

Scuola di Specializzazione in
Medicina Interna
Università di Modena e Reggio Emilia

Implicazioni metaboliche della depressione

Stefano Mancini

Definizioni

Depressione è un termine generico che racchiude un vasto sottinsieme di entità cliniche accomunate da una deflessione del tono dell'umore a cui si accompagnano un corteo di sintomi caratteristici (apatia, abulia, anedonia, astenia, isolamento sociale, pensieri autolesionistici, idee di suicidio, ecc...)

Tristezza, pessimismo, scoraggiamento sono tuttavia stati d'animo comuni che costituiscono una naturale reazione a eventi esterni spiacevoli o allo stress, per cui è necessario avere precisi criteri per fare diagnosi di malattia

Tabella 21.7 Criteri diagnostici per l'episodio depressivo maggiore secondo il DSM-IV TR (APA, 2000)

- A.** Almeno 5 dei seguenti sintomi sono stati presenti durante lo stesso periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al funzionamento precedente; almeno uno dei sintomi è (1) umore depresso o (2) perdita d'interesse o di piacere. (Non includere sintomi che siano chiaramente dovuti a condizioni fisiche, deliri o allucinazioni incongrue all'umore, incoerenza o marcata perdita di associazioni)
1. Umore depresso (oppure umore irritabile nei bambini e negli adolescenti) per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riferito dal resoconto del soggetto o osservato dagli altri
 2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come indicato dalla presenza di apatia per la maggior parte del tempo, riferita dal soggetto o osservata da altri)
 3. Significativa perdita di peso o aumento di peso non dovuto a diete (per esempio, più del 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno (nei bambini considerare l'incapacità a raggiungere i normali livelli ponderali)
 4. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno
 5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservato da altri, e non soltanto sentimenti soggettivi di essere irrequieto o rallentato)
 6. Affaticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno
 7. Sentimenti di svalutazione o di colpa eccessivi o immotivati (che possono essere deliranti) quasi ogni giorno (non soltanto autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato)
 8. Diminuita capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come riferito dal soggetto o osservato da altri)
 9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrenti propositi suicidi senza un piano specifico o un tentativo di suicidio o ideazione di un piano specifico al fine di commettere il suicidio
- B.** I sintomi non soddisfano i criteri per un Episodio Misto
- C.** I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti
- D.** I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per esempio, abuso di droga, di un medicamento) o di una condizione medica generale (per esempio, ipotiroidismo)
- E.** I sintomi non sono meglio giustificati da lutto, cioè dopo la perdita di una persona amata, i sintomi persistono per più di 2 mesi o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio

Epidemiologia dei disturbi dell'umore

Tipologia	Prevalenza lifetime	Rapporto M/F	Età d'esordio
Depressione maggiore	4.6-17%	1:2	20-50 anni (10% dopo i 60 anni)
Disturbo distimico	1.9-15%	1:1 a 1:4	15-30 anni
Disturbi bipolari I	0.5%	1:1	15-40 anni
Disturbi bipolari II	1.1-5.3%	1:2	30-50 anni
Disturbo ciclotimico	0.4-3.5%	1:1	15-25 anni

La sfida dell'obesità: WHO 2007

1. Current prevalence and trends of overweight and obesity

Main messages

- Overweight and obesity are serious public health challenges in the WHO European Region.
- Overweight affects 30–80% of adults in the countries of the WHO European Region. About 20% of children and adolescents are overweight, and a third of these are obese.
- The prevalence of obesity is rising rapidly and is expected to include 150 million adults and 15 million children by 2010.
- The trend in obesity is especially alarming in children and adolescents. The annual rate of increase in the prevalence of childhood obesity has been growing steadily, and the current rate is 10 times that in the 1970s. This contributes to the obesity epidemic in adults and creates a growing health challenge for the next generation.
- Surveillance of overweight and obesity should be improved. Measured body weight and body height data on nationally representative samples were lacking for half of the countries in the Region, and different approaches are used to define overweight and obesity in children and adolescents, thus making comparisons difficult.

Obesità: BMI

Table 1: The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI

Classification	BMI(kg/m ²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Source: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.

Epidemiologia del DMT2

Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research

ORIGINAL ARTICLE

Table 2 —Estimated numbers of people with diabetes by region for 2000 and 2030 and summary of population changes

Glob

Estimate

SARAH WILD, M
GOJKA ROGLIC,
ANDERS GREEN

OBJECTIVE.
number of peop

RESEARCH I
from a limited
member states
and rural popul

RESULTS —
2.8% in 2000 a

from 171 million in 2000 to 200 million in 2030. Men have a higher prevalence of diabetes than women, but there are more women with diabetes in 2030. The prevalence of diabetes in developing countries is projected to double because of demographic change to diabetes prevalence across all ages.

CONCLUSIONS — These findings indicate that if levels of obesity remain constant. Given the increase in obesity, these figures provide an underestimate of future diabetes prevalence.

Region (all ages)	2000	2030	2000–2030			
	Number of people with diabetes	Number of people with diabetes	Percentage of change in number of people with diabetes*	Percentage of change in total population*	Percentage of change in population >65 years of age*	Percentage of change in urban population*
Established market economies	44,268	68,156	54	9	80	N/A
Former socialist economies	11,665	13,960	20	-14	42	N/A
India						101
China						115
Other Asia and Island						91
Sub-Saharan Africa						192
Latin America and the Caribbean						56
Middle Eastern Crescent						94
World						61

Table 3 —List of countries with the highest numbers of estimated cases of diabetes for 2000 and 2030

Ranking	2000		2030	
	Country	People with diabetes (millions)	Country	People with diabetes (millions)
1	India	31.7	India	79.4
2	China	20.8	China	42.3
3	U.S.	17.7	U.S.	30.3
4	Indonesia	8.4	Indonesia	21.3
5	Japan	6.8	Pakistan	13.9
6	Pakistan	5.2	Brazil	11.3
7	Russian Federation	4.6	Bangladesh	11.1
8	Brazil	4.6	Japan	8.9
9	Italy	4.3	Philippines	7.8
10	Bangladesh	3.2	Egypt	6.7

