



CONVEGNO SID-AMD TOSCANA

L'IMPATTO e i RISCHI delle COMPLICANZE del DIABETE:

dalle **COMPLICANZE TRADIZIONALI**
alle **COMPLICANZE EMERGENTI**

PISA
10 GIUGNO 2023
Hotel Galilei



Diabete e disordini dell'affettività: dalla depressione ai disturbi del sonno

Dr. Elisabetta Salutini
SOS Diabetologia - Ospedale San
Jacopo Pistoia

Dichiaro di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Eli-Lilly
- Boehringer Ingelheim
- AstraZeneca
- Novo Nordisk
- MSD
- Abbott

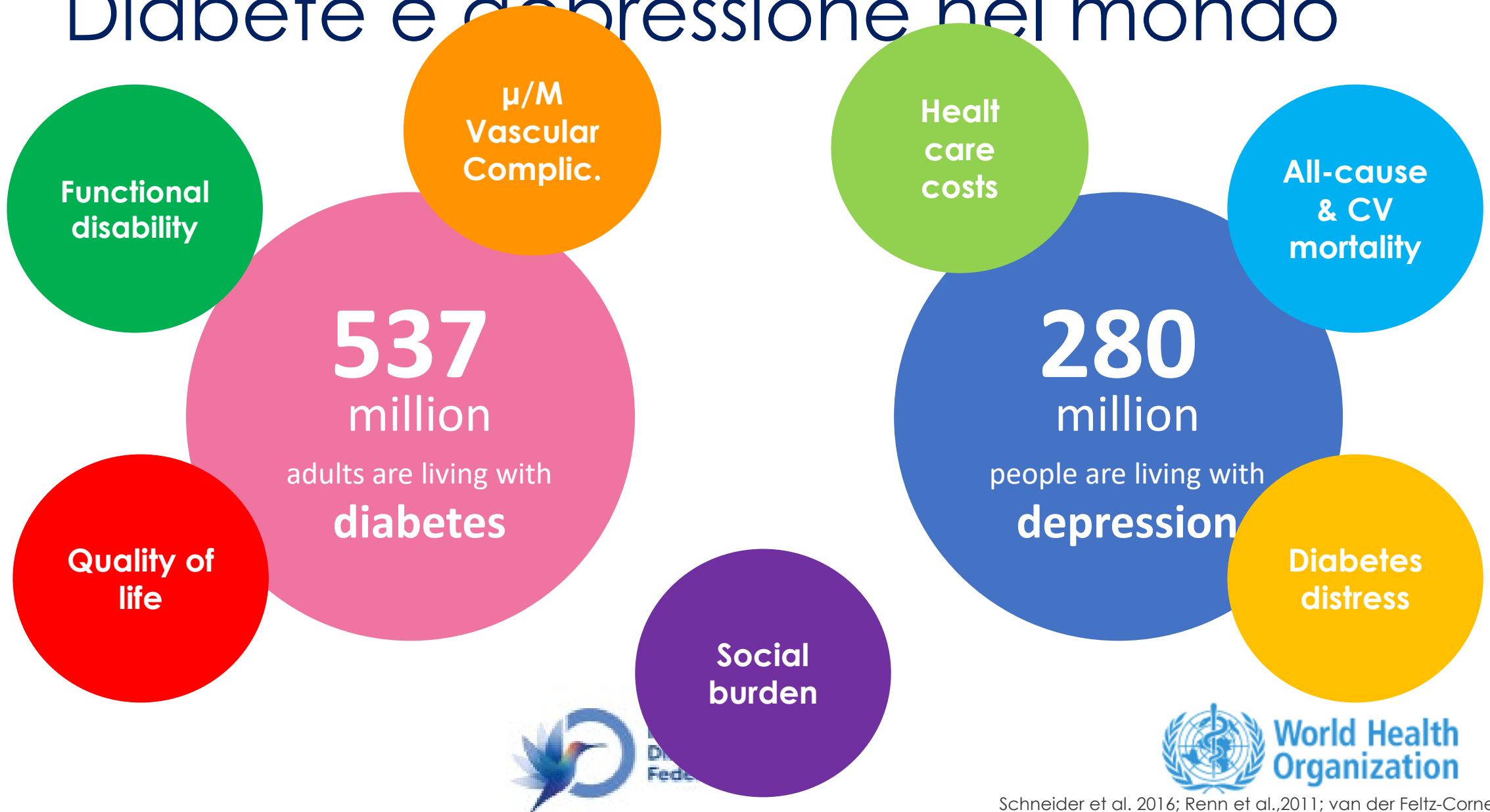
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Agenda

- Depressione
- Ansia
- Disturbi del sonno

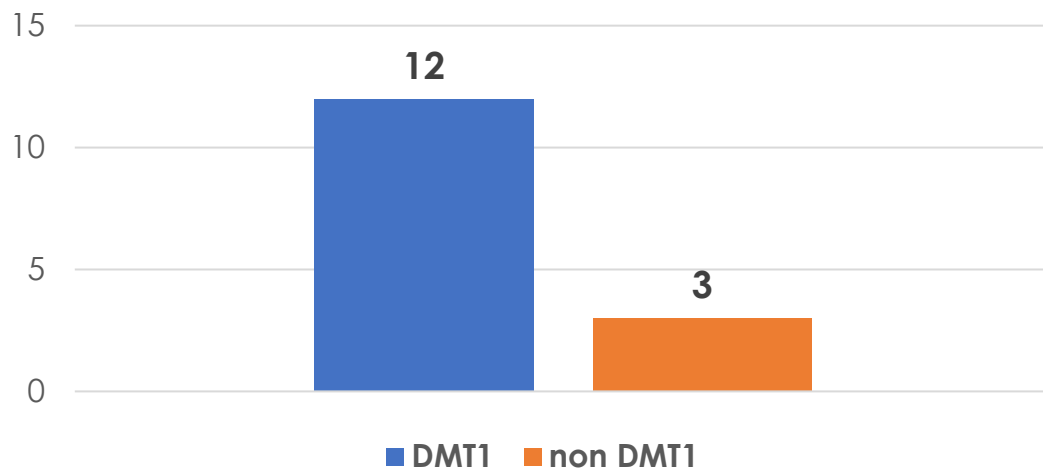


Diabete e depressione nel mondo



Prevalenza di depressione tra i pazienti affetti da DMT1 rispetto alla popolazione non diabetica

DMT1 vs controlli non DMT1

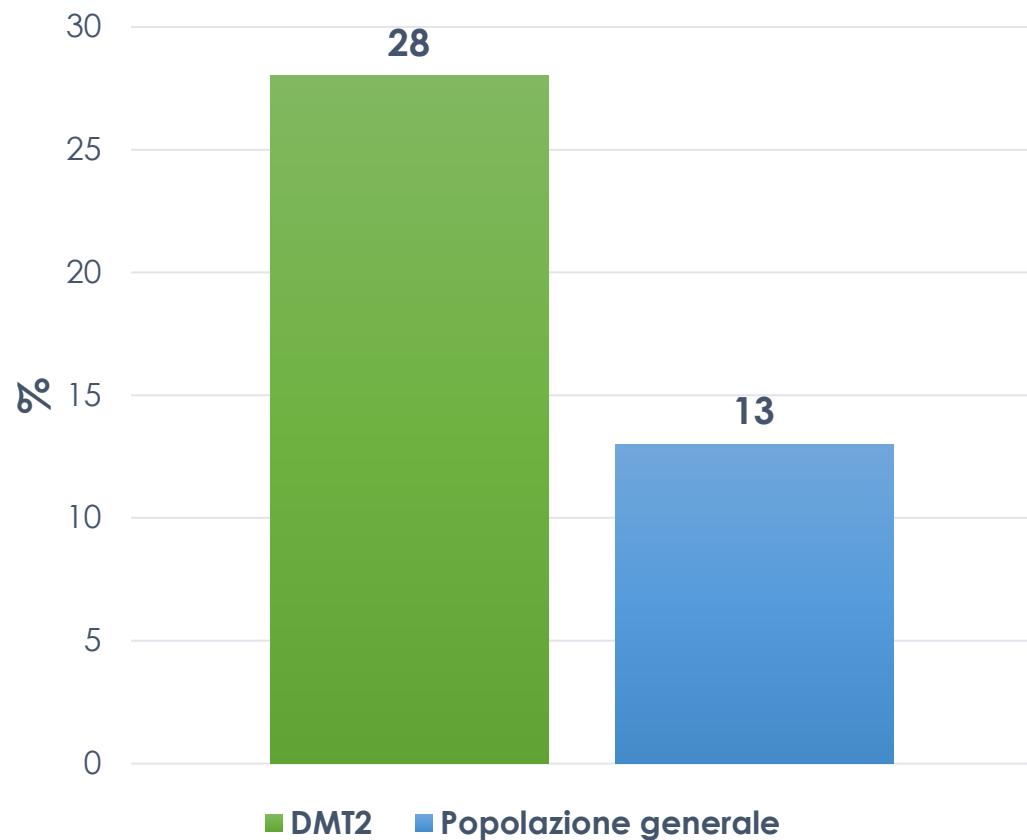


Caratteristiche più frequenti in pazienti con DMT1 e depressione:

- Sesso femminile
- Basso stato socioeconomico/ basso livello di istruzione
- ↑ HbA1c, DKA, Hypo
- Maggior numero di complicanze croniche del DM

La prevalenza di depressione tra i pazienti affetti da DMT2 è superiore a quella della popolazione generale

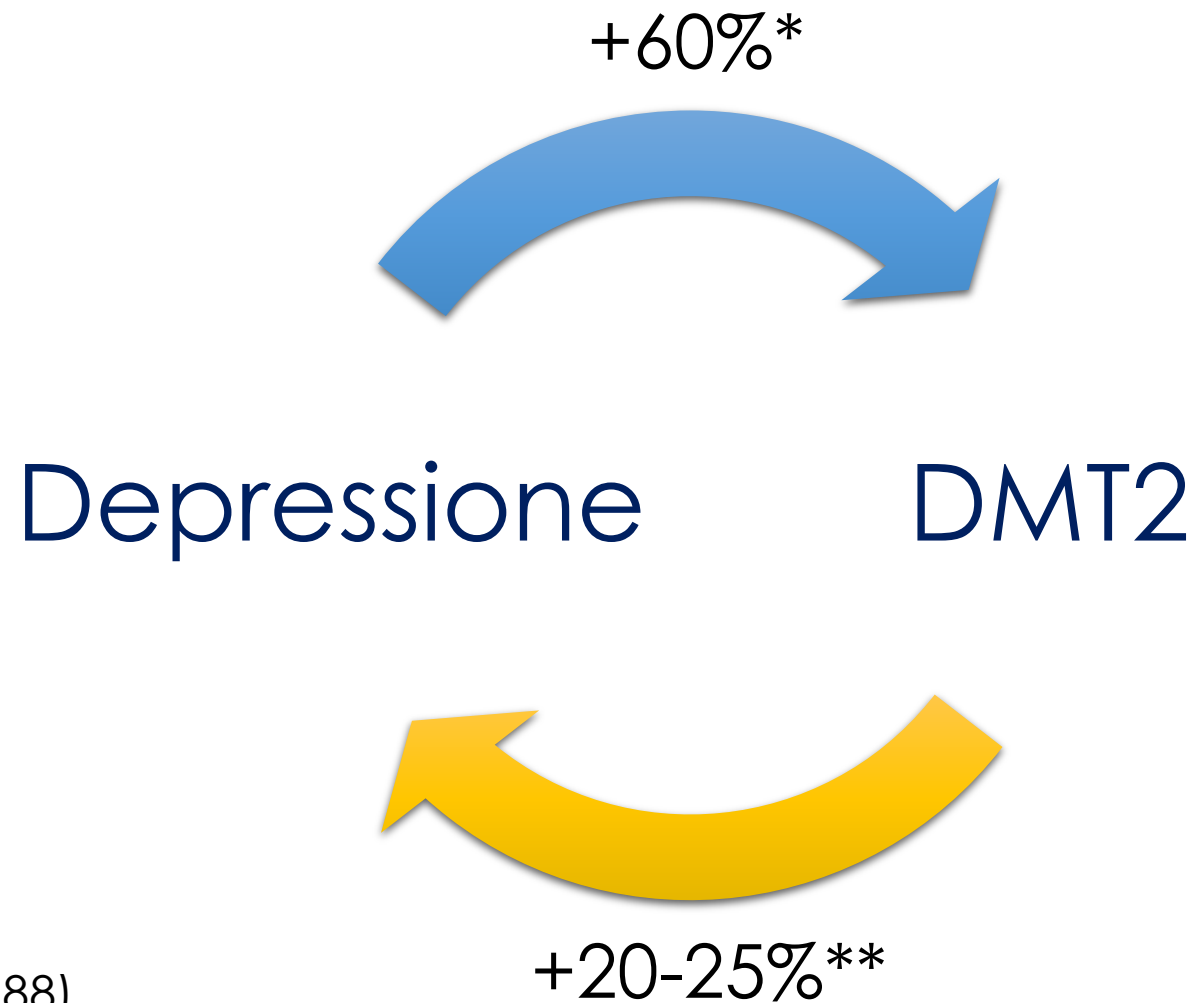
DMT2 vs popolazione generale^{1,2}



Il rischio di depressione è maggiore in pazienti DMT2 con^{2,3,4}:

- Età più giovane e/o più avanzata
- Sesso femminile
- Basso livello socio-economico
- HbA1c più alta
- Terapia insulinica

Relazione bidirezionale tra DMT2 e disturbi depressivi maggiori



* RR= 1.60 (95%CI: 1.37-1.88)

