti diabetici

- SSRI
 - associati con ipoglicemia a breve-termine e ridotta richiesta di insulina, ma non iperglicemia nel lungo-termine
- TCA: rischio di peggioramento del diabete
 - iniziale ipoglicemia (30%)
 - iperglicemia a 6-8 mesi
 - incremento ponderale
 - peggioramento ipotensione ortostatica, stipsi, ritenzione urinaria e ritardato svuotamento gastrico in pazienti con neuropatia autonoma
 - rischio di induzione di aritmie in pazienti cardiopatici

Adesione alle cure

Problema della Psichiatria ?

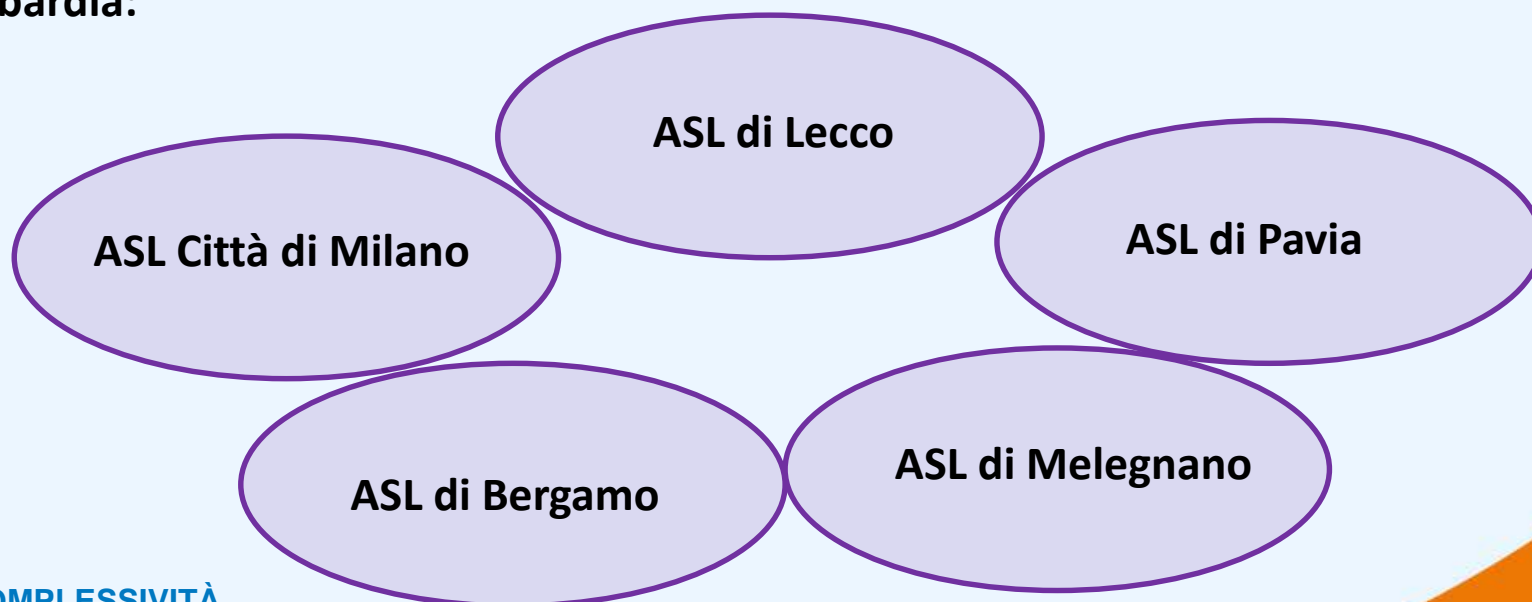
- 67% per asma a 20/25 mesi
- 67% per artrite reumatoide a 24 mesi
- 53% per ipertensione a 6 mesi
- 25% per diabete a 6 mesi
- 33% per depressione a 1 mese
- 50% per schizofrenia a 12 mesi, 75% a 24 mesi