Uno sguardo sulla Sindrome Metabolica

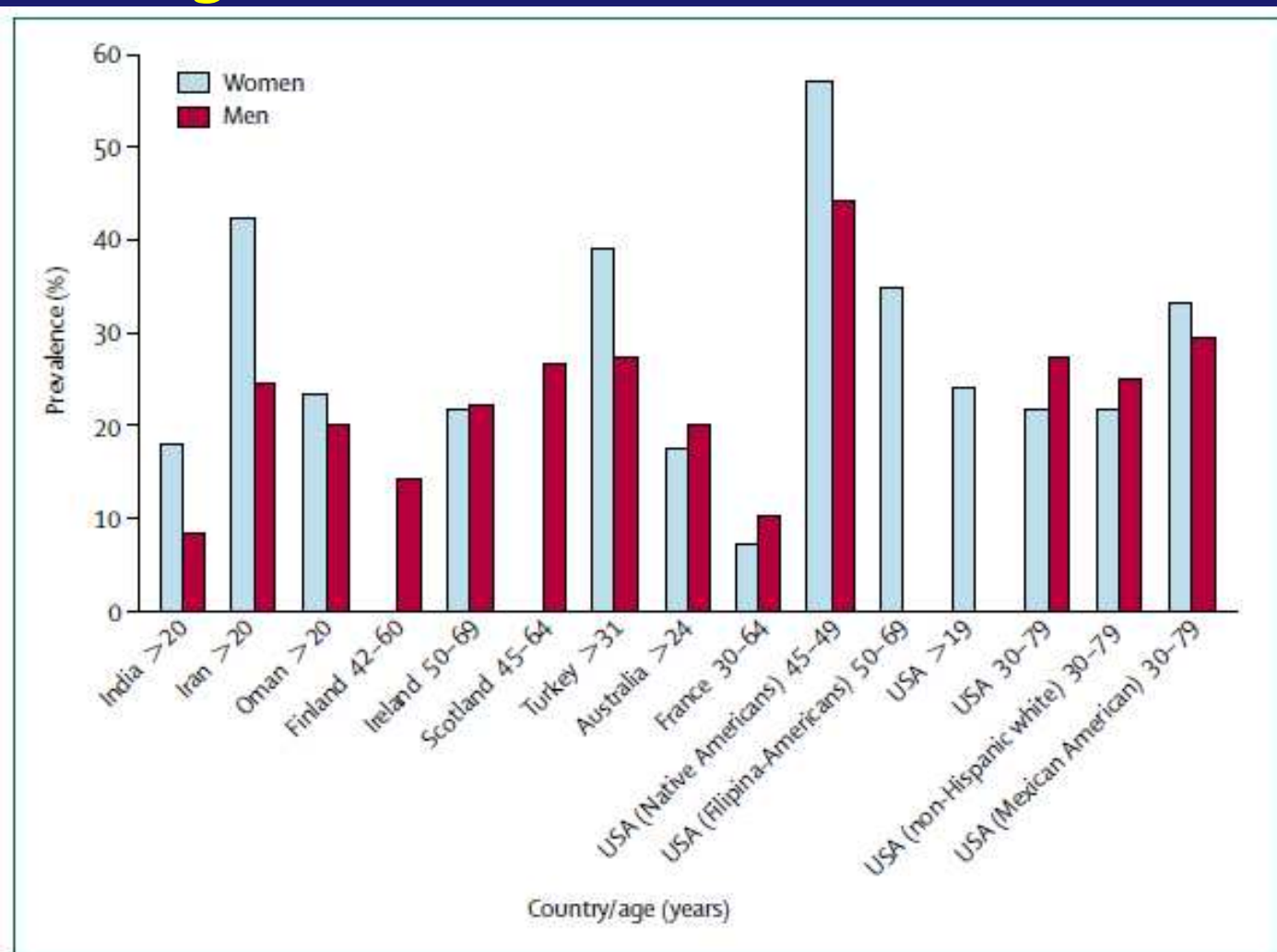


Figure 1: Prevalence of the metabolic syndrome from ATP III definition
Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-75.

Criteria diagnostici di Sindrome Metabolica 1/4

WHO, 1999

Diabetes or impaired fasting glycaemia or impaired glucose tolerance or insulin resistance (hyperinsulinaemic, euglycaemic clamp-glucose uptake in lowest 25%)

Plus 2 or more of the following

Obesity: BMI >30 or waist-to-hip ratio >0.9 (male) or >0.85 (female)

Dyslipidaemia: triglycerides ≥ 1.7 mmol/L or HDL cholesterol <0.9 (male) or <1.0 (female) mmol/L

Hypertension: blood pressure $>140/90$ mm Hg

Microalbuminuria: albumin excretion >20 $\mu\text{g}/\text{min}$

European Group for the Study of Insulin Resistance, 1999

Insulin resistance—hyperinsulinaemia: top 25% of fasting insulin values from non-diabetic population

Plus 2 or more of the following

Central obesity: waist circumference ≥ 94 cm (male) or ≥ 80 cm (female)

Dyslipidaemia: triglycerides >2.0 mmol/L or HDL cholesterol <1.0

Hypertension: blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg and/or medication

Fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L

ATP III, 2001

3 or more of the following

Central obesity: waist circumference >102 cm (male), >88 cm (female)

Hypertriglyceridaemia: triglycerides ≥ 1.7 mmol/L

Low HDL cholesterol: <1.0 mmol/L (male), <1.3 mmol/L (female)

Hypertension: blood pressure $\geq 135/85$ mm Hg or medication

Fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L

The metabolic syndrome

Robert H Eckel, Scott M Grundy, Paul Z Zimmet

Lancet 2005; 365: 1415-28

Criteria diagnostici di Sindrome Metabolica 2/4

Panel: International Diabetes Federation: metabolic syndrome definition

Central obesity

Waist circumference*—ethnicity specific (see table 1)

Plus any two:

Raised triglycerides

>150 mg/dL (1.7 mmol/L)

Specific treatment for this lipid abnormality

Reduced HDL-cholesterol

<40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men

<50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women

Specific treatment for this lipid abnormality

Raised blood pressure

Systolic ≥ 130 mm Hg

Diastolic ≥ 85 mm Hg

Treatment of previously diagnosed hypertension

Raised fasting plasma glucose†

Fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

Previously diagnosed type 2 diabetes

If above 5.6 mmol/L or 100 mg/dL, oral glucose tolerance test is strongly recommended,

but is not necessary to define presence of syndrome

*If body-mass index is over 30 kg/m², central obesity can be assumed and waist circumference does not need to be measured. †In clinical practice, impaired glucose tolerance is also acceptable, but all reports of prevalence of metabolic syndrome should use only fasting plasma glucose and presence of previously diagnosed diabetes to define hyperglycaemia. Prevalences also incorporating 2-h glucose results can be added as supplementary findings.

*K George M M Alberti, Paul Zimmet, Jonathan Shaw, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group

www.thelancet.com Vol 366 September 24, 2005

Ethnic group	Waist circumference (as measure of central obesity)
Europeids*	
Men	≥ 94 cm
Women	≥ 80 cm
South Asians	
Men	≥ 90 cm
Women	≥ 80 cm
Chinese	
Men	≥ 90 cm
Women	≥ 80 cm
Japanese	
Men	≥ 85 cm
Women	≥ 90 cm
Ethnic south and central Americans	Use south Asian recommendations until more specific data are available
Sub-Saharan Africans	Use European data until more specific data are available
Eastern Mediterranean and middle east (Arab) populations	Use European data until more specific data are available

Data are pragmatic cutoffs and better data are required to link them to risk. Ethnicity should be basis for classification, not country of residence. *In USA, Adult Treatment Panel III values² (102 cm male, 88 cm female) are likely to continue to be used for clinical purposes. In future epidemiological studies of populations of European origin (white people of European origin, regardless of where they live in the world), prevalence should be given, with both European and North American cutoffs to allow better comparisons.