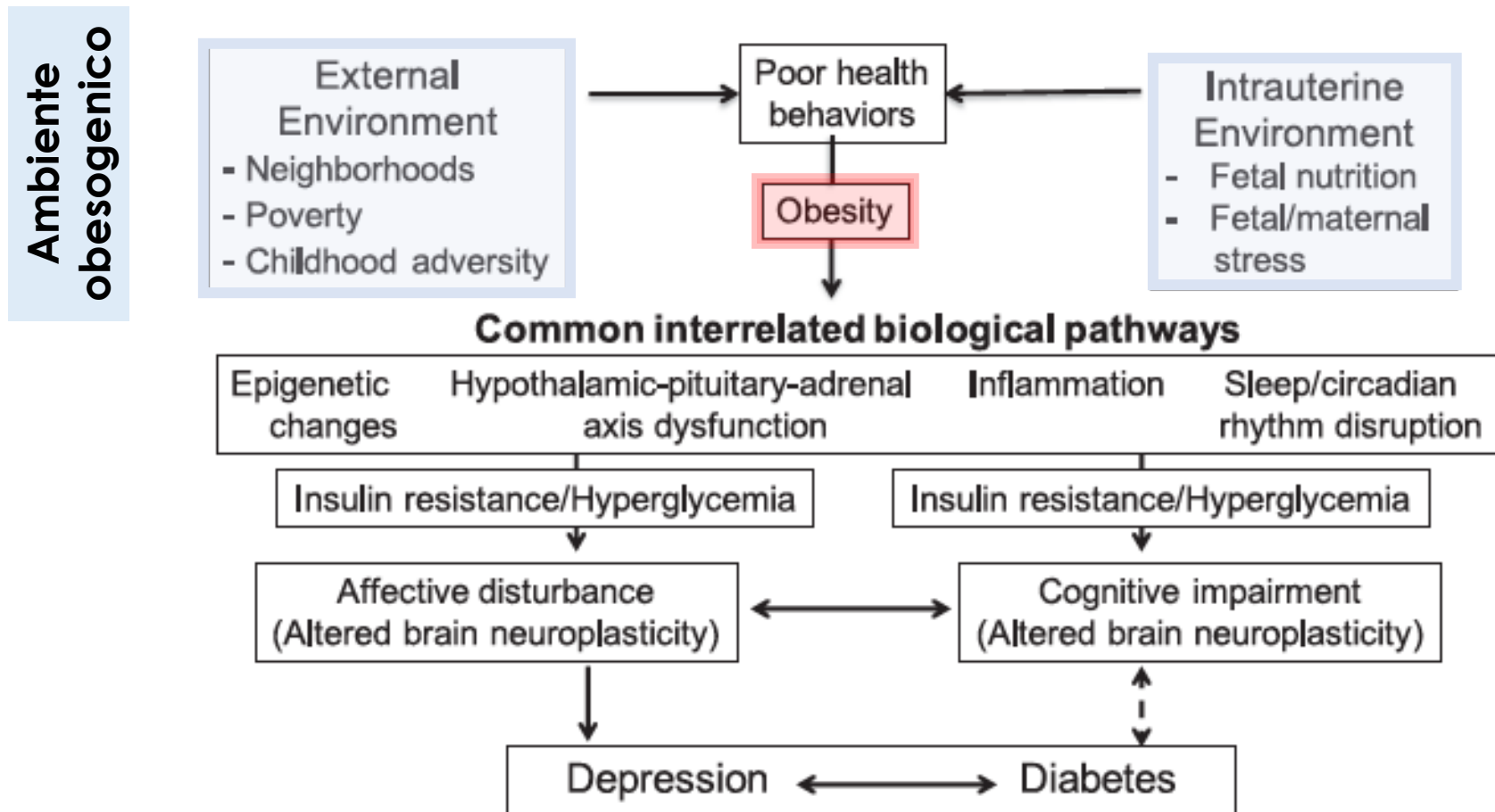
** RR= 1.25 (95%CI: 1.09-1.40)

Associazione tra depressione ed diabete mellito: fattori comportamentali e farmacologici



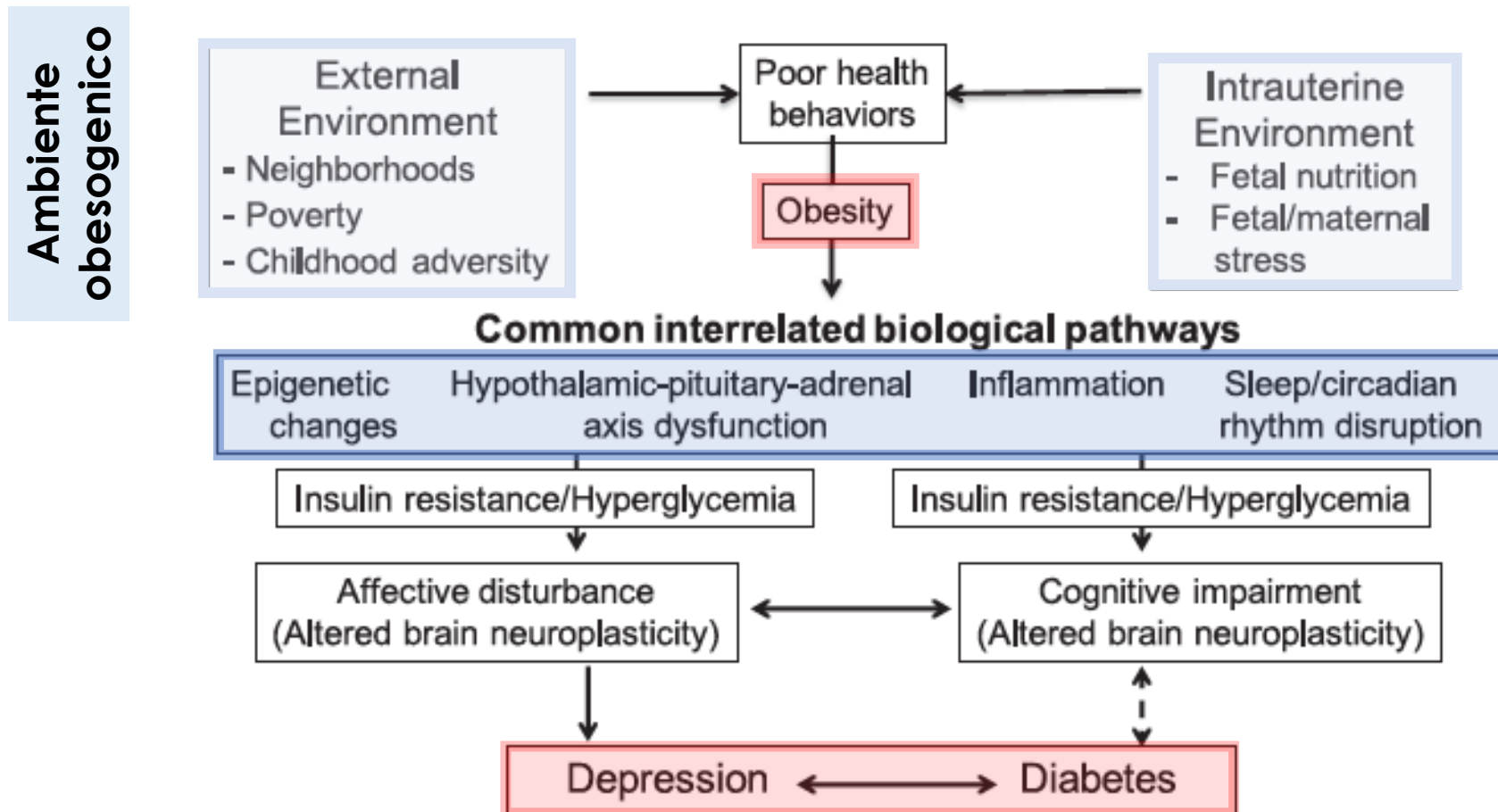
Meccanismi patogenetici condivisi tra depressione e diabete

International Conference on Depression and Diabetes

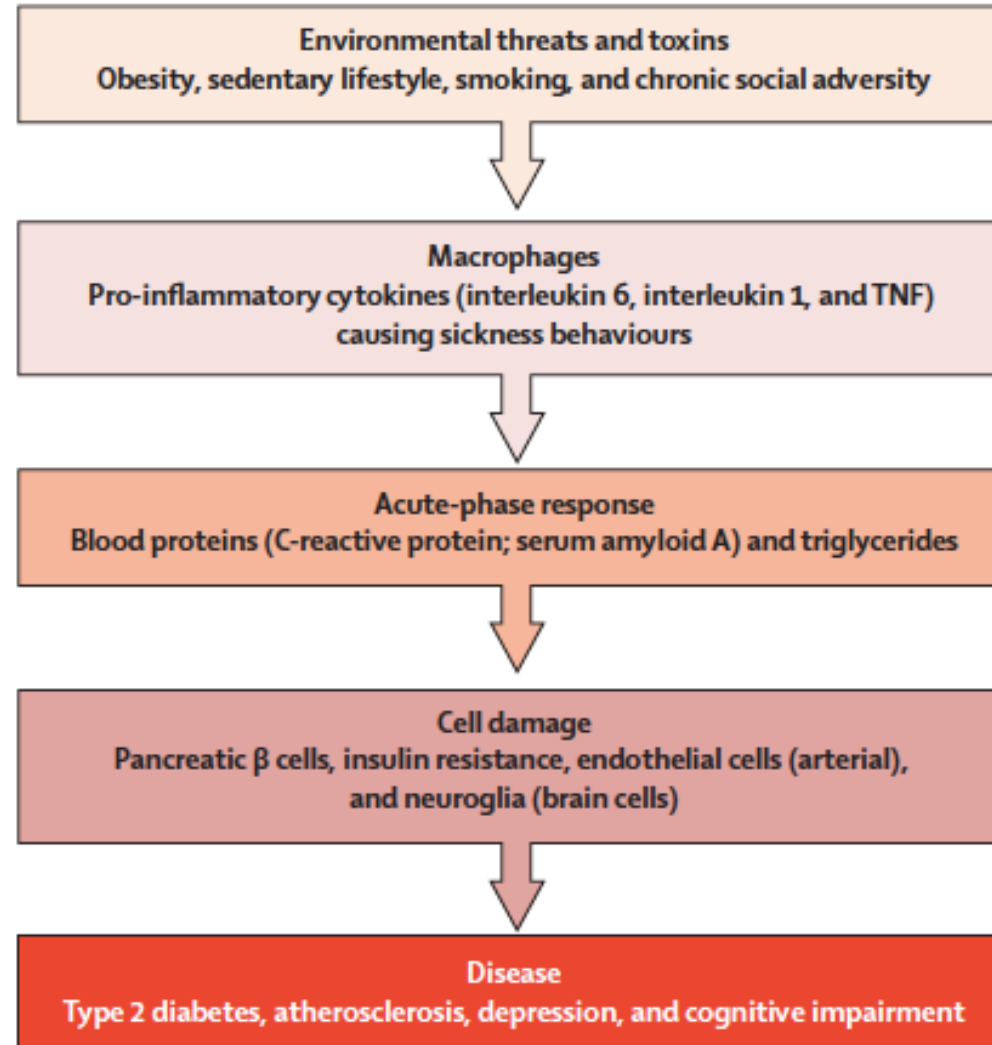


Meccanismi patogenetici condivisi tra depressione e diabete

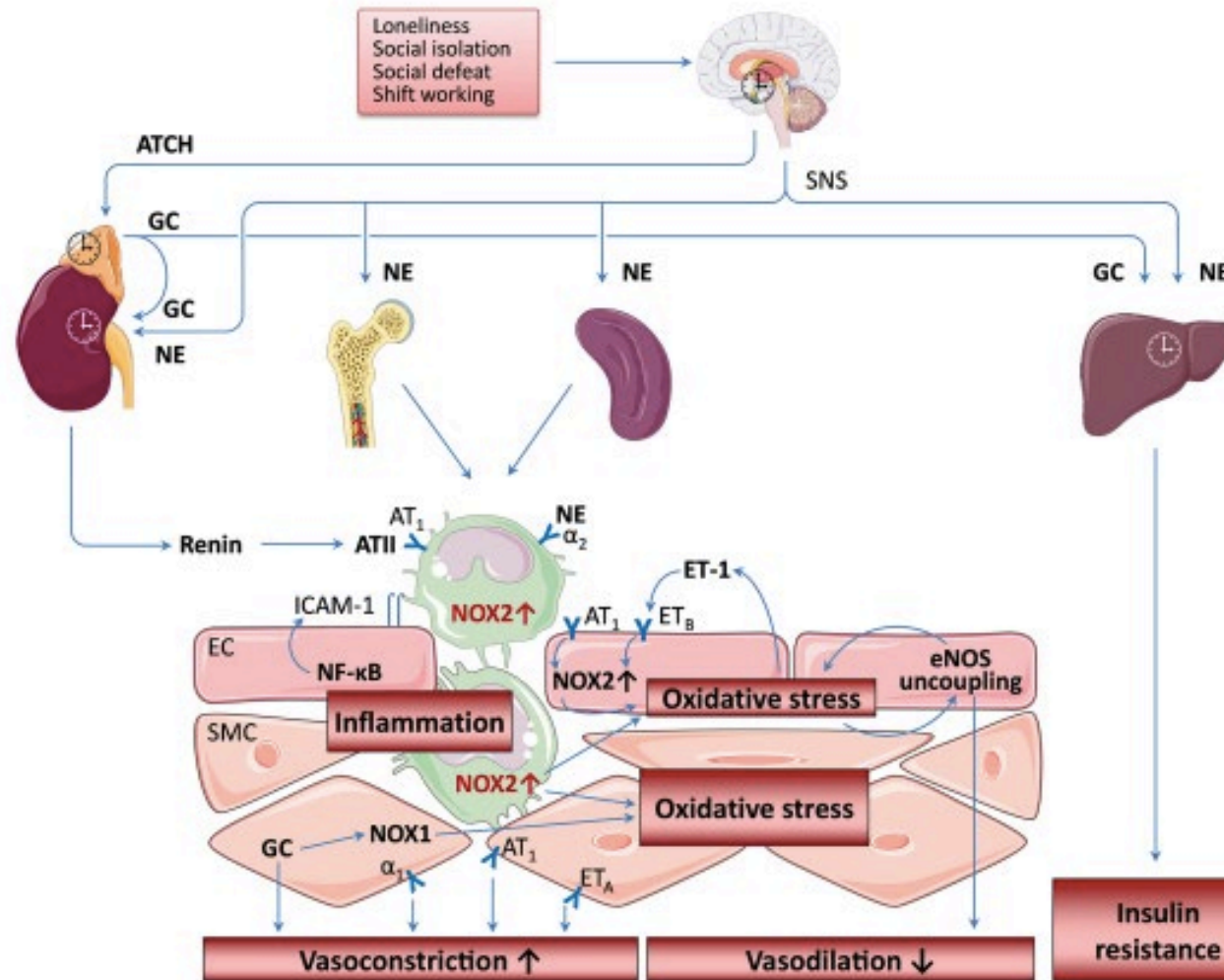
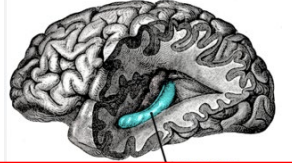
International Conference on Depression and Diabetes