Brand vs Generico



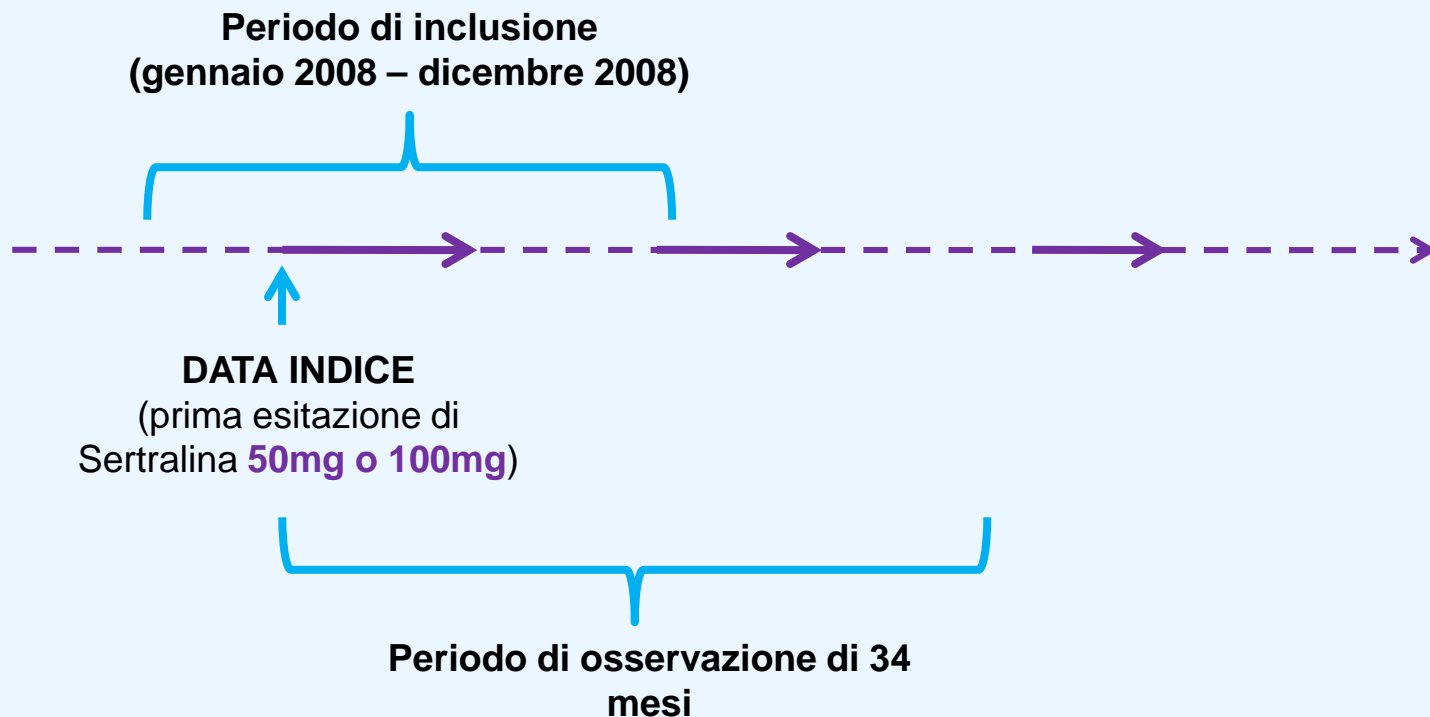
STRUMENTO PER CONFRONTARE L'EFFICACIA DEI FARMACI GENERICI CON I FARMACI BRANDED ATTRAVERSO L'UTILIZZO DI INDICATORI SURROGATI.