Table: Ethnic-specific values for waist circumference

Criteria diagnostici di Sindrome Metabolica 3/4

TABLE 1. Previous Criteria Proposed for Clinical Diagnosis of Metabolic Syndrome

Clinical Measure	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Insulin resistance	IGT, IFG, T2DM, or lowered insulin sensitivity* plus any 2 of the following	Plasma insulin >75th percentile plus any 2 of the following	None, but any 3 of the following 5 features	IGT or IFG plus any of the following based on clinical judgment	None
Body weight	Men: waist-to-hip ratio >0.90; women: waist-to-hip ratio >0.85 and/or BMI >30 kg/m ²	WC ≥94 cm in men or ≥80 cm in women	WC ≥102 cm in men or ≥88 cm in women†	BMI ≥25 kg/m ²	Increased WC (population specific) plus any 2 of the following
Lipid	TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <35 mg/dL in men or <39 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <39 mg/dL in men or women	TG ≥150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL and HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL or on TG Rx HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women or on HDL-C Rx
Blood pressure	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg or on hypertension Rx	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130 mm Hg systolic or ≥85 mm Hg diastolic or on hypertension Rx
Glucose	IGT, IFG, or T2DM	IGT or IFG (but not diabetes)	>110 mg/dL (includes diabetes)‡	IGT or IFG (but not diabetes)	≥100 mg/dL (includes diabetes)
Other	Microalbuminuria			Other features of insulin resistance§	

T2DM indicates type 2 diabetes mellitus; WC, waist circumference; BMI, body mass index; and TG, triglycerides. All other abbreviations as in text.

*Insulin sensitivity measured under hyperinsulinemic euglycemic conditions, glucose uptake below lowest quartile for background population under investigation.

†Some male patients can develop multiple metabolic risk factors when the waist circumference is only marginally increased (eg, 94 to 102 cm [37 to 39 in]). Such patients may have a strong genetic contribution to insulin resistance. They should benefit from changes in lifestyle habits, similar to men with categorical increases in waist circumference.

‡The 2001 definition identified fasting plasma glucose of ≥110 mg/dL (6.1 mmol/L) as elevated. This was modified in 2004 to be ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L), in accordance with the American Diabetes Association's updated definition of IFG.^{46,47,77}

§Includes family history of type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, sedentary lifestyle, advancing age, and ethnic groups susceptible to type 2 diabetes mellitus.

Criteria diagnostici di Sindrome Metabolica 4/4

TABLE 2. Criteria for Clinical Diagnosis of Metabolic Syndrome

Measure (any 3 of 5 constitute diagnosis of metabolic syndrome)	Categorical Cutpoints
Elevated waist circumference*†	≥102 cm (≥40 inches) in men ≥88 cm (≥35 inches) in women
Elevated triglycerides	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) or On drug treatment for elevated triglycerides‡
Reduced HDL-C	<40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or On drug treatment for reduced HDL-C‡
Elevated blood pressure	≥130 mm Hg systolic blood pressure or ≥85 mm Hg diastolic blood pressure or On antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension
Elevated fasting glucose	≥100 mg/dL or On drug treatment for elevated glucose

*To measure waist circumference, locate top of right iliac crest. Place a measuring tape in a horizontal plane around abdomen at level of iliac crest. Before reading tape measure, ensure that tape is snug but does not compress the skin and is parallel to floor. Measurement is made at the end of a normal expiration.

†Some US adults of non-Asian origin (eg, white, black, Hispanic) with marginally increased waist circumference (eg, 94–101 cm [37–39 inches] in men and 80–87 cm [31–34 inches] in women) may have strong genetic contribution to insulin resistance and should benefit from changes in lifestyle habits, similar to men with categorical increases in waist circumference. Lower waist circumference cutpoint (eg, ≥90 cm [35 inches] in men and ≥80 cm [31 inches] in women) appears to be appropriate for Asian Americans.

‡Fibrates and nicotinic acid are the most commonly used drugs for elevated TG and reduced HDL-C. Patients taking one of these drugs are presumed to have high TG and low HDL.

AHA/NHLBI Scientific Statement

Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement

Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Karen A. Donato, MS, RD; Robert H. Eckel, MD; Barry A. Franklin, PhD; David J. Gordon, MD, PhD, MPH; Ronald M. Krauss, MD; Peter J. Savage, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; John A. Spertus, MD; Fernando Costa, MD

(Circulation. 2005;112:2735-2752.)

Co-Morbidities



Tabella 1 Prevalenza della depressione in corso di malattie internistiche

Malattie	Prevalenza della depressione (%)
Cardiopatie	17-27
Malattie cerebrovascolari	14-19
Malattia di Alzheimer	30-50
Morbo di Parkinson	4-75
Epilessia ricorrente	20-55
Epilessia controllata	3-9
Diabete	9-26
Tumori	22-29
AIDS	5-20
Dolore cronico	30-54
Obesità	20-30

Fonte: modificata da Evans DL, et al. Biol Psychiatry 2005;58: 175-89.

La prevalenza della depressione fra i diabetici è del 9% se la diagnosi è posta attraverso scale di valutazione strutturate, 26% se attraverso questionari autocompilati dai pazienti.