Effetti dell'immunitaria innata e risposta infiammatoria di fase acuta



Lo stress mentale attiva il sistema ipotalamo-ipofisi-surrene e il SNS con alterazione del ritmo circadiano, effetti proinfiammatori e insulino-resistenza

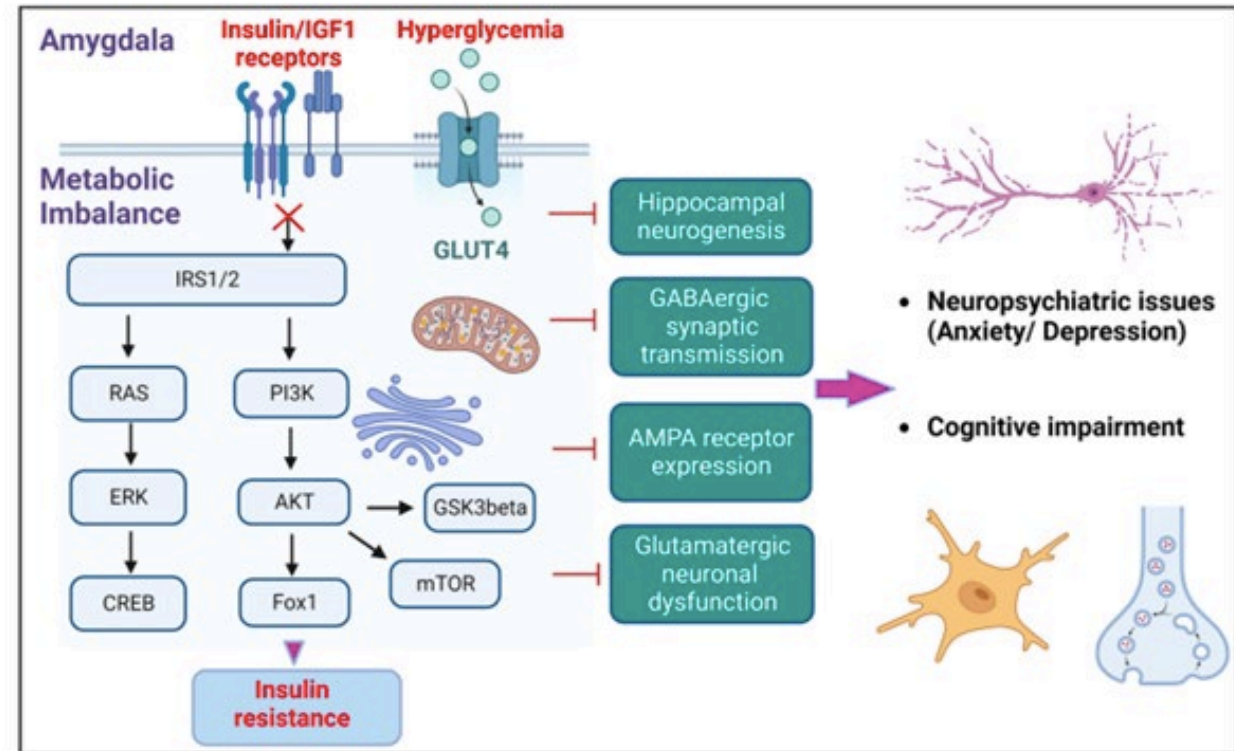
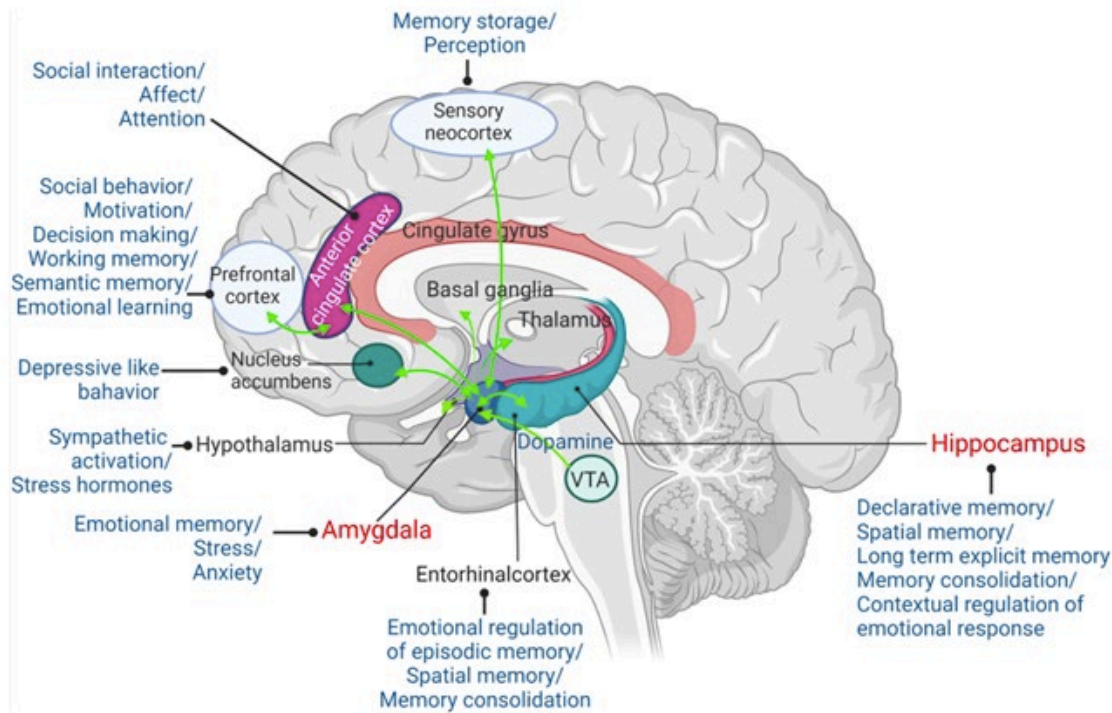


- Elevated cortisol levels hinders neurogenesis in the hippocampus (a region implicated in both depression and type 2 diabetes);
- **Hippocampal atrophy** is associated with diabetes and depression

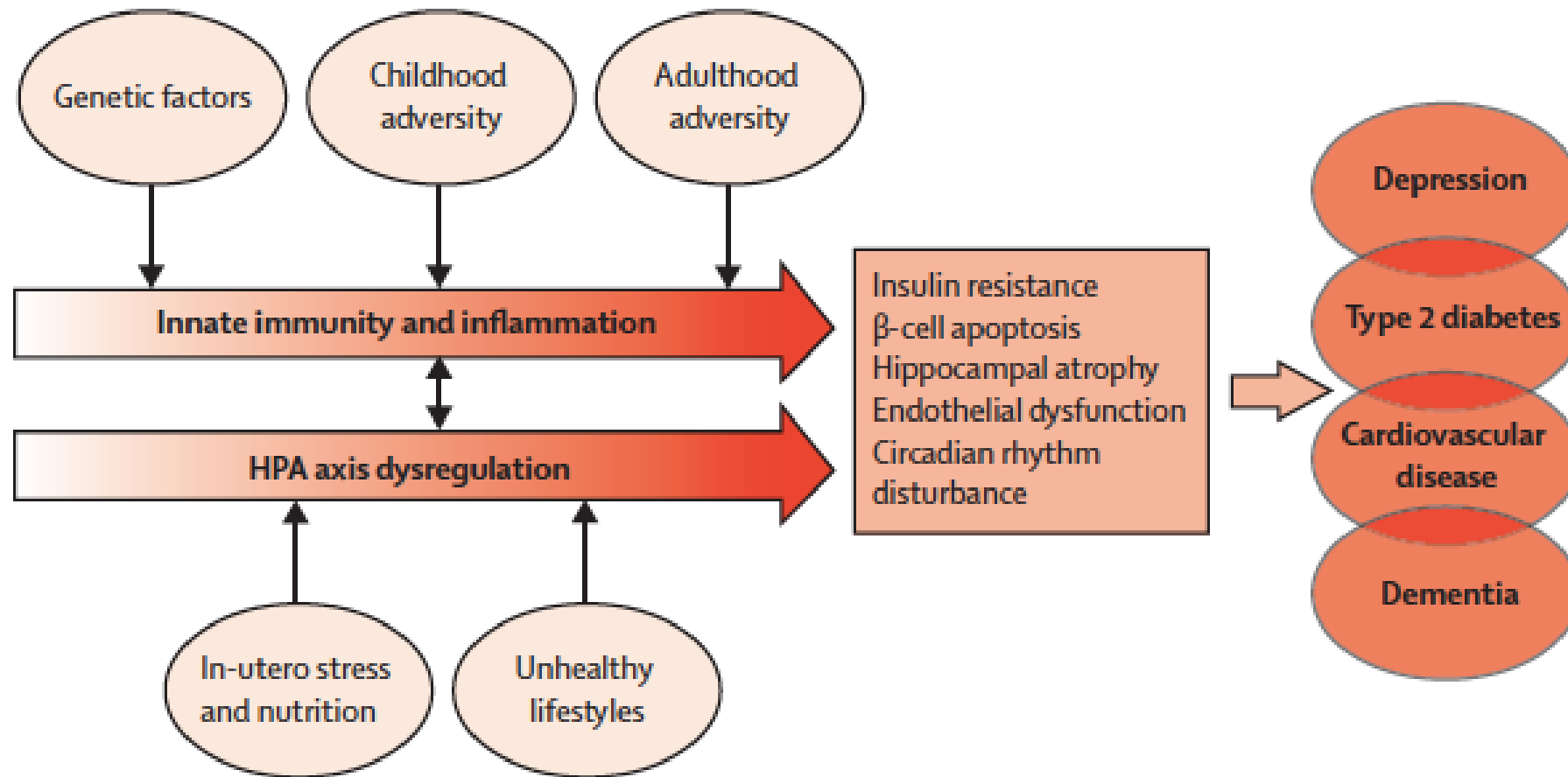
Elevated cortisol levels are believed to disrupt the signaling that occurs when insulin binds to its receptor, leading to insulin resistance

→ **DMT2**

L'insulino-resistenza periferica conduce ad insulino-resistenza cerebrale alterando vie neurotrasmettitoriali alla base di ansia e depressione

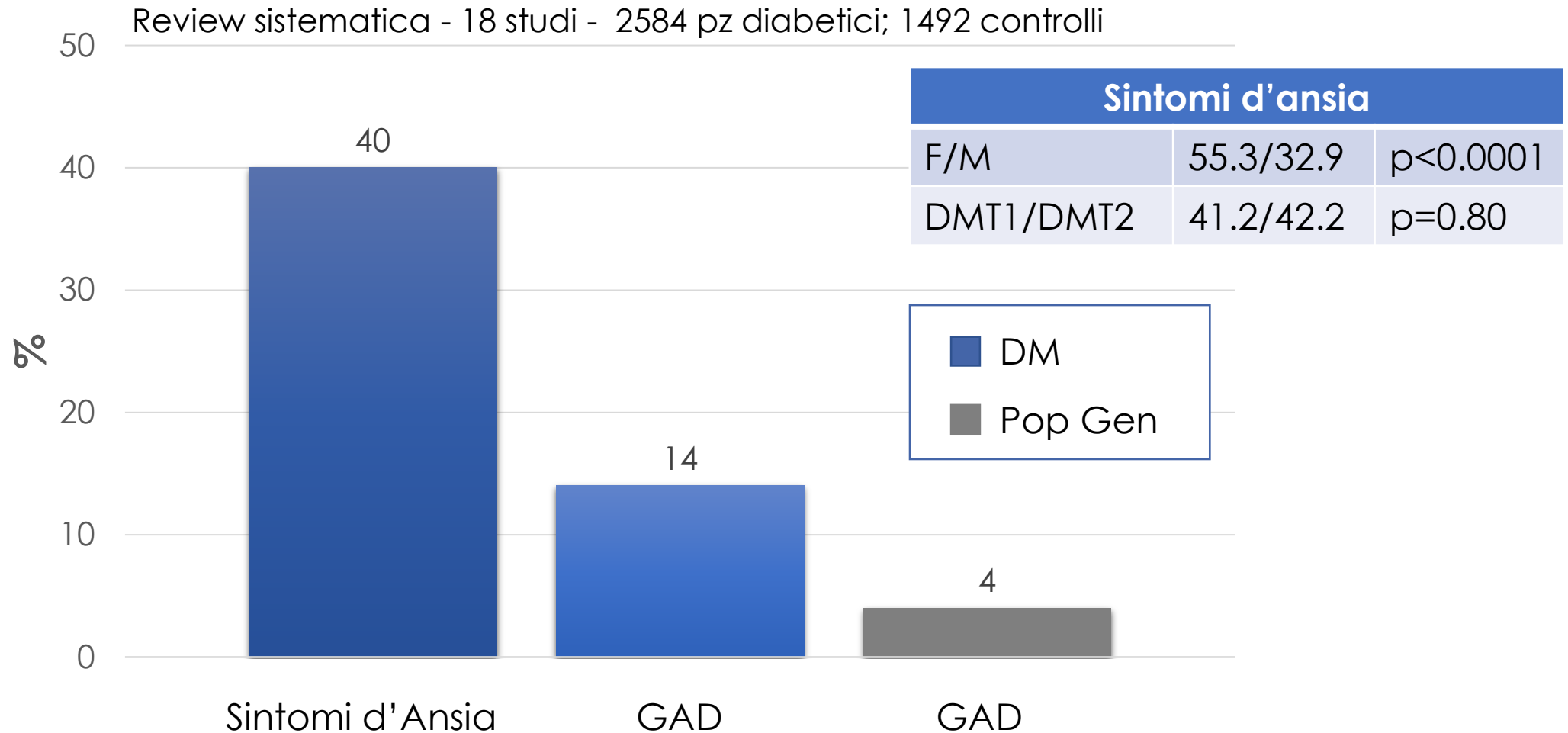


Meccanismi biologici condivisi che contribuiscono alla patogenesi di depressione e DMT2 nel corso della vita