Lo studio utilizza i dati estratti dagli archivi sanitari automatizzati di 5 ASL della Regione Lombardia:



Criteri di Selezione dei Pazienti

Tutti i pazienti che abbiano ricevuto almeno una esitazione di **SERTRALINA 50 mg o 100 mg** da gennaio 2008 a dicembre 2008.

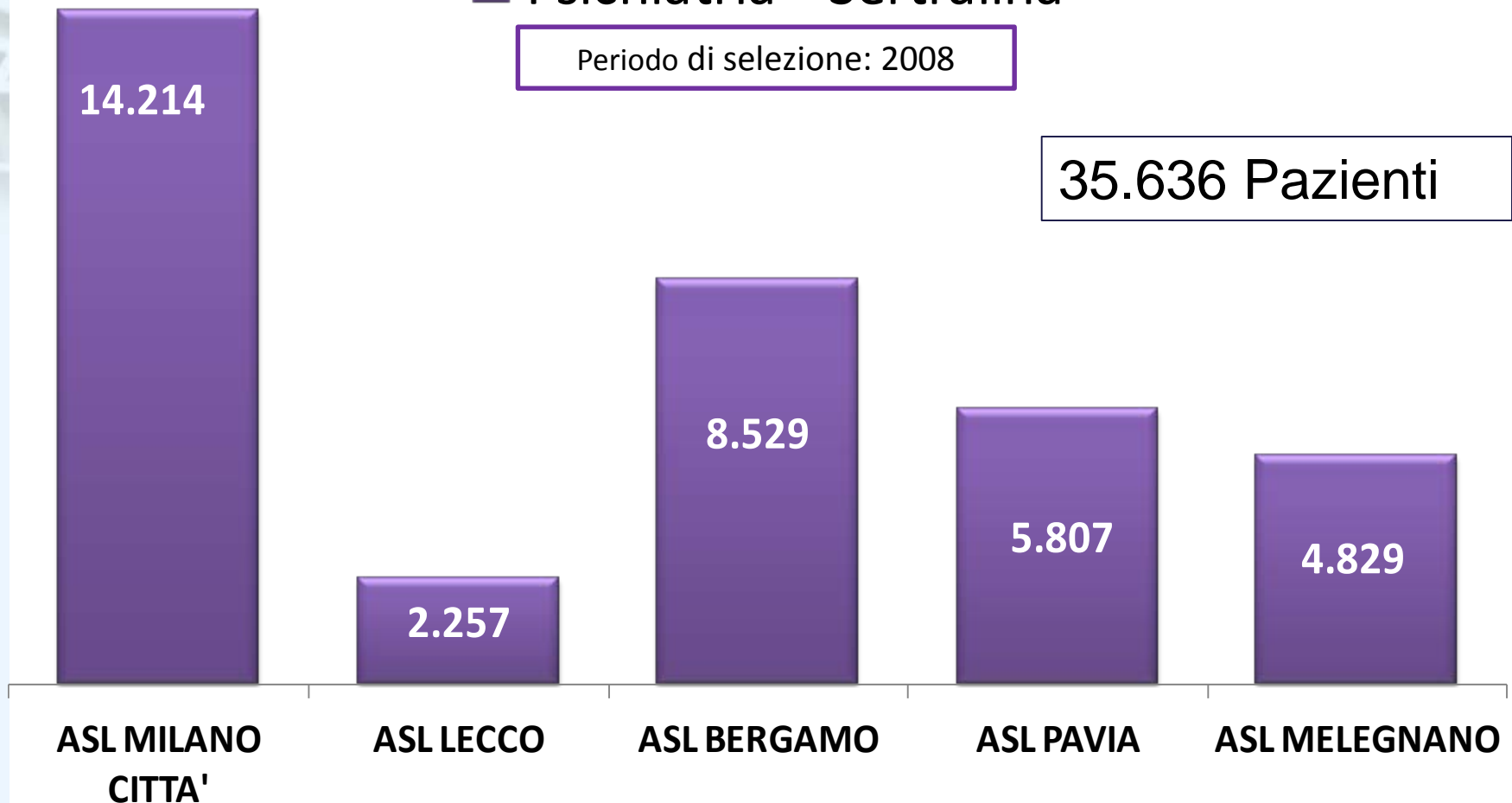


Numerosità delle Coorti

■ Psichiatria - Sertralina

Periodo di selezione: 2008

35.636 Pazienti



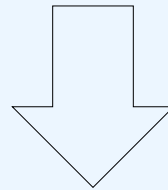


I Risultati di quest'analisi evidenziano la Non superiorità della Sertralina branded in confronto con quella generica.

Confronto tra medicinali generici e medicinali branded a brevetto scaduto: studio retrospettivo osservazionale sui dati amministrativi di 5 Aziende Sanitarie Locali in Lombardia

Giorgio L. Colombo^{1,2}, Enrico Agabiti-Rosei³, Alberto Margonato⁴, Claudio Mencacci⁵, Carlo Maurizio Montecucco⁶, Roberto Trevisan⁷