The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes

A meta-analysis

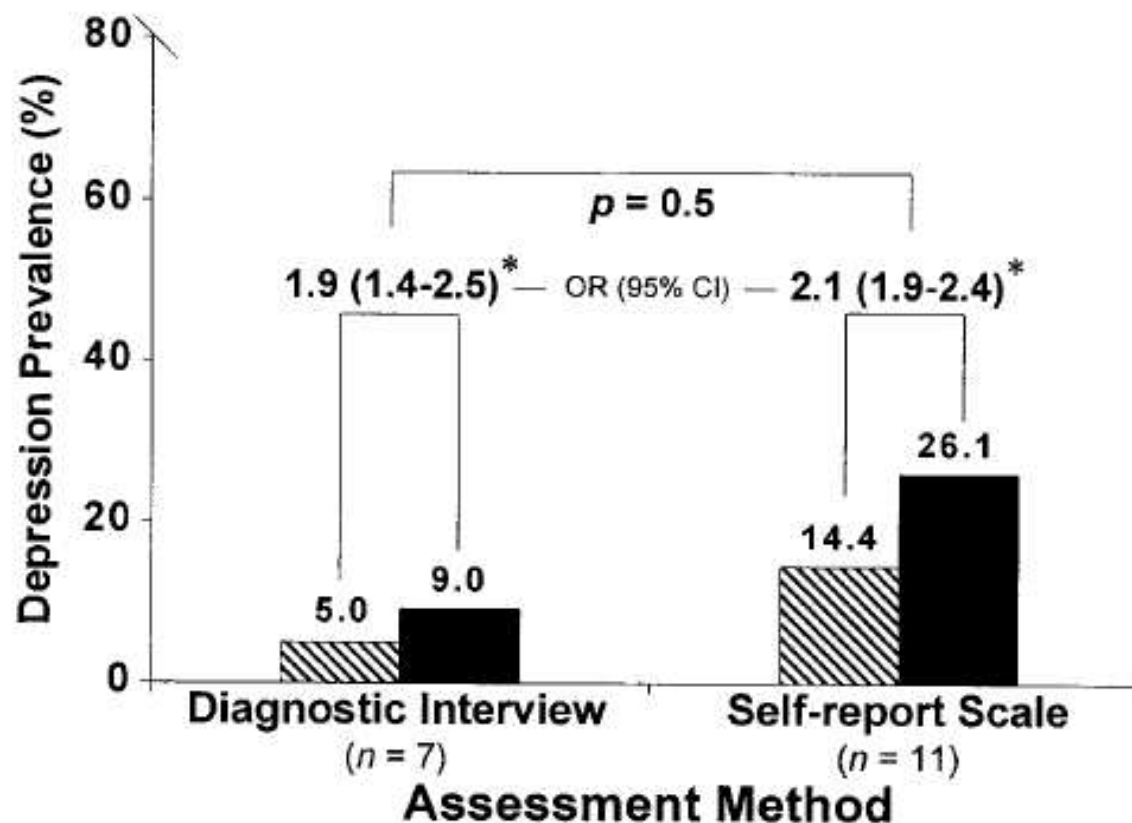
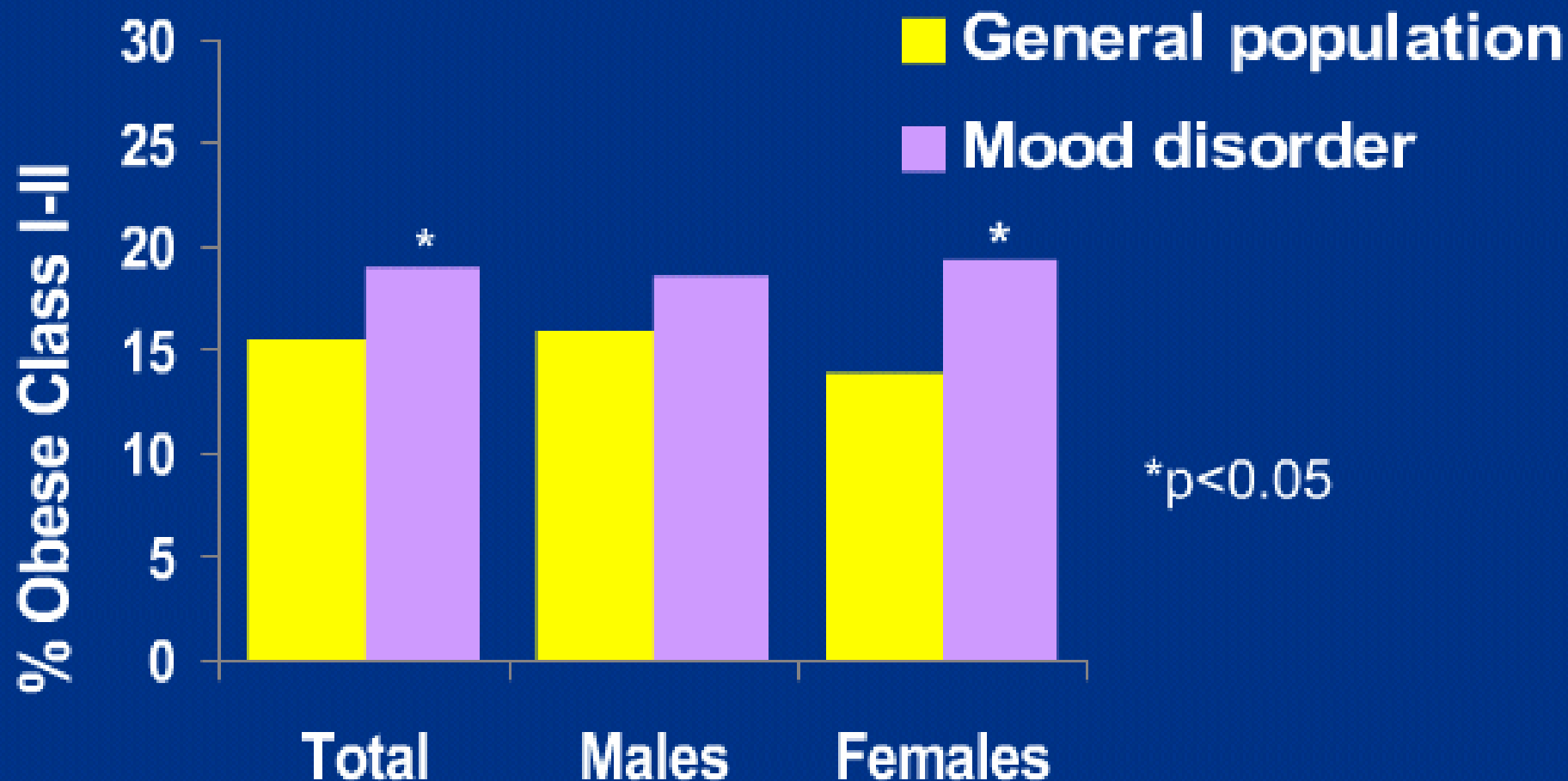


Figure 1—Likelihood of depression by assessment method. The ORs were significantly higher in diabetic patients than in control subjects (*), but they did not differ as a function of method (1.9 vs. 2.1, $P = 0.5$). n = Number of controlled studies used in the calculations. ▨, Control subjects; ■, diabetic patients.

RYAN J. ANDERSON, BA

Obesity & Mood Disorders



Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes

Sherita Hill Golden; Mariana Lazo; Mercedes Carnethon; et al.

JAMA. 2008;299(23):2751-2759 (doi:10.1001/jama.299.23.2751)

Conclusions A modest association of baseline depressive symptoms with incident type 2 diabetes existed that was partially explained by lifestyle factors. Impaired fasting glucose and untreated type 2 diabetes were inversely associated with incident depressive symptoms, whereas treated type 2 diabetes showed a positive association with depressive symptoms. These associations were not substantively affected by adjustment for potential confounding or mediating factors.

