Antidepressivi ed omeostasi glicemica

Data 14 novembre 2008
Categoria metabolismo

In singoli case-report secondo i quali l'uso di antidepressivi è associato a disturbi dell'omeostasi del glucosio. L'associazione tra l'uso dell'antidepressivo e l'iperglicemia è stata più pronunciata per antidepressivi con alta affinità per il trasportatore della NA, per il recettore 5-HT2c e per il recettore H1.

L'uso di farmaci psicotropi è stato correlato a disturbi dell'omeostasi del glucosio. Gli antipsicotici, in particolare, specialmente gli atipici quali la clozapina e l'olanzapina, possono provocare iperglicemia, diabete mellito di tipo 2 e altri disturbimetabolici.
Anche gli antidepressivi possono interferire con il metabolismo del glucosio, aumentando paradossalmente sia il rischio di iper che di ipoglicemia.
Tuttavia, sono scarse le prove relative all'associazione tra uso di antidepressivi e alterazione dell'omeostasi del glucosio, e quelle esistenti provengono principalmente da case-report e studi clinici di breve durata, con piccoli gruppi di pazienti selezionati con il diabete mellito quale comorbidità.
Al fine di contribuire all'evidence based sull'associazione tra uso di antidepressivi ed iper-e ipoglicemia, è stato condotto uno studio caso-controllo basato sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaci (ADR) presenti nella banca dati del programma internazionale di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO ADR database). Inoltre, si è voluto chiarire se le specifiche proprietà farmacologiche degli antidepressivi possano spiegare una potenziale influenza sull'omeostasi del glucosio.

Lo studio caso controllo è stato condotto utilizzando il database (Vigibase) del WHO Uppsala Monitoring Center (UMC OMS), in Svezia. L'OMS UMC riceve schede di segnalazione di sospette reazioni avverse relative a prodotti farmaceutici da 82 paesi di tutto il mondo, inviate attraverso i Centri nazionali di Farmacovigilanza. Queste segnalazioni sono eterogenee, per provenienza, documentazione e valutazione della causalità.
La coorte di base consisteva di tutte le segnalazioni di ADR relative ad antidepressivi, antipsicotici o benzodiazepine, tra il gennaio 1969 e il gennaio 2005.
I report sono stati inclusi solamente quando erano disponibili dati sul genere ed i pazienti erano di età =18 anni. Le reazioni iper-e ipoglicemiche sono state separate in due diverse popolazioni di studio.
I casi erano definiti in base alle ADR classificate come iper-o ipoglicemia. Tutte le altre reazioni sono state considerate come controlli.
Il principale fattore indagato è stato l'esposizione ai farmaci antidepressivi segnalati come farmaci sospetti, concomitanti o interagenti per la comparsa di una reazione avversa (ADR).
L'esposizione ai farmaci antidepressivi era stata ulteriormente suddivisa in quattro cluster basati sulle proprietà farmacologiche di legame di sei comuni trasportatori o siti recettoriali: il trasportatore del reuptake della 5-HT (serotonina), il trasportatore del reuptake della noradrenalina, il recettore M3, il recettore H1, i recettori a1 e i recettori 5-HT2c.

Quando due diversi antidepressivi erano riportati nella stesso report, non potevano essere classificati in uno dei quattro cluster, quindi è stata aggiunta la quinta categoria di classificazione "due antidepressivi".

Le benzodiazepine sono state scelte come gruppo di confronto negativo per l'ipo-iperglicemia, perché l'uso di benzodiazepine non è stato associato a questo effetto, mentre gli antipsicotici (che sono associati ad un più elevato rischio di iperglicemia, ma non ipoglicemia) sono stati scelti come il gruppo di confronto positivo per l'iperglicemia e come gruppo di confronto negativo per l'ipoglicemia.

Per aggiustare i dati in funzione dei potenziali fattori di confondimento sono state studiate le seguenti covariate, e cioè l'età, il genere, l'uso di farmaci antidiabetici, di farmaci cosomministrati che inducono iper-o ipoglicemia e anno di segnalazione, stabilite in data indice. La regressione logistica multivariata è stata utilizzata per valutare la forza della associazione che è stata espressa come odd ratio di segnalazione (ROR: Reporting Odds Ratios) con un intervallo di confidenza del 95% (95% CI).

Nel complesso, l'uso di antidepressivi, rispetto a quello di benzodiazepine, è stato associato ad iperglicemia e ipoglicemia . L'associazione con iperglicemia è stata più pronunciata per gli antidepressivi con affinità per il recettore 5-HT2c, per il recettore H1 dell'istamina e per il trasportatore della noradrenalina (NA). L'associazione con l'ipoglicemia è stata evidenziata soprattutto per gli antidepressivi con affinità per il trasportatore della serotonina.

Gli autori riconoscono diversi limiti dello studio, tra cui la mancata conoscenza delle patologie sottostanti, come il diabete, e la natura volontaria della segnalazione spontanea, per cui alcune reazioni sono state segnalate più di altre (ad esempio reazioni gravi o non incluse nella scheda tecnica).

In conclusione, i risultati di questo studio supportano gli esiti di singoli case-report secondo i quali l'uso di

antidepressivi è associato a disturbi dell'omeostasi del glucosio. L'associazione tra l'uso dell'antidepressivo e l'iperglicemia è stata più pronunciata per antidepressivi con alta affinità per il trasportatore della NA, per il recettore 5-HT2c e per il recettore H1.
L'associazione è stata meno forte, tuttavia, se paragonata alle segnalazioni di iperglicemia associate agli antipsicotici. L'associazione tra l'uso dell'antidepressivo e l'ipoglicemia, d'altro canto, è risultata maggiormente evidente per gli antidepressivi con un'alta affinità per il trasportatore della serotonina.
Per i pazienti diabetici è importante sapere che l'uso di antidepressivi può interferire con l'attento auto-monitoraggio della glicemia e può precipitare o aggravare gli episodi di iper-o ipoglicemia.
Sarebbe necessario uno studio di follow-up per confermare le associazioni qui rilevate e di quantificare il rischio di alterazioni dell'omeostasi del glucosio correlato all'utilizzo dei farmaci antidepressivi.

Dottoressa Paola D'Incau

Riferimento bibliografico

Derijks HJ et al. Egberts. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 531–8.

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