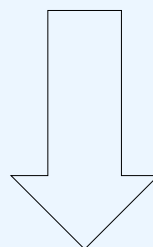
Farmaco generico, opportunità terapeutica d'elezione



- **Farmaci equivalenti uguali al Farmaco di marca per EFFICACIA, SICUREZZA e QUALITA'**
 - **Aderenza e persistenza Farmaco generico > Aderenza e persistenza Farmaco di marca**

Aderenza e persistenza risultano essere maggiori nei pazienti trattati con farmaco generico (Plos One)

Ma nella terapia con farmaco generico, quali sono le condizioni che minano l'aderenza?



L' impatto del cambiamento del farmaco equivalente sull' aderenza terapeutica

I risultati della ricerca Onda

L' impatto del cambiamento del farmaco equivalente sull' aderenza terapeutica



Presentazione dei risultati di ricerca

Milano, 17 febbraio 2015





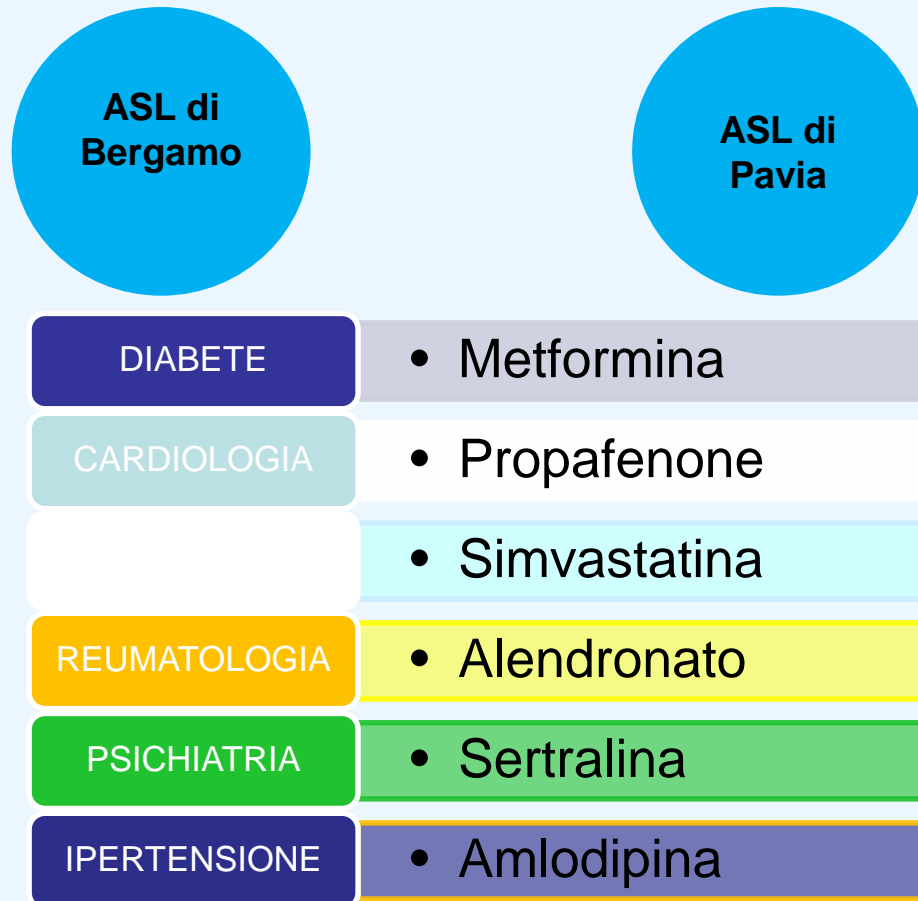
Sostituzione orizzontale e aderenza:

**Un'analisi sui Database Amministrativi di 2 ASL
Lombarde**

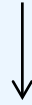
(Dati preliminari)

Indagine retrospettiva sui database amministrativi di 2 ASL della regione Lombardia

Database amministrativi (Flusso della farmaceutica territoriale; Database anagrafica assistiti; Schede di mortalità)



Lo studio dimostra, che **ADERENZA/PERSISTENZA** alla terapia e **SOSTITUZIONE ORIZZONTALE** tra farmaci generici sono **inversamente proporzionali**



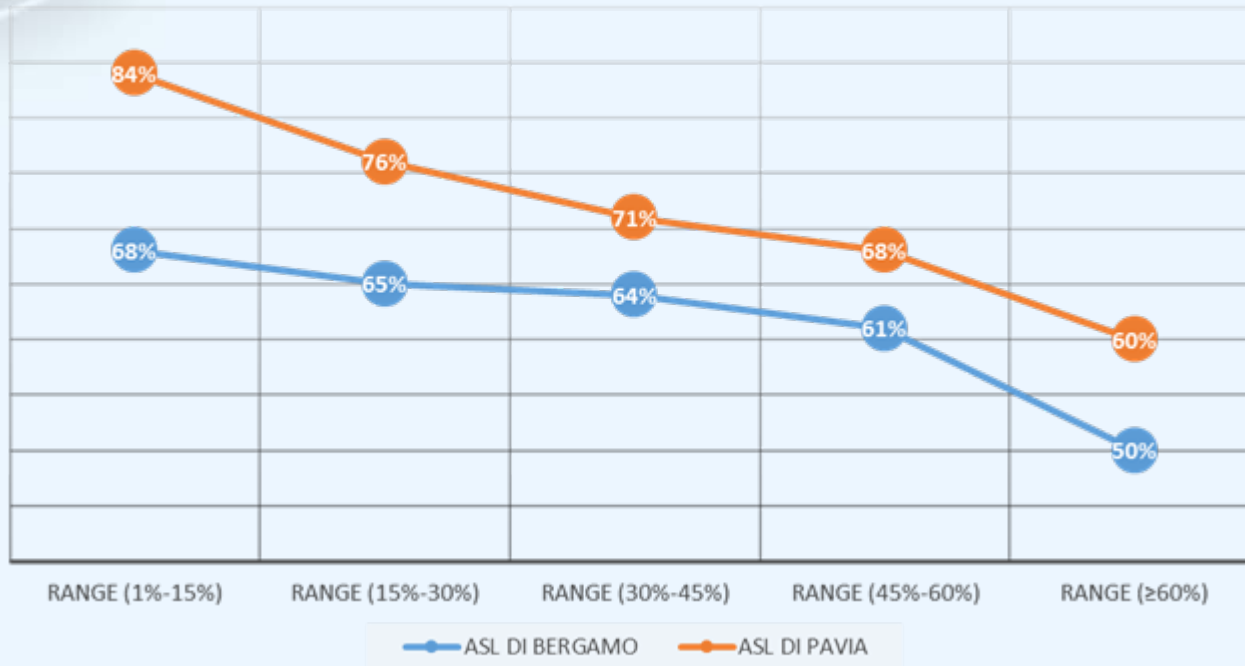
All' aumentare della sostituzione orizzontale diminuiscono aderenza e persistenza alla terapia