Table 2. Relative Hazards of Type 2 Diabetes for Each 5-Point Increase in CES-D Score by Baseline Depressive Symptoms Status in 5201 Men and Women

Model	Relative Hazard (95% Confidence Interval)	
	Per 5-Unit Increase in Continuous Depressive Symptoms (CES-D) Score	Elevated Depressive Symptoms Compared With Normal or Low Depressive Symptoms ^a
1, Base ^b	1.12 (1.03-1.21)	1.42 (1.02-1.95)
2, BMI ^c	1.10 (1.02-1.19)	1.39 (1.02-1.93)
3, Metabolic ^d	1.11 (1.03-1.19)	1.39 (1.01-1.91)
4, Inflammatory ^e	1.10 (1.02-1.19)	1.35 (0.98-1.86)
5, SES ^f	1.11 (1.02-1.20)	1.39 (1.01-1.92)
6, Lifestyle ^g	1.08 (0.99-1.19)	1.34 (0.94-1.88)
7, Fully-adjusted ^h	1.10 (1.02-1.20)	1.21 (0.87-1.67)

Abbreviations: BMI, body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; SES, socioeconomic status.

^aElevated depressive symptoms were attributed to those whose CES-D score was 16 or higher, were taking antidepressant medication, or both.

^bAdjusted for age, sex, race/ethnicity, and examination site.

^cAdjusted using model 1 criteria and BMI.

^dAdjusted using model 2 criteria and log-transformed triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, and log-transformed fasting insulin.

^eAdjusted using model 2 criteria and for inflammatory markers IL-6 and C-reactive protein.

^fAdjusted using model 2 criteria and SES factors: educational status (categorized as <high school, high school, and ≥high school), annual household income (categorized as <\$15 000, ≥\$15 000-<\$24 000, ≥\$24 000-<\$34 000, ≥\$34 000-<\$49 000, ≥\$49 000-<\$74 000, and ≥\$74 000).

^gAdjusted using model 2 criteria and daily caloric intake, smoking status, alcohol use, and physical activity.

^hFully adjusted using criteria from all models.

Table 4. Relative Odds of Elevated Depressive Symptoms in 4847 Men and Women by Glucose Tolerance Category

Model	Relative Odds (95% Confidence Interval)			
	Normal Fasting Glucose	Impaired Fasting Glucose	Untreated Diabetes	Treated Diabetes
1, Base ^a	1 [Reference]	0.79 (0.63-0.99)	0.75 (0.44-1.27)	1.54 (1.13-2.09)
2, BMI ^b	1 [Reference]	0.80 (0.63-1.01)	0.77 (0.45-1.31)	1.59 (1.17-2.18)
3, SES ^c	1 [Reference]	0.78 (0.62-0.99)	0.71 (0.41-1.21)	1.47 (1.07-2.01)
4, Lifestyle ^d	1 [Reference]	0.81 (0.63-1.03)	0.77 (0.44-1.37)	1.61 (1.16-2.24)
5, Diabetes severity ^e	1 [Reference]	0.79 (0.62-0.99)	0.76 (0.45-1.30)	1.56 (1.13-2.15)
6, Fully adjusted ^f	1 [Reference]	0.80 (0.63-1.02)	0.73 (0.41-1.30)	1.52 (1.09-2.12)

^aAdjusted for age, sex, race/ethnicity, examination site.

^bAdjusted for model 1 criteria and Body Mass Index (BMI).

^cAdjusted for model 2 criteria and socioeconomic status (SES). For definition of variables, see footnote "f" in Table 2.

^dAdjusted for model 2 criteria and lifestyle factors (see footnote "g" in Table 2 for a definition).

^eAdjusted for Model 2 criteria and markers of diabetes severity (dyslipidemia [triglycerides ≥200 mg/dL, high-density lipoprotein cholesterol <40 mg/dL, or both]; for conversion factors to SI units see Table 1 footnotes), presence of hypertension [blood pressure ≥140/90 mm Hg, antihypertensive medication use, or both], and microalbuminuria [urinary albumin:creatinine ratio ≥30mg/g].

^fFully adjusted using criteria from all models.

Ricadute clinico-assistenziali

Depressione e diabete

- ✓ Minor compliance della terapia e cattivo controllo dei valori glicemici (Ciechanowski PS et al. Arch Intern Med 2000; de Groot M et al. Psychosom Med 2001)
- ✓ Le complicanze microvascolari e macrovascolari sono più precoci e rapide (Black SA et al. Diabetes Care 2003)
- ✓ I sintomi delle complicanze sono amplificati (Ciechanowski PS et al. Gen Hosp Psychiatry 2003)

Depressione e Sindrome Metabolica

Vi sono evidenze dell'effetto della depressione:

- ✓ sull'aumento di grasso viscerale (Weber-Hamann B et al. Psychoneuroendocrinology 2006;31:347-54)
- ✓ sulla riduzione dei livelli plasmatici di adiponectina (Leo R et al. Neuroscience Letters 2006;407:211-3)
- ✓ sull'aumento dell'insulino-resistenza (McIntyre RS et al. Curr Diab Rep 2009;9:51-9)
- ✓ sull'aumento della pressione arteriosa (Grimsrud A et al. PLoS One;2009;4(5)-epub)
- ✓ ...(Papakostas GI et al. Eur Neurosychopharmacol 2004;14:135)