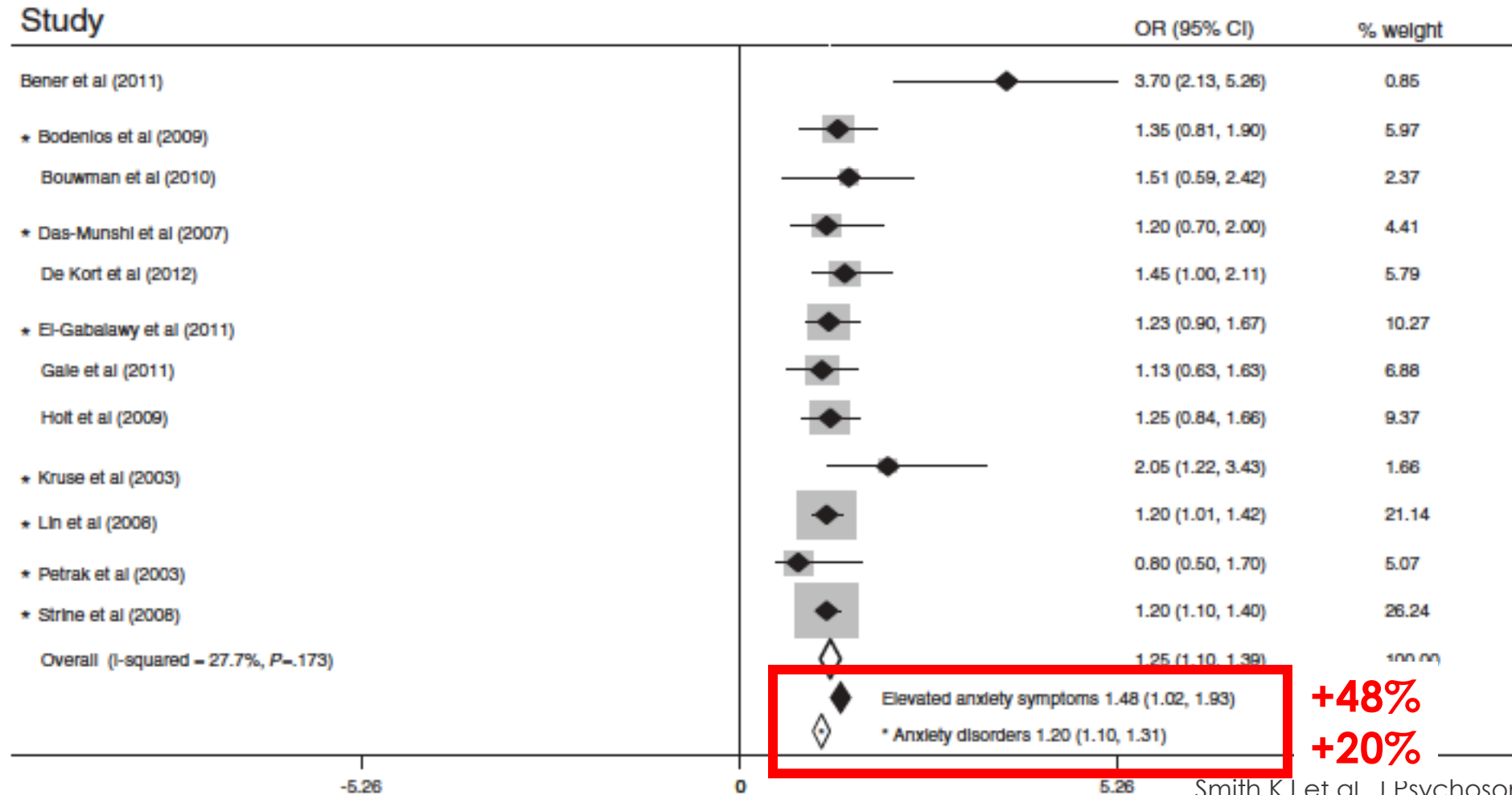


Prevalenza dei disturbi di ansia in adulti diabetici



Aumentato rischio di sintomi e disturbi di ansia in adulti diabetici

Metanalisi - 12 studi crossi sectional – 12626 pazienti diabetici



Relazione bidirezionale tra diabete e disturbi d'ansia

Review Sistemática - 68 studi - 2.128.029 partecipanti

+41%*

DM

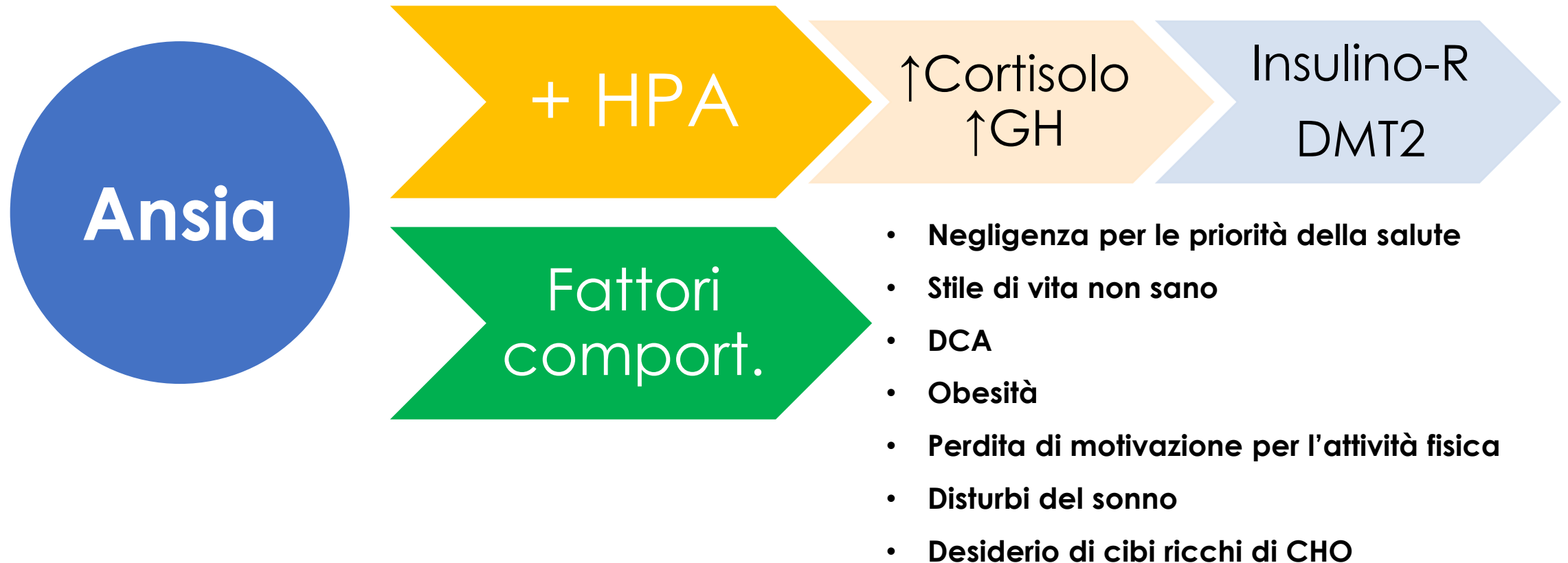
Disturbi
d'ansia

+19%**

* ES= 1.41; 95%CI: 1.19-1.62

** ES= 1.19; 95%CI: 1.13-1.26

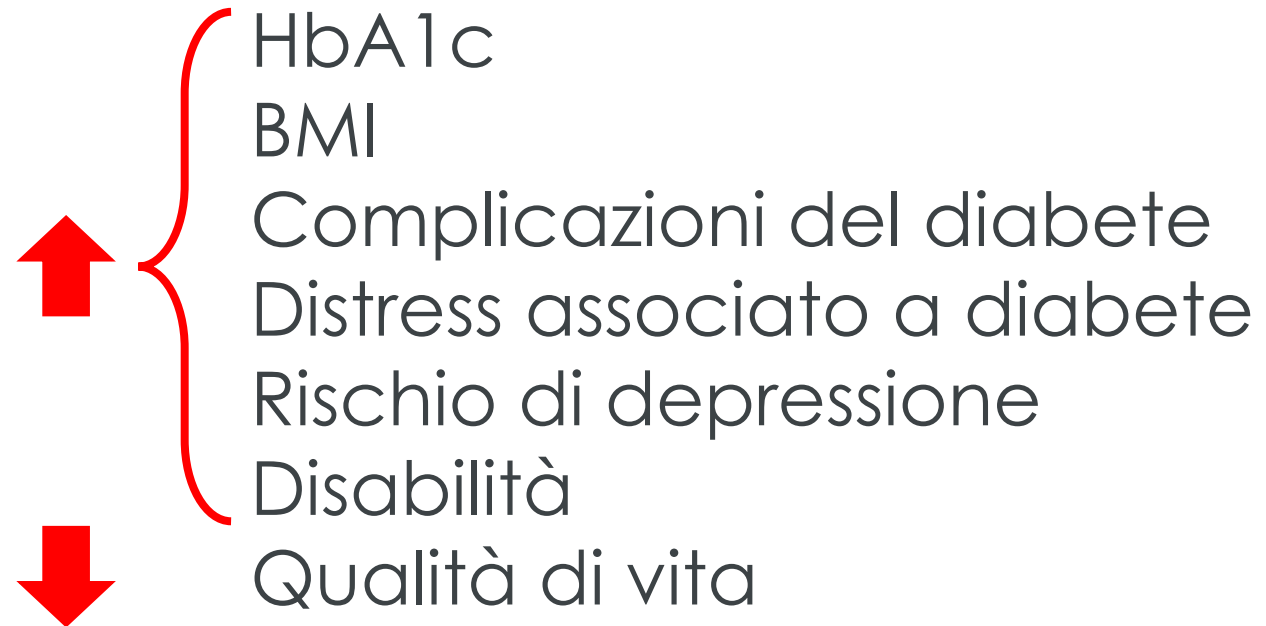
Ansia cronica ed alterazioni dell'assetto metabolico



Effetti dei disturbi d'ansia sugli outcome del diabete



- **Compromissione del funzionamento del soggetto**
- **Evoluzione più severa di comorbidità psichiatriche e somatiche**



Fattori che aumentano il rischio di ansia nel soggetto diabetico



Iperglicemia

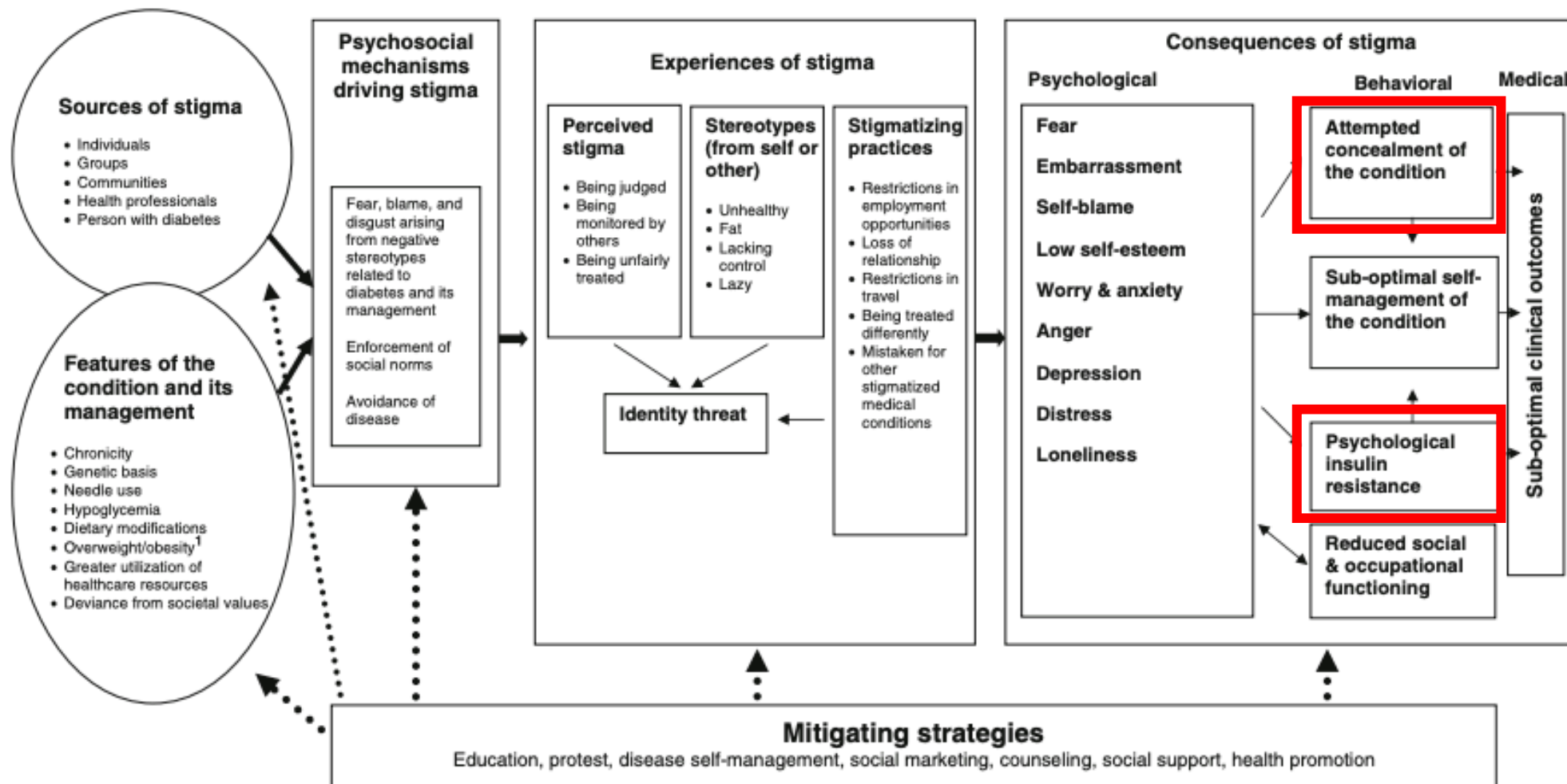
- Consapevolezza di malattia (cronica)
- Consapevolezza/ Preoccupazione per sintomi e rischio di complicanze
- Paura dell'ipoglicemia
- Agorafobia



**Disturbo
d'ansia**



Stigma sociale associato al diabete



¹ Type 2 diabetes only

Il trattamento dei disturbi ansioso-depressivi migliora il compenso glicemico?

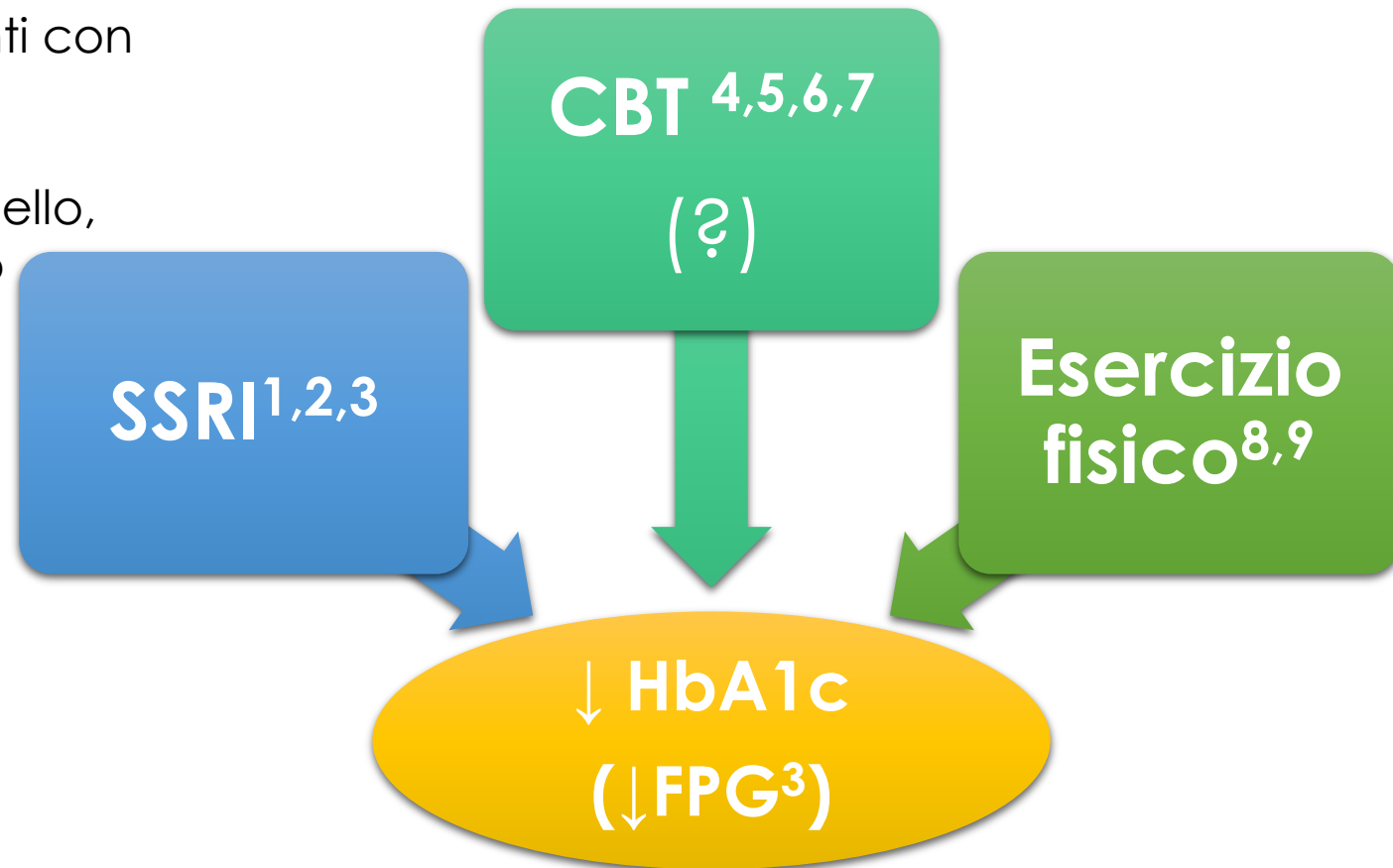
Oppure

Il trattamento del diabete migliora i sintomi ansioso-depressivi?



Il trattamento della depressione migliora il compenso glicemico?

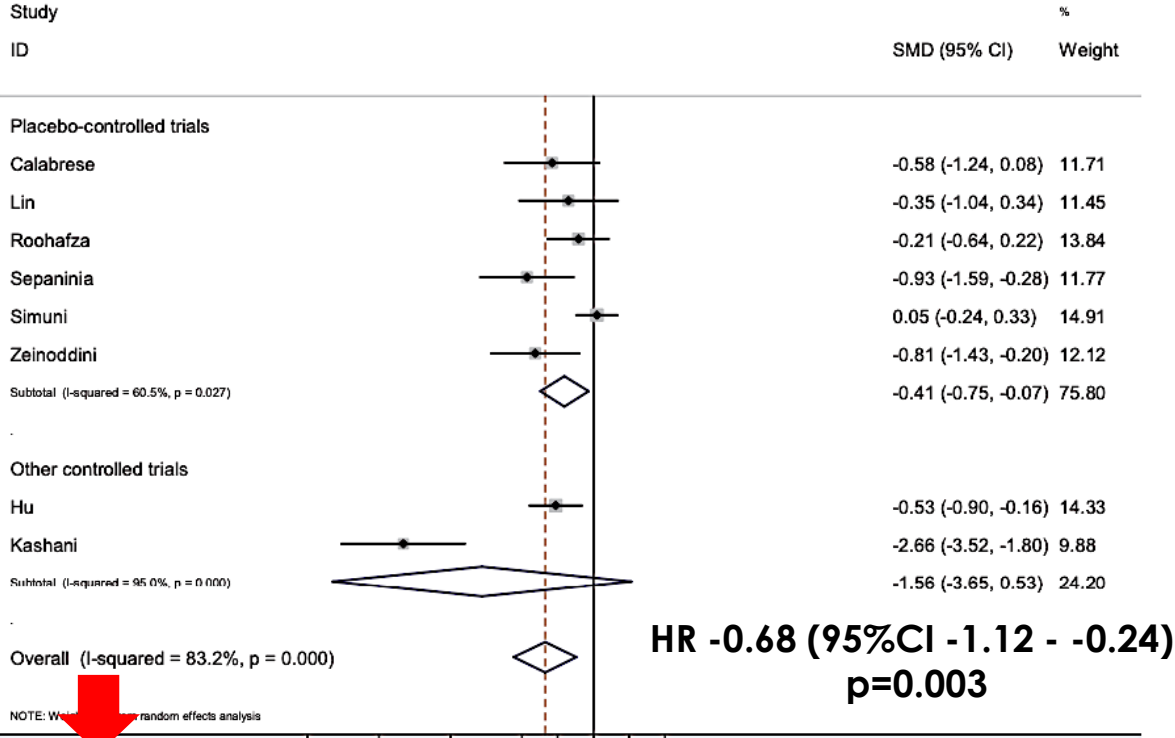
- ✓ Cure primarie, pazienti con compenso glicemico modesto/scarso
- ✗ Setting di secondo livello, pazienti con compenso glicemico scadente¹⁰



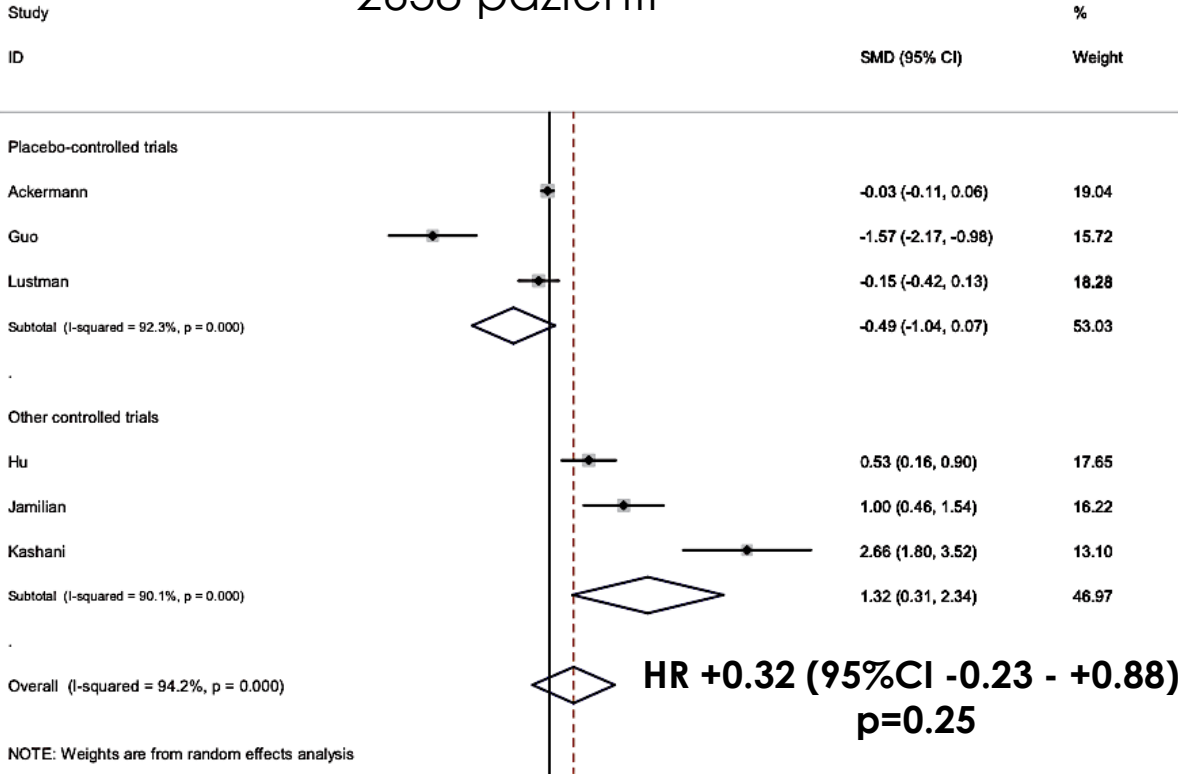
1. Lustman PJ. et al. Psychosom Med 1997;59:241–50; 2. Baumeister H et al. Diabet Med 2014;31(7):773-86; 3. Tharmaraja T et al. Psychosom Med 2019;81(7):570-583. 4. Lustman PJ. et al. Ann Intern Med 1998; 129(8):613-21; 5. Li y et al. Diabetes Res Clin Pract. 2022;189:109965; 6. Safren SA et al. Diabetes Care 2014; 37: 625–33; 7. Petrak F et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; (3) 472-85; 8. Rahimi M et al. Biological Research for Nursing 2022, 24(1)10–23; 9. Standard of diabetes Care 2023, Diabetes Care. 2022;45(11):2753-2786; 10. Petrak F et al. Diabetes Care 2015;38(5):767-75

Effetto del trattamento con pioglitazione o metformina sui sintomi depressivi

Metanalisi di 8 RCT - pio vs plcb/met
611 pazienti



Metanalisi di 6 RCT – met vs plcb/pio
2638 pazienti



- Associazione significativa tra **sexo femminile** è riduzione dei sintomi depressivi
- Effetto dovuto ad **azione anti-infiammatoria** (indipendente dall'azione insulino-sensibilizzante)

Uso di database di farmaco vigilanza per valutare potenziali azioni antidepressive dei farmaci antidiabetici

The potential antidepressant effect of antidiabetic agents: New insights from a pharmacovigilance study based on data from the reporting system databases FAERS and VigiBase

Vera Battini^{1†}, Robbert P. Van Manen^{2†}, Michele Gringeri¹, Giulia Mosini¹, Greta Guarnieri¹, Anna Bombelli¹, Marco Pozzi³, Maria Nobile³, Sonia Radice¹, Emilio Clementi^{1,3} and Carla Carnovale^{1*}

Studio retrospettivo
2 database; 2 coorti 121.368 e 85.267 pz depressi
con fallimento della tp antidpx

Background: Growing evidence supports a bidirectional association between diabetes and depression; promising but limited and conflicting data from human studies support the intriguing possibility that antidiabetic agents may be used to relieve effectively depressive symptoms in diabetic patients. We investigated the potential antidepressant effects of antidiabetic drugs in a high-scale population data from the two most important pharmacovigilance databases, i.e., the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and the VigiBase.

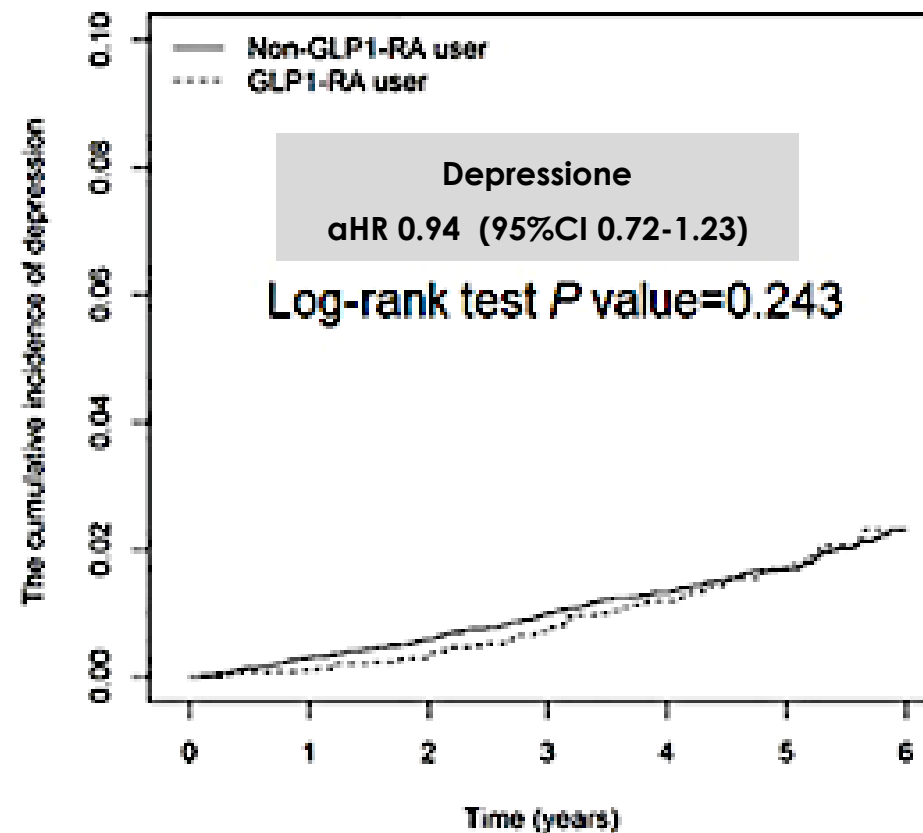
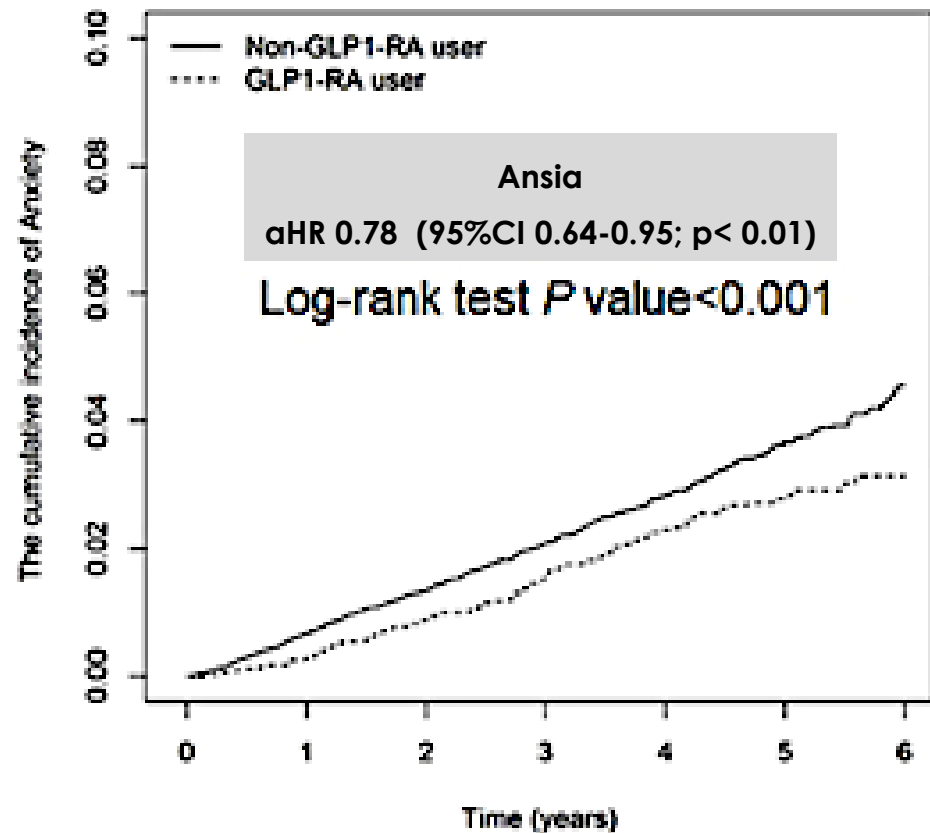
Material and methods: From the two primary cohorts of patients treated with antidepressants retrieved from FDA Adverse Event Reporting System and VigiBase we identified cases (depressed patients experiencing therapy failure) and *non-cases* (depressed patients experiencing any other adverse event). We then calculated the Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM), and Empirical Bayes Regression-Adjusted Mean (ERAM) for *cases versus non-cases* in relation with the concurrent exposure to at least one of the following antidiabetic agent: A10BA Biguanides; A10BB Sulfonylureas; A10BG Thiazolidinediones; A10BH DPP4-inhibitors; A10BJ GLP-1 analogues; A10BK SGLT2 inhibitors (i.e., those agents for which preliminary evidence from literature supports our pharmacological hypothesis).

Results: For GLP-1 analogues, all the disproportionality scores showed values <1, i.e., statistically significant, in both analyses [from the FAERS: ROR confidence interval of 0.546 (0.450–0.662); PRR (*p*-value) of 0.596 (0.000); EBGM (CI) of 0.488 (0.407–0.582); ERAM (CI) of 0.480 (0.398–0.569) and VigiBase: ROR (CI) of 0.717 (0.559–0.921); PRR (*p*-value) of 0.745 (0.033); EBGM (CI) of 0.586 (0.464–0.733); ERAM of (CI): 0.515 (0.403–0.639)]. Alongside GLP-1 analogues, DPP-4 Inhibitors and Sulfonylureas showed the greatest potential protective effect. With regard to specific antidiabetic agents, liraglutide and gliclazide were associated with a statistically significant decrease in all disproportionality scores, in both analyses.

Conclusion: The findings of this study provide encouraging results, albeit preliminary, supporting the need for further clinical research for investigating repurposing of antidiabetic drugs for neuropsychiatric disorders.

Ridotto di rischio di disturbi d'ansia in pazienti diabetici trattati con GLP1-RA

Studio osservazionale di coorte – Taiwan
42766 DM non GLP1-RA vs 10690 DM & GLP1-RA* – FU 6 y



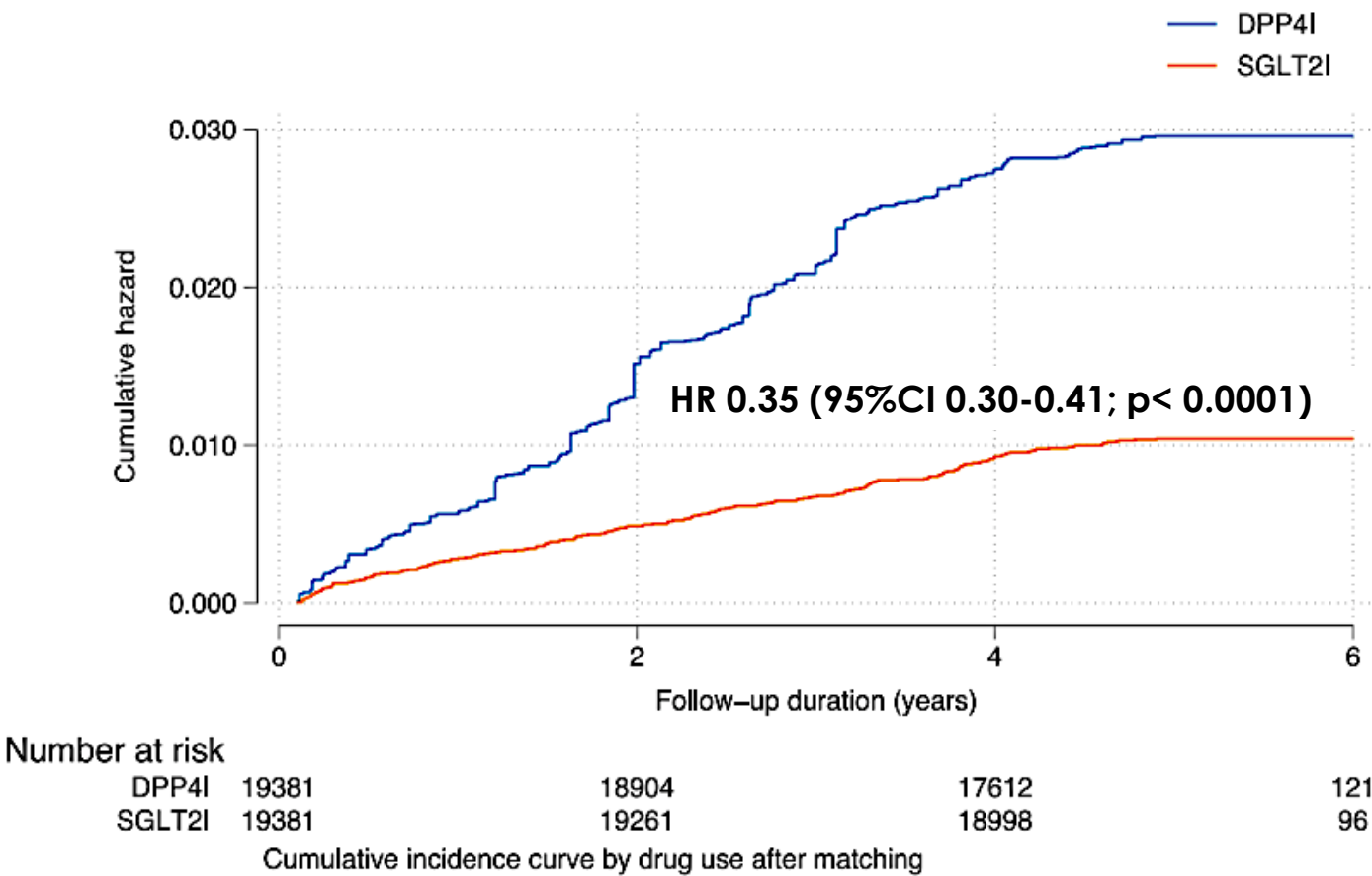
Nelle analisi per sottogruppi il rischio di ansia era significativamente minore nelle **donne** in trattamento con GLP1-RA e per periodi di trattamento **>180 giorni**

Dulaglutide:
aHR significativo per ansia e depressione

*Exenatide, liraglutide, dulaglutide

Rischio di depressione in pazienti in trattamento con SGLT2-i o DPP4-i

Studio retrospettivo di coorte - Hong Kong
 N. 19381 SGLT2-i vs 19381 DPP4-i (propensity score matching) – FU 5.5 y



Analisi multivariata di Cox per l'esordio di depressione nelle coorti appaiate

SGLT2-i vs DPP4-i	Rischio di depressione HR (95%CI); P
Aggiustamento per: • Caratt. demograf. • Comorbidità • Terapie concom. • HbA1c • FPG • Durata del diabete	0.33 (0.27-0.77); <0.0001

Rischio di depressione in pazienti con DMT2 in relazione alle classi di farmaci antidiabetici

Studio basato su 6 registri di popolazione danesi;
69.998 pazienti con DPX/tp anti DPX vs 69.998 controlli appaiati - FU 10 anni

Ever-use vs Never-use	HR	95%CI
Metformina	0.90	0.86-0.94
DPP4 inibitori	0.79	0.74-0.85
GLP1-RA	0.88	0.80-0.97
SGLT2-inibitori	0.55	0.44-0.70
Insulina	1.26	1.20-1.33
Sulfoniluree	1.04	0.99-1.08
Acarbosio	1.20	0.88-1.65
Pioglitazone	1.03	0.90-1.17

Conditional logistic regression
Never was defined as having a diagnosis of diabetes but never using the specific medication, **Ever** included patients who had a diagnosis of diabetes and minimum one prescription of the specific medication

Rischio di depressione in pazienti con DMT2 in relazione alle classi di farmaci antidiabetici

Studio basato su 6 registri di popolazione danesi;
69.998 pazienti con DPX/tp anti DPX vs 69.998 controlli appaiati - FU 10 anni

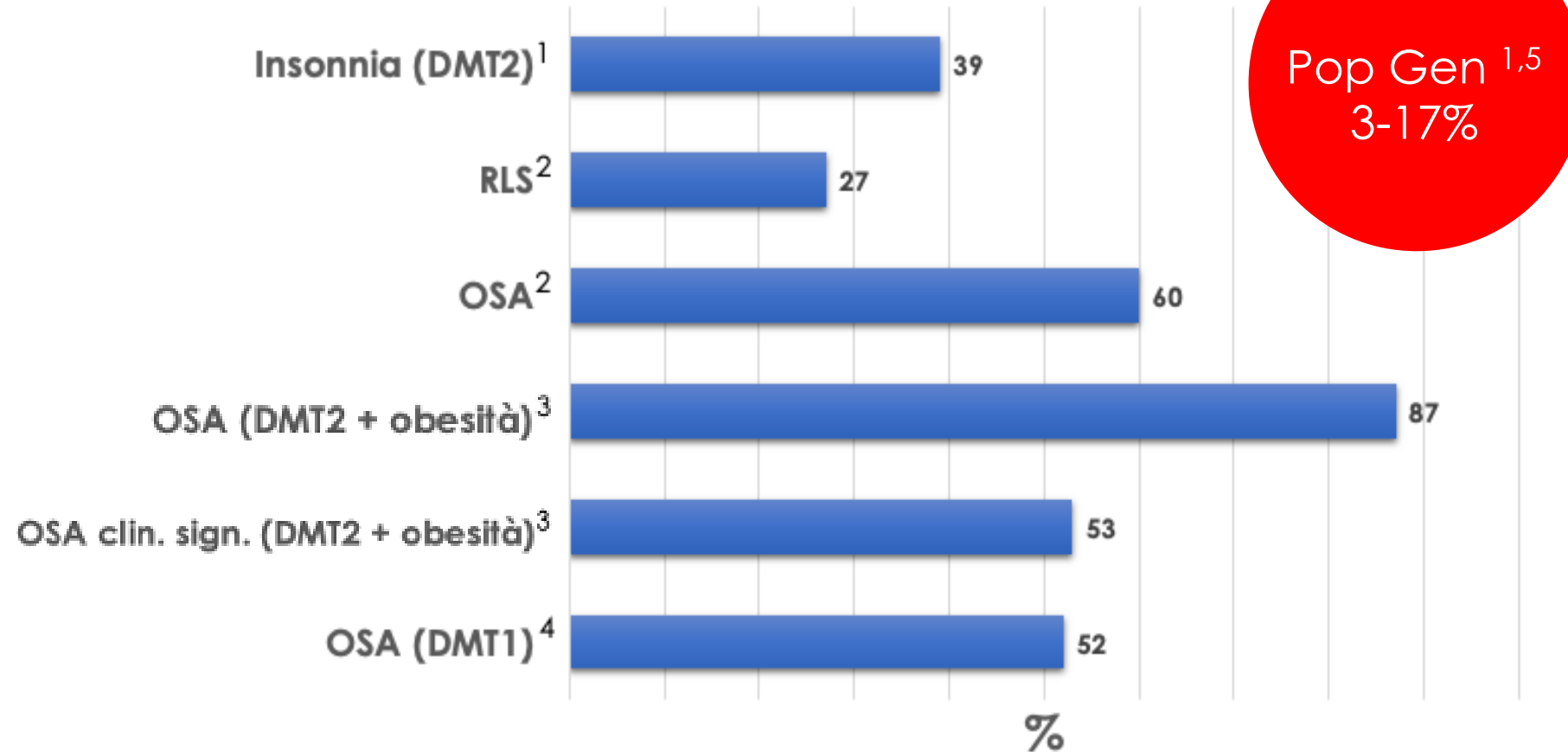
Ever-use vs Never-use	HR	95%CI	Conditional logistic regression		
Metformina	0.90	0.86-0.94	Never was defined as having a		
DPP4 inibitori	0.79	SGLT2-i	Casi N(%)	Controlli N (%)	HR (95%CI)
GLP1-RA	0.88				
SGLT2-inibitori	0.55	Never-Use	32,701 (47)	40,804 (58)	1 [rif]
Insulina	1.26	Ever-Use	228 (0)	136 (0)	0.55 (0.44-0.70)
Sulfoniluree	1.04	Pop non diabetica	37,069 (53)	29,058 (42)	0.72 (0.70-0.74)
Acarbosio	1.20				
Pioglitazone	1.03	N	69,998	69,998	-



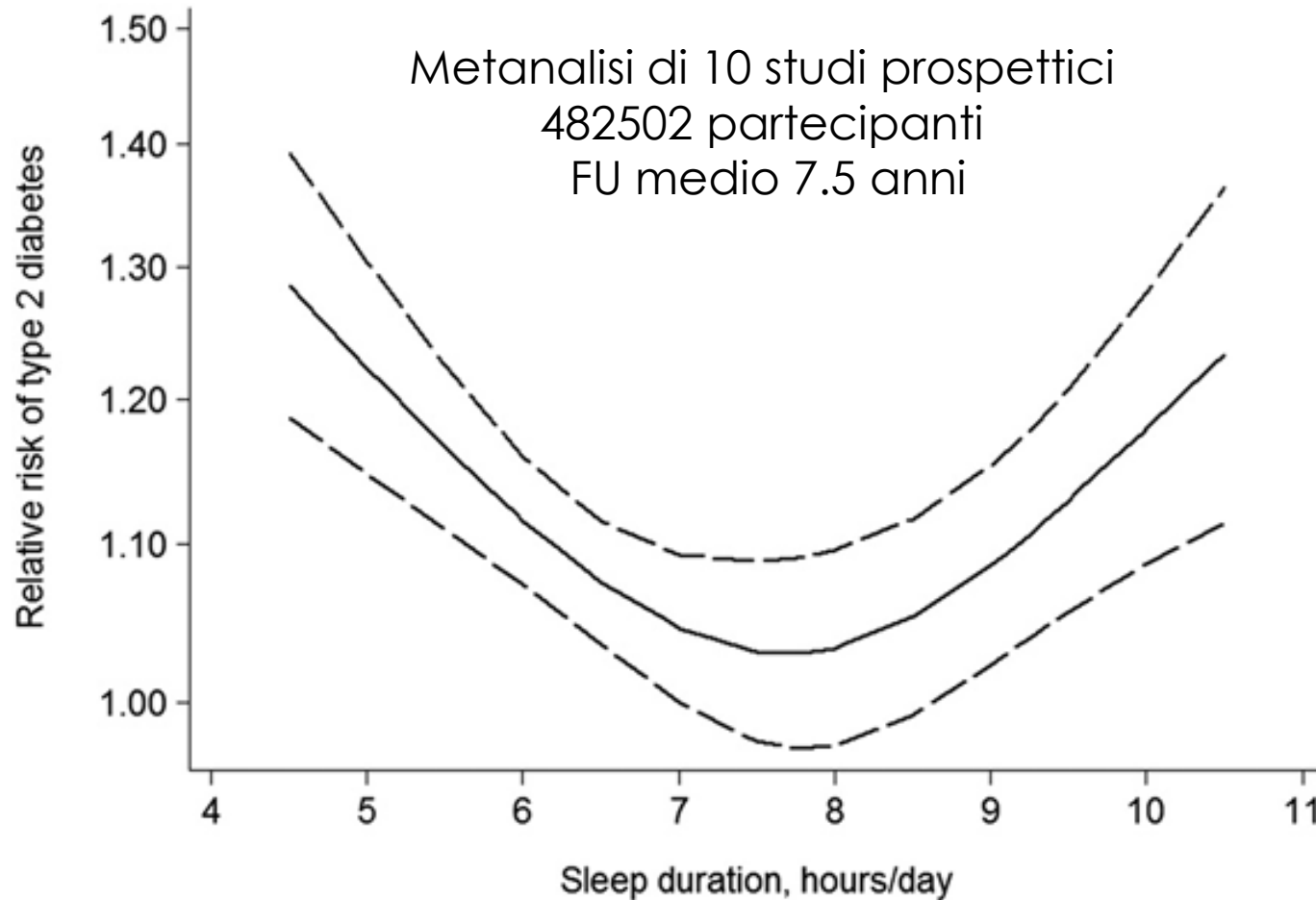
HO SOFFERTO D'INSOMNIA

STORIA DELLA DISCOACROPOLI D'ITALIA

Prevalenza dei disturbi del sonno nella popolazione diabetica

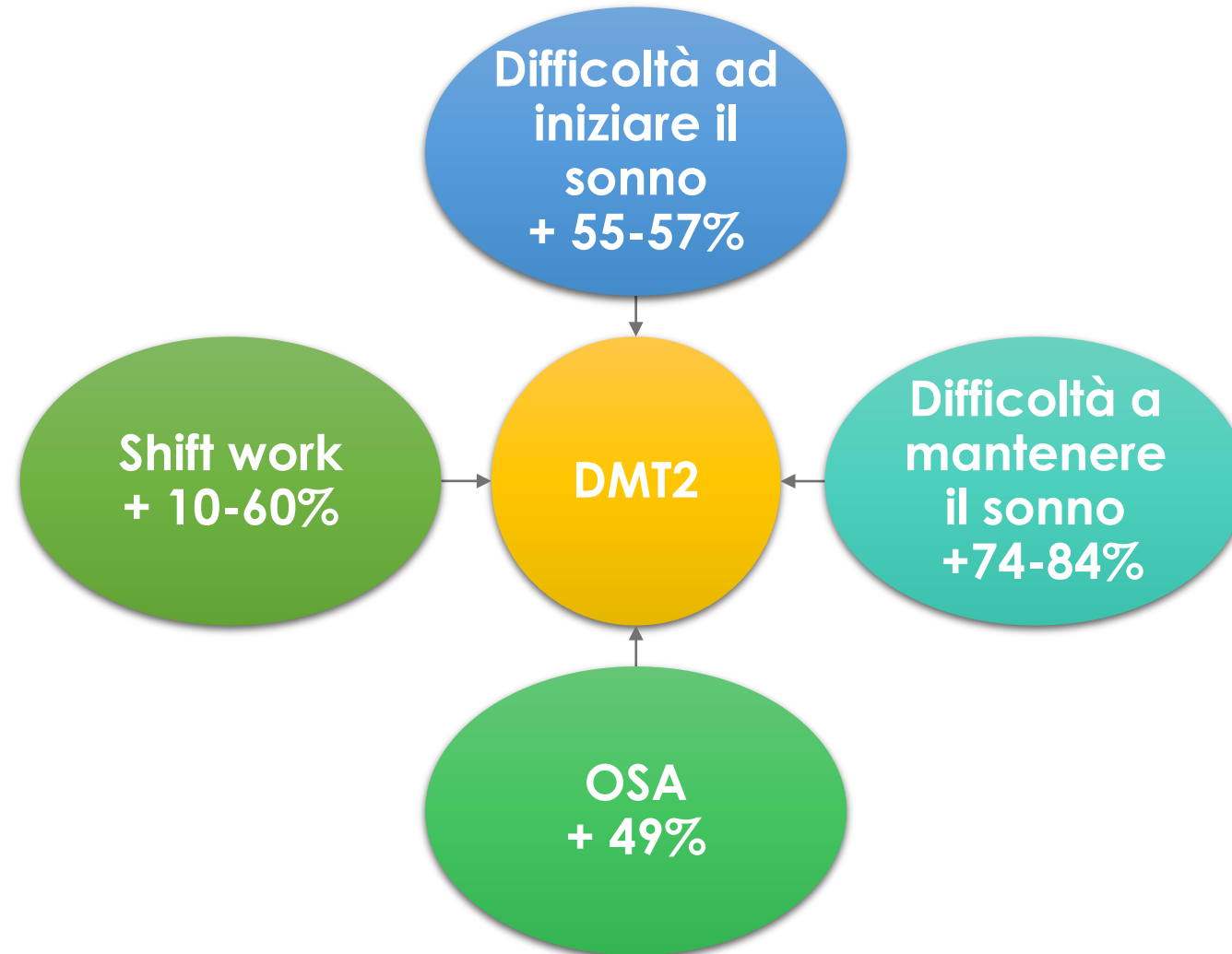


Associazione U-shaped tra durata del sonno e rischio di DMT2



-1 ora di sonno **+9%** rischio DMT2
+1 ora di sonno **+14%** rischio DMT2
vs 7h/die

Qualità e timing del sonno e incremento del rischio di DMT2



Associazione tra durata, qualità e timing del sonno e rischio ed outcome del diabete mellito

	Development		Outcomes	
				
		?		
		?		
		?		?

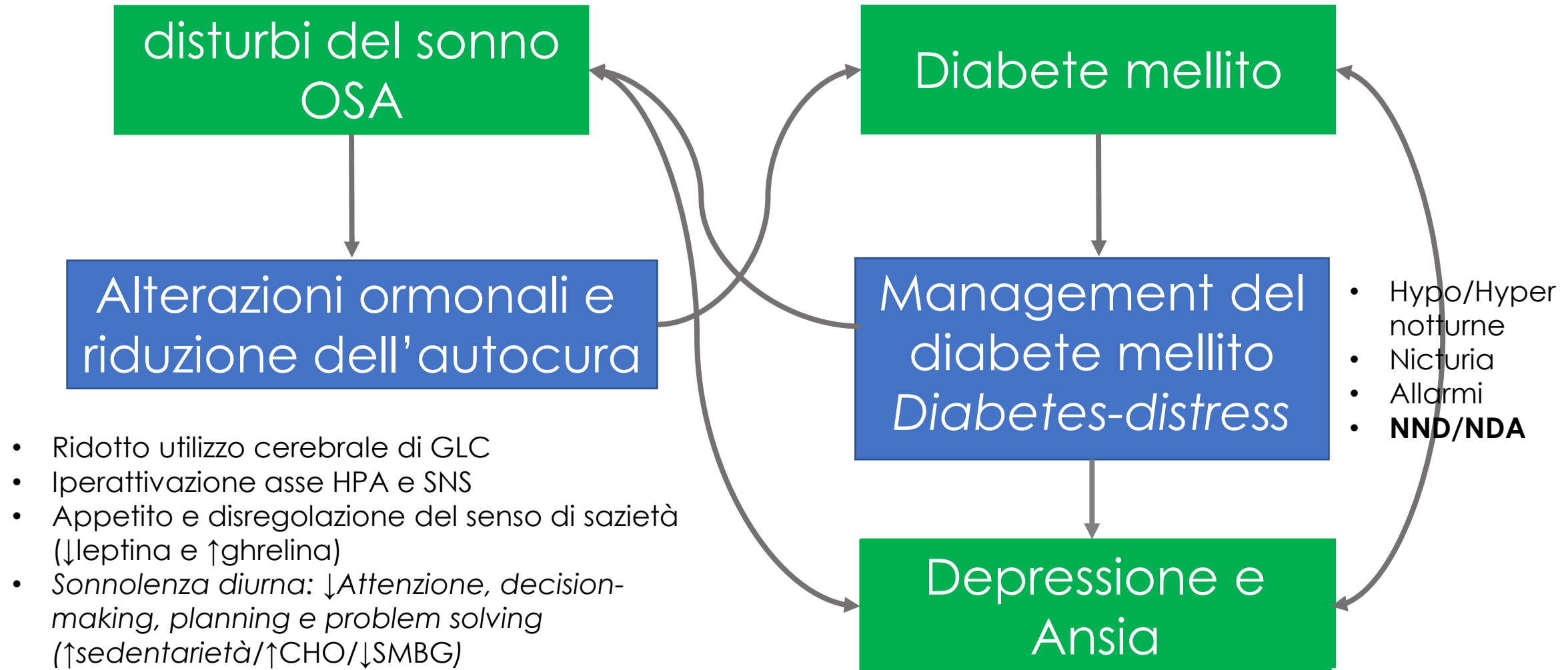
Impatto dei "comportamenti fisici" sulla salute cardio-metabolica nel DMT2

		Glucose/insulin	Blood pressure	HbA _{1c}	Lipids	Physical function	Depression	Quality of life
	SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	STEPPING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	STRENGTHENING	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
	ADEQUATE SLEEP DURATION	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
	GOOD SLEEP QUALITY	↓	↓	↓	↓	?	↓	↑
	CHRONOTYPE/CONSISTENT TIMING	↓	?	↓	?	?	↓	?

IMPACT OF PHYSICAL BEHAVIORS ON CARDIOMETABOLIC HEALTH IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES

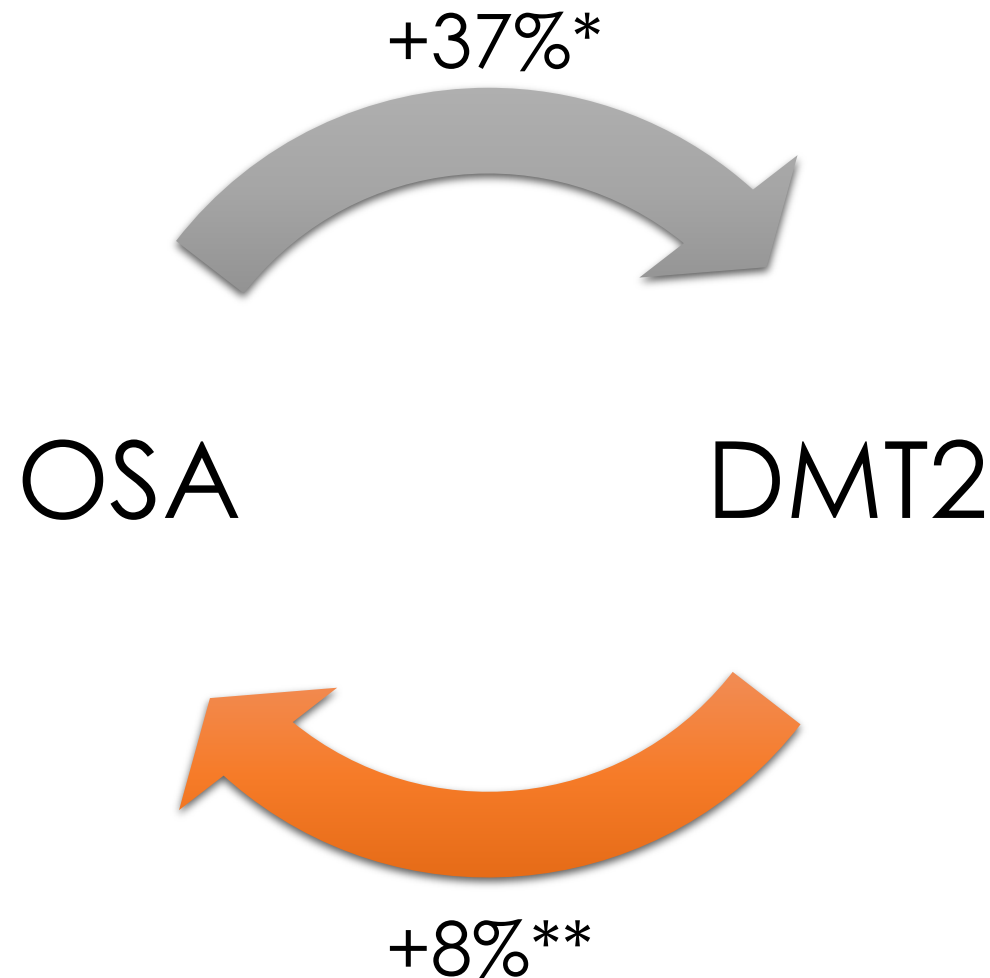
↑ Higher levels/improvement (physical function, quality of life); ↓ Lower levels/improvement (glucose/insulin, blood pressure, HbA_{1c}, lipids, depression); ? no data available;
↑ Green arrows = strong evidence; ↑ Yellow arrows = medium strength evidence; ↑ Red arrows = limited evidence.

Associazione tra disturbi del sonno e diabete mellito



Associazione bidirezionale OSA-DMT2

3 coorti (NHS, NHSII e HPFS): 166.588 partecipanti; FU 10-18 anni

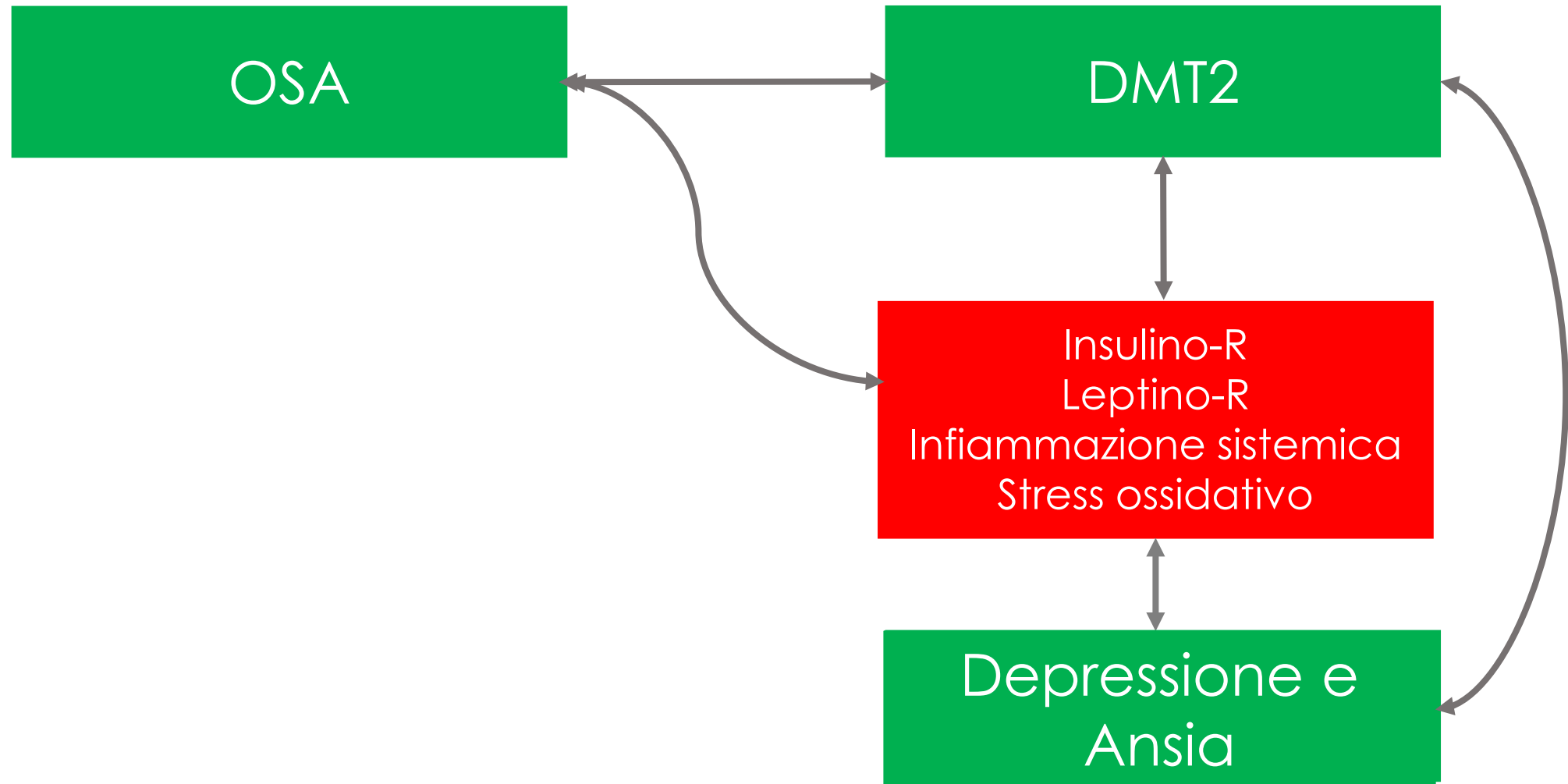


* HR 1.37 (95%CI 1.24-1.52)

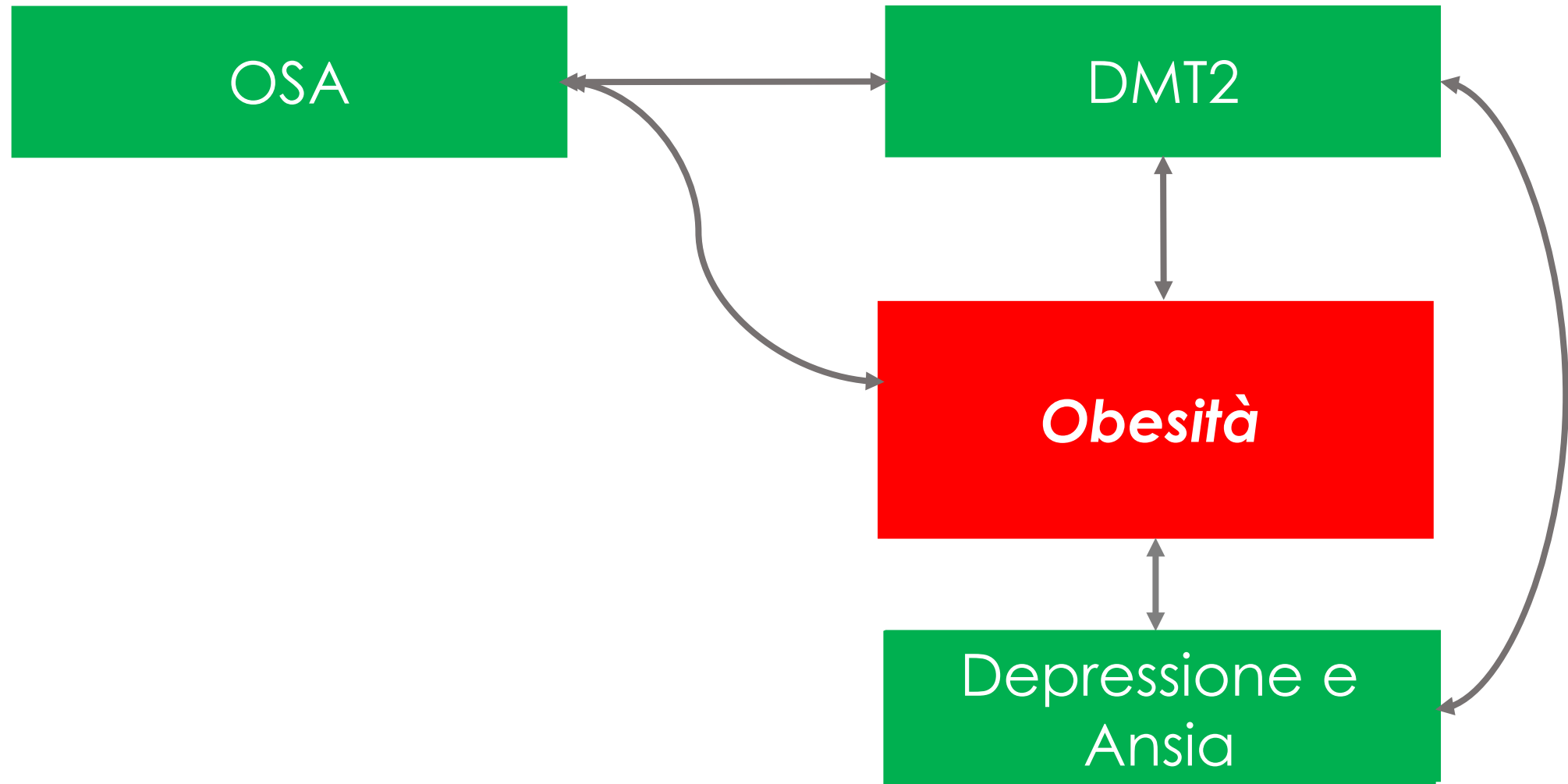
** HR 1.08 (95%CI 1.00-1.16)

(dopo aggiustamento per BW e WC)

Associazione bidirezionale tra OSA e DMT2



Associazione bidirezionale tra OSA e DMT2

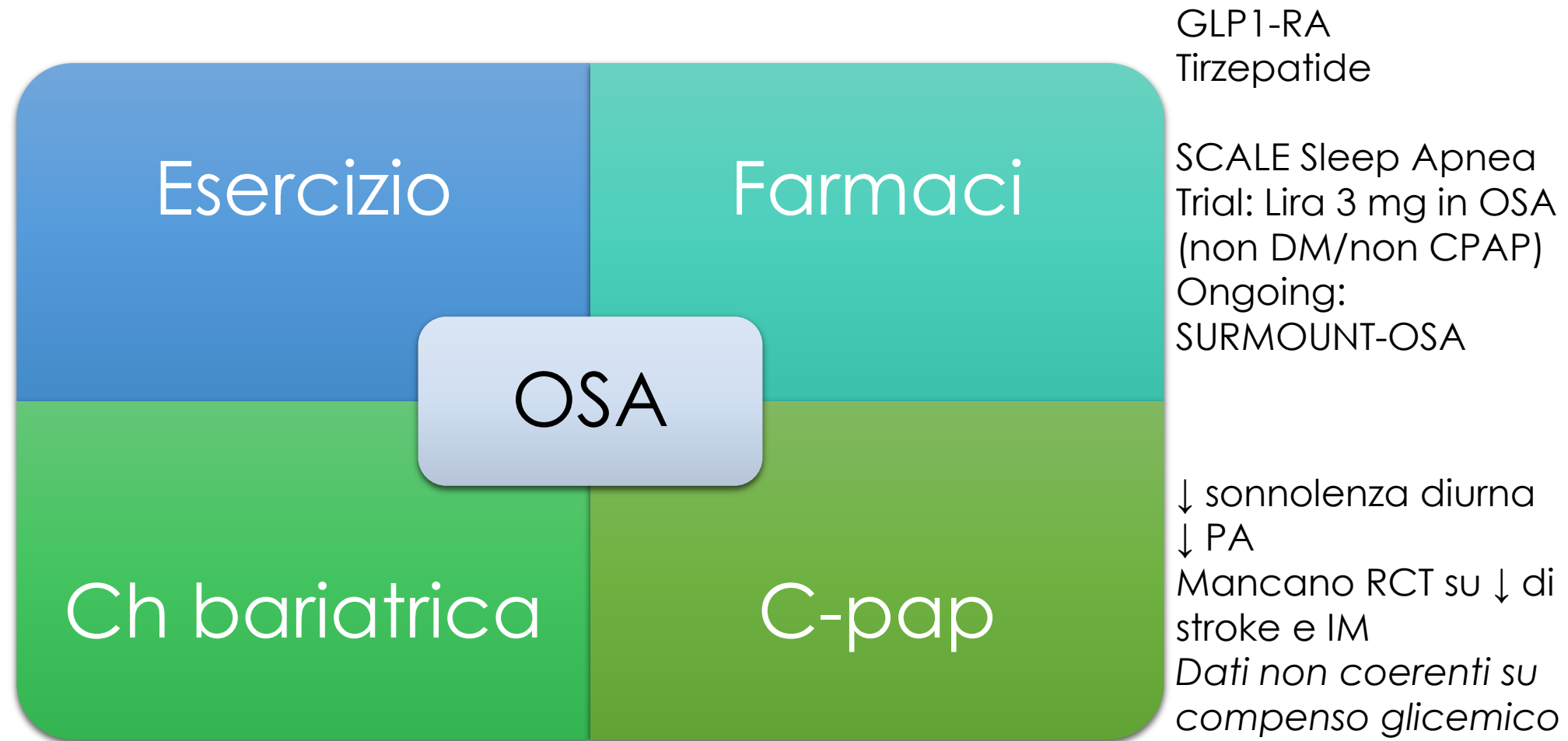


Strategie terapeutiche possibili per il trattamento dei disturbi del sonno ad alta prevalenza nel DMT2

Sleep disorder	Type of therapy	Treatment
 Insomnia	Pharmacological	Orexin receptor antagonist Low-dose antidepressants Antipsychotics Melatonin
	Non-pharmacological	CBT and sleep education
 OSA	Pharmacological	None reported
	Non-pharmacological	CPAP Mandibular devices Weight loss
 RLS	Pharmacological	Dopamine agonists
	Non-pharmacological	None reported
 CRSWDs	Pharmacological	None reported
	Non-pharmacological	None reported

- Farmaci ipnoinducenti hanno documentato effetti «misti» sul metabolismo del glucosio
- La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) ha mostrato un trend di miglioramento sul compenso glicemico (non sempre veniva raggiunta la significatività statistica)

Approcci terapeutici in pazienti con OSA associata ad obesità (e DMT2)



Conclusioni

- I pazienti diabetici sono ad aumentato rischio di depressione, disturbi d'ansia e disturbi del sonno (e viceversa);
- L'associazione tra queste patologie è legata ad «common ground» patogenetico e all'obesità (nel DMT2);
- Il trattamento dei disturbi dell'affettività ha un impatto modesto e non sempre dimostrato sul miglioramento del compenso glicemico quindi trattare la depressione o i disturbi del sonno sembrerebbe sufficiente a migliorare il controllo glicemico nel paziente diabetico

Conclusioni

- Il farmaci per il trattamento del DMT2 hanno dimostrato effetti incoraggianti sui disturbi dell'affettività e sui disturbi del sonno, in parte mediati da azioni neuroprotettive, anti-infiammatorie, anti-apoptotiche oltre all'azione insulino-sensibilizzante e sul peso corporeo
- La prevenzione primaria di entrambe le patologie potrebbe essere attuata mediante con approccio popolazione-basato che si focalizza su fattori di rischio condivisi relativi all'ambiente e allo stile di vita

E grazie per
l'attenzione!



Colapesce - Anche oggi si dorme domani
3:38 · YouTube