SOSTITUZIONE
ORIZZONTALE

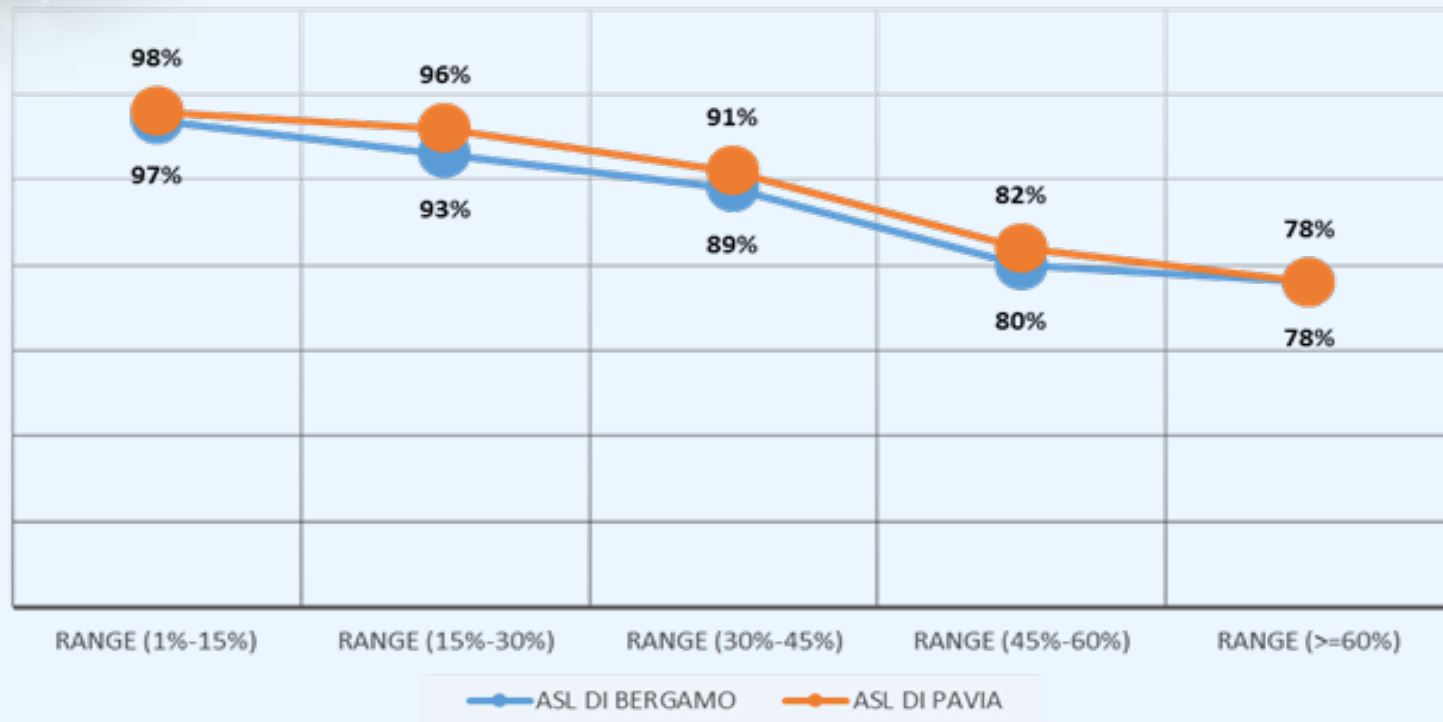


ADERENZA

DIABETE



PSICHIATRIA



NON SOSTITUIBILE

- E' il medico responsabile, anche legalmente delle cure e degli esiti.
- Importante, quindi ,ridurre i fattori che possono influire sulla aderenza alle cure e anche quei fattori biologici che possono interferire con il buon esito clinico raggiunto.
- Si consiglia di mantenere sempre lo stesso “brand di Generico “ con il quale si è iniziata la cura e raggiunto gli esiti