Fattori in gioco

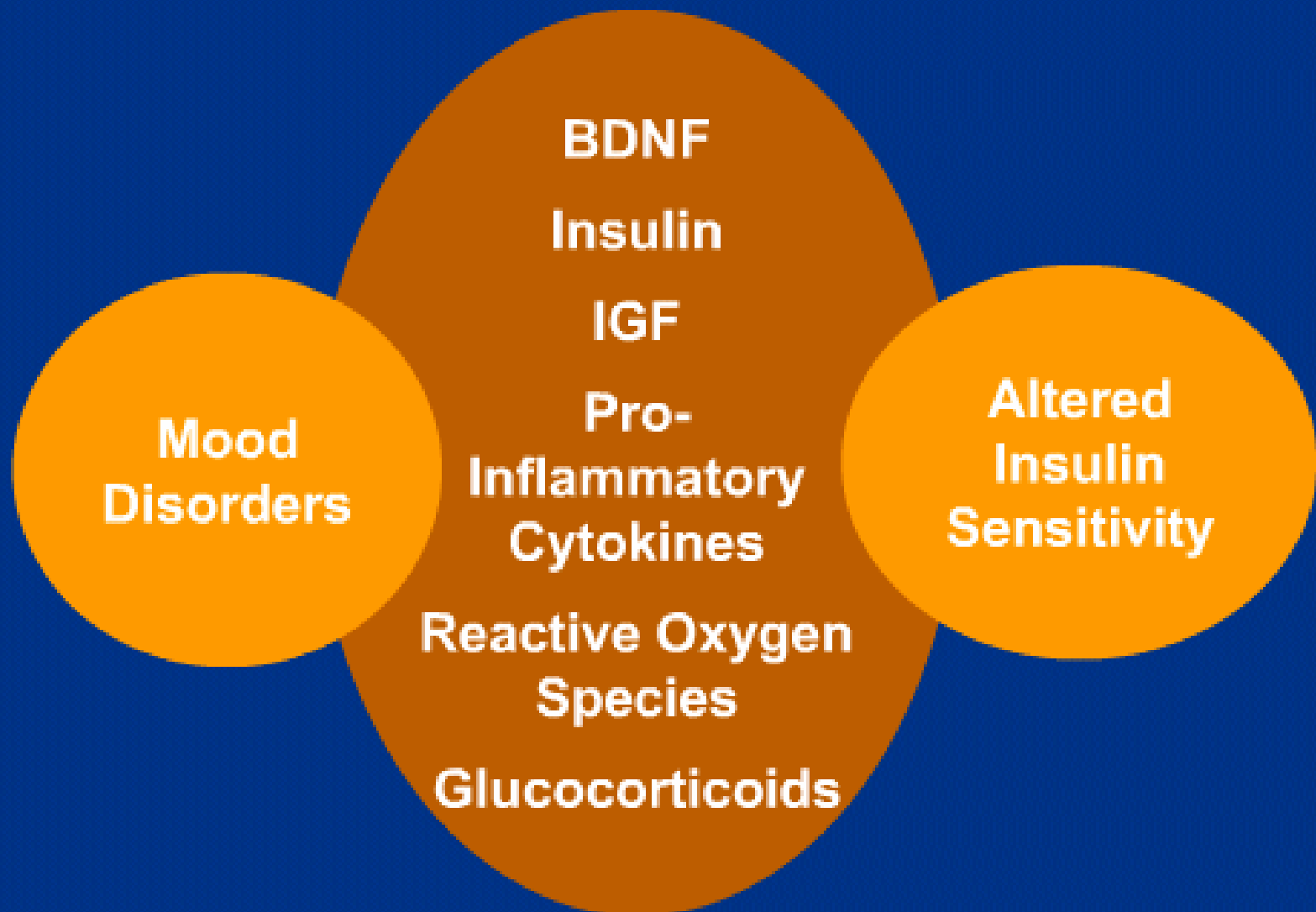
Comportamentali

- ✓ Sedentarietà
- ✓ Abuso di alcool
- ✓ Eccesso alimentare (craving per i carboidrati)
- ✓ Ipersonnia diurna e insonnia notturna
- ✓ Scarsa aderenza alle terapie

Endogeni

- ✓ Attivazione asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico (HPA)
- ✓ Attivazione adrenergica
- ✓ Alterazioni del trasporto del glucosio (centrale e periferico)
- ✓ Secrezione di citochine pro-infiammatorie

Mediating Factors



Alcuni effetti endocrinologici

Tabella 21.5 Modificazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico nei disturbi dell'umore

	Depressione
Sodio	
passaggio plasma/liquor	Diminuzione
intracellulare	Aumento
Calcio	
nel plasma	Aumento
nel liquor	Aumento
intracellulare	Diminuzione

Tabella 21.6 Modificazioni dell'equilibrio endocrino nei disturbi dell'umore

	Depressione	Mania
Cortisolo plasmatico	aumento	–
TSD	positivo	–
Picco notturno GH	diminuzione	diminuzione
Livelli basali FSH	diminuzione	diminuzione
Livelli basali LH	diminuzione	diminuzione
Secrezione quotidiana melatonina	–	aumento
Secrezione PRL dopo stimolo con triptofano	diminuzione	diminuzione

TSD = Test di soppressione al desametasone; GH= Ormone della crescita; FSH= Ormone follicolo-stimolante; LH= Ormone luteinizzante; PRL= Prolattina.

Aumentato rilascio di ormoni controregolatori

- ✓ Adrenalina e glucagone causano il rapido innalzamento della glicemia
- ✓ GH e glucocorticoidi mantengono l'innalzamento della glicemia su un più lungo periodo

già 40 anni fa si era visto che:

- ✓ i pz depressi rispetto ai controlli mostrano una tendenza all'insulino-resistenza durante i test di tolleranza al glucosio per via e.v. (Mueller PS et al. Arch Gen Psychiatry 1968; Wright JH et al. Br J Psychiatry 1978) e per os (Winokur A et al. Am J Psychiatry 1988)

Alterazioni del trasporto del glucosio

A livello centrale

- ✓ I trasportatori del glucosio GLUT1 (cellule endoteliali e astrociti) e GLUT3 (neuroni) sono in grado di trasportare il tracciante fluorodesossiglucosio (FDG) attraverso la barriera ematoencefalica
- ✓ alla PET nel depresso si è vista una riduzione del consumo di glucosio a livello della corteccia prefrontale laterale sinistra (Baxter et al. Arch Gen Psychiatry 1985; Baxter et al. Arch Gen Psychiatry 1989)
- ✓ Con il trattamento della depressione migliorava il consumo di glucosio all'interno della corteccia cingolata, della corteccia prefrontale e/o dei gangli della base (Martinot et al. Am J Psychiatry 1990)

Alterazioni del trasporto del glucosio

A livello periferico

- ✓ Il GLUT 4 è presente principalmente a livello del tessuto adiposo, del tessuto cardiaco e del tessuto muscolare
- ✓ La spettroscopia con risonanza magnetica ha dimostrato che la ridotta sensibilità all'insulina presente nei diabetici comporta difetti nel trasporto del glucosio attraverso le membrane plasmatiche (Petersen KF et al. Am J Cardiol 2002)
- ✓ Sono in corso studi per identificare in quale misura tali perturbazioni glucoregolatrici interessino il GLUT 4 e se ciò avvenga anche nei pazienti depressi con o senza diabete (Steptoe A. Depression and Physical Illness. Cambridge University Press 2007)

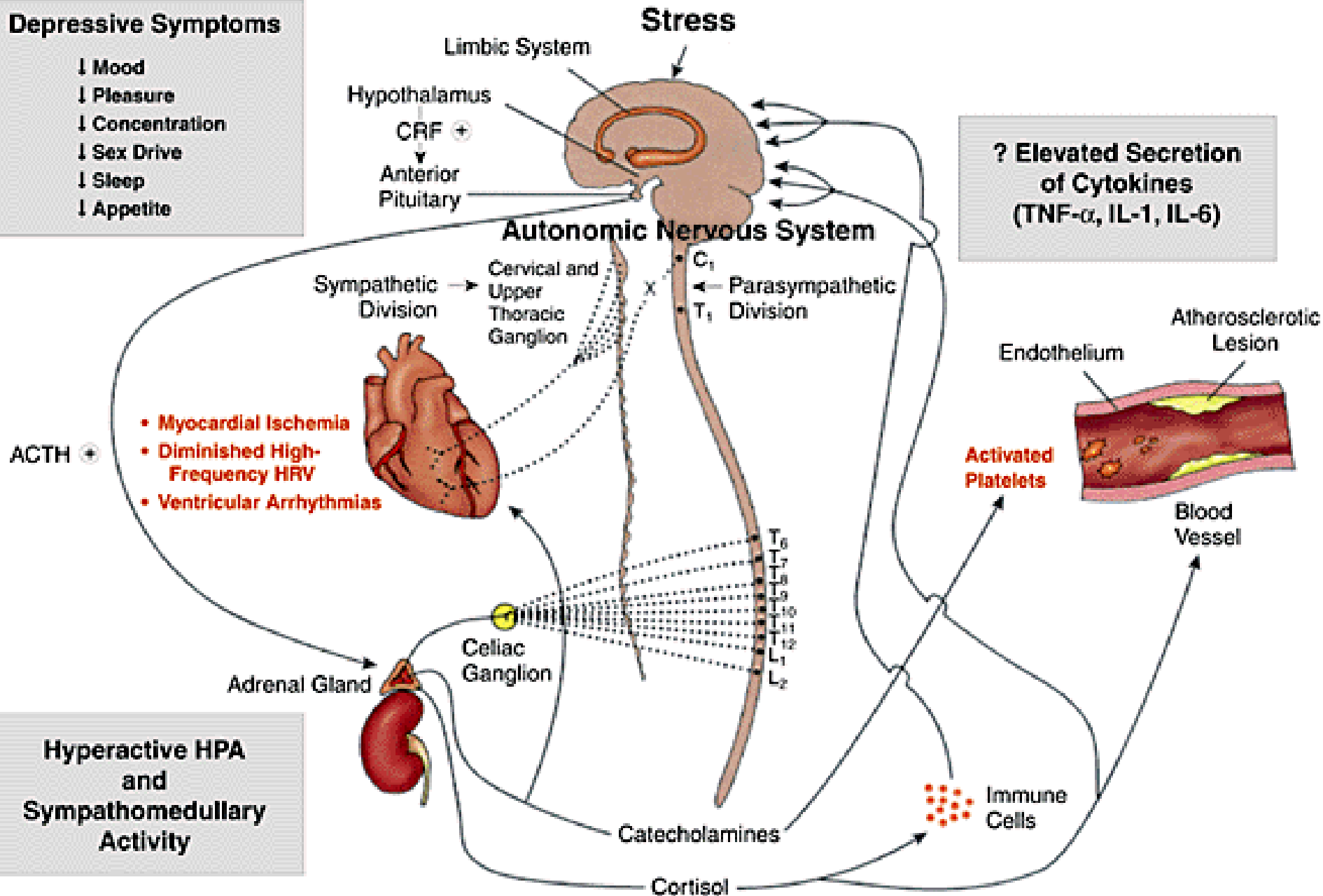
Produzione di citochine proinfiammatorie

- ✓ Citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-alpha) sono elevate in molti pazienti con diabete, secrete dal tessuto adiposo (Fried SK. J Clin Endocrinol Metab 1998) e sono causa di insulino-resistenza anche in soggetti apparentemente sani (Fernandez-Real JM. J Clin Endocrinol Metab 2001)
- ✓ E' stato dimostrato come esse siano sovraespresse anche nei depressi con o senza diabete, facendo della depressione una patologia a rilevante componente pro-infiammatoria (Miller GE et al. Am J Cardiol 2002)

The Relationship Between Major Depression and Cardiovascular Disease

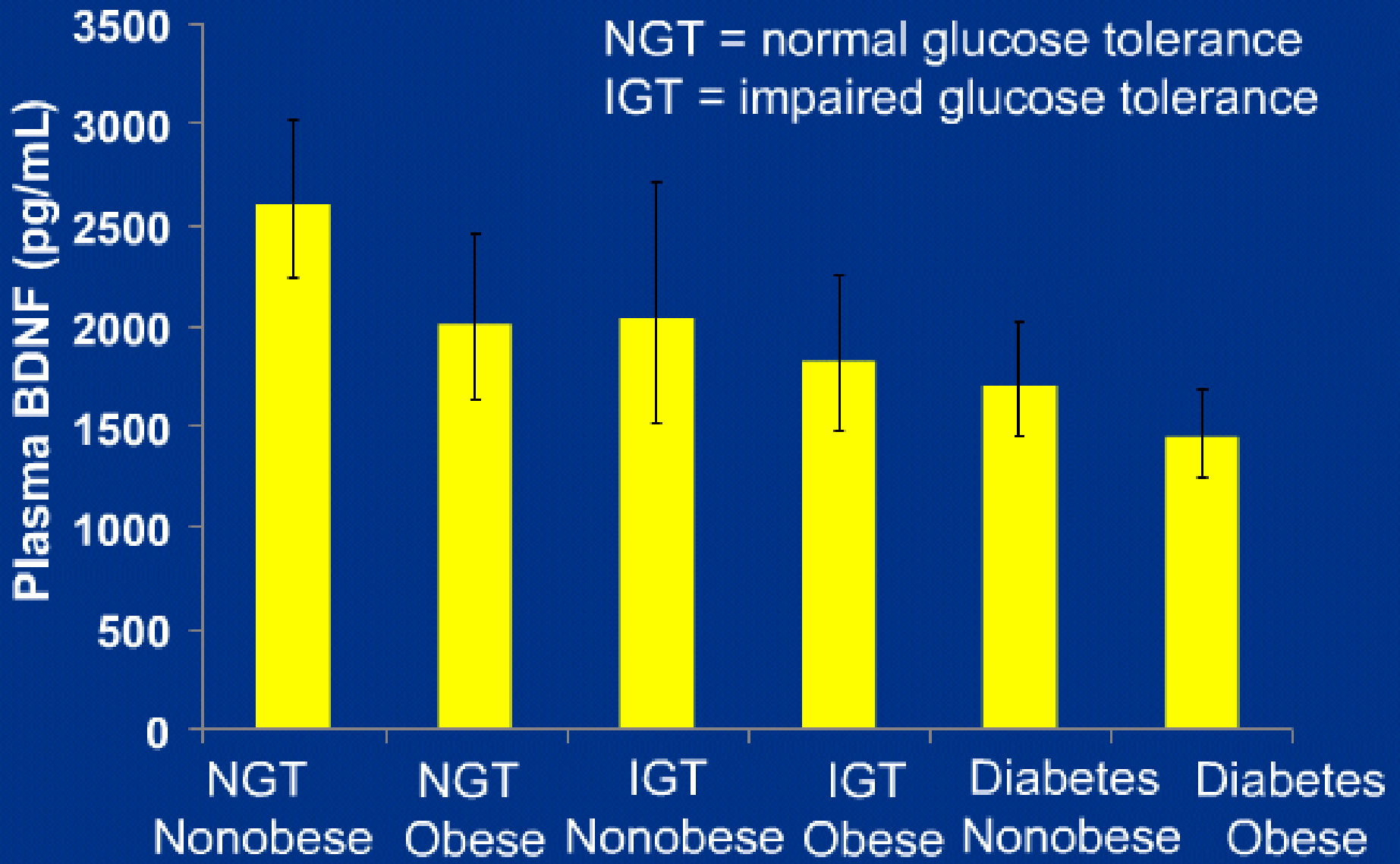
Depressive Symptoms

- ↓ Mood
- ↓ Pleasure
- ↓ Concentration
- ↓ Sex Drive
- ↓ Sleep
- ↓ Appetite



- ✓ Il BDNF appartiene alla famiglia dei fattori neurotrofici che giocano un ruolo chiave nello sviluppo, nel trofismo e nella crescita neuronali, con implicazione nei processi mnemonici e di apprendimento
- ✓ Negli studi su animali si è visto come questo fattore sia collegato all'insulino-resistenza e allo sviluppo di diabete

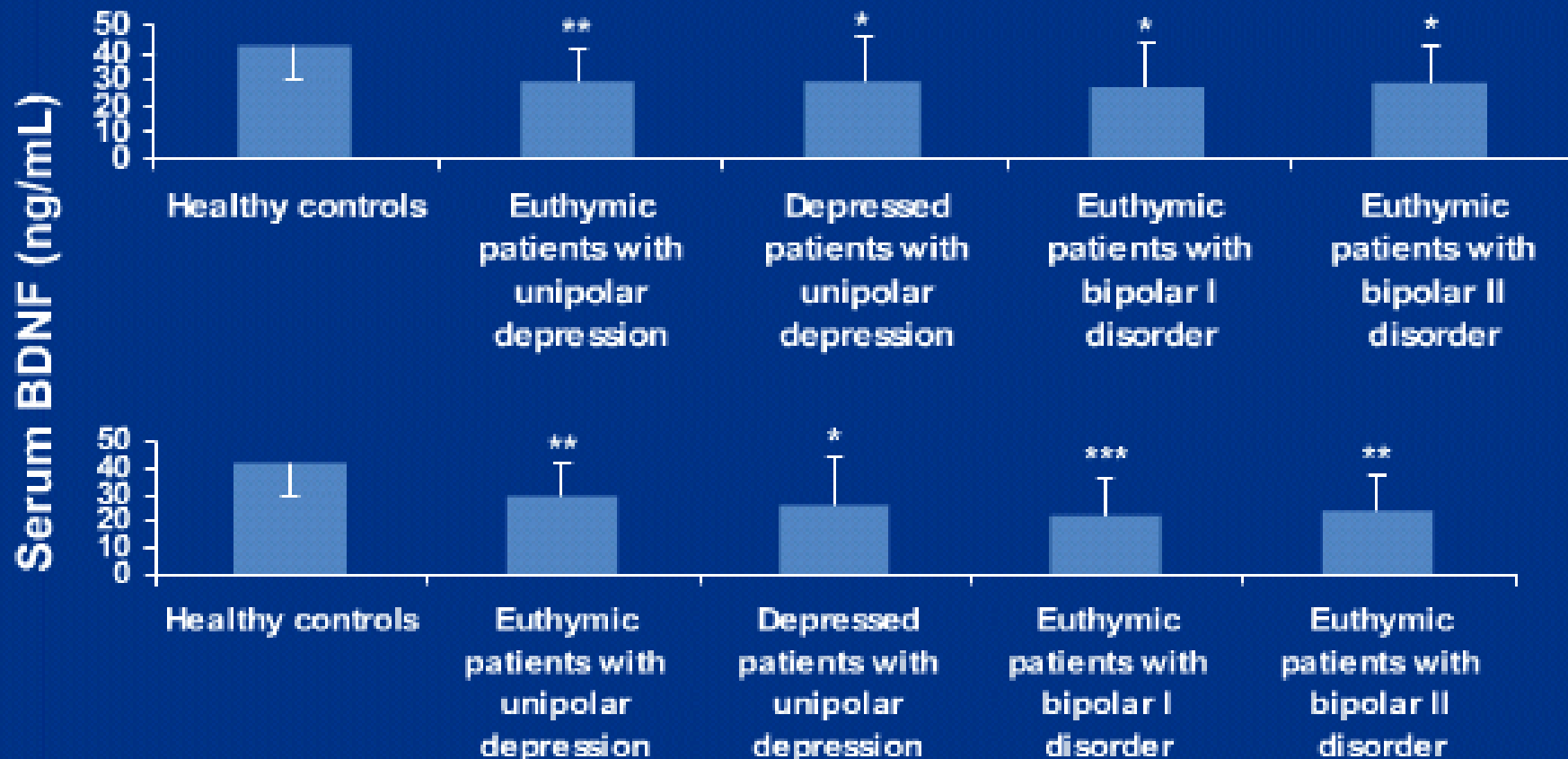
BDNF & Type 2 Diabetes



Krabbe KS, et al. *Diabetologia*. 2007;50(2):431-438.

Il BDNF è risultato ridotto nei pazienti con disturbo dell'umore, sia in fase di malattia che di eutimia

Decreased BDNF in Mood Disorders



BDNF=brain-derived neurotrophic factor. MDE=major depressive episode. SD=standard deviation. Serum BDNF levels in healthy controls, in patients with MDE, and in euthymic patients with unipolar depression, bipolar I, or bipolar II disorders. Data are expressed as mean \pm SD. (A) Drug-treated + drug-free patients. (B) drug-free patients. * $p < .05$. ** $p < .02$. *** $p < .005$ vs healthy controls (post-hoc Tukey's test).
 Monteleone P, et al. *Bipolar Disorders*. 2008;10(1):95-100.

Concludendo

- ✓ E' ampiamente dimostrato come la depressione si associ a sindromi fisiopatologiche complesse che vanno dall'obesità al diabete e all'aumento complessivo del rischio cardiovascolare (sd. metabolica)
- ✓ Tale comorbidità costituisce un grave problema per la salute del paziente e per l'aumento dei costi sanitari
- ✓ I fattori in gioco sono sia di origine comportamentale (sedentarietà, alimentazione, scarsa compliance ter.) sia di origine fisiopatologica (stato pro-infiammatorio, aumento degli ormoni della controregolazione gluco-metabolica)
- ✓ Sebbene molte connessioni tra depressione e sindrome metabolica necessitino ulteriori studi si può affermare che il paziente depresso è anche un paziente a maggior rischio "metabolico" e necessita un'attenta considerazione sotto tale profilo (Harvey BH. Is major depressive disorders a metabolic encephalopathy? Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008; McIntyre et al. Should depressive syndromes be reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? Ann Clin Psychiatry 2007)

Tabella 59.9 Psicofarmaci e diabete

	Rischio basso	Rischio lieve-moderato	Rischio moderato-alto
Antidepressivi	SSRI RIMA Moclobemide NARI Reboxetina SNRI Venlafaxina Atipici