NON SOSTITUIBILE

- Lo specialista e non il farmacista è garante e contemporaneamente responsabile degli esiti della cura
- **La dizione non sostituibilità**, esercitata anche su una molecola a brevetto scaduto, rappresenta una garanzia per il paziente e il medico, sia sulla continuità sia su efficacia terapeutica.

Conclusioni

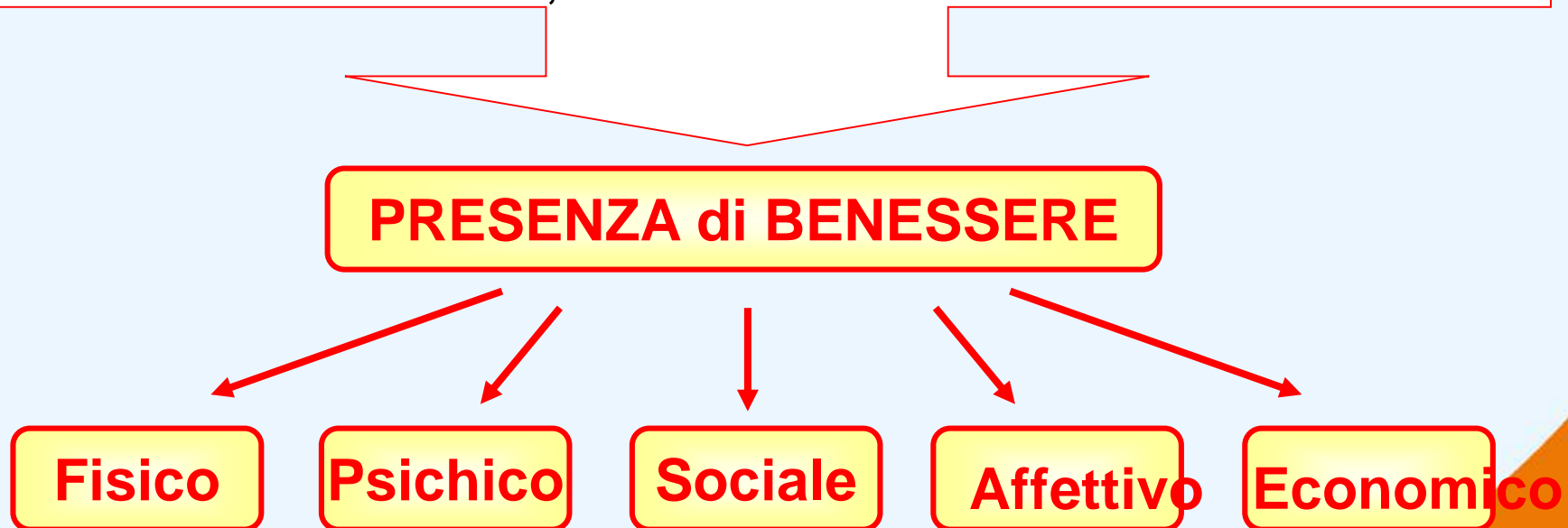
In conclusione abbiamo osservato come le malattie organiche, principalmente il diabete, possano interagire con la Depressione Maggiore essendone o la causa scatenante o concomitante o uno dei principali effetti.

The team (Orchestra or One man band?)



Più farmaci, Più salute, Più qualità alla vita

La riduzione degli effetti nocivi delle cause patogene e dei fattori di rischio (**Stress**), ha avuto un impatto tale che l'OMS definisce **SALUTE** non più e soltanto "l'assenza di malattia", ma “:



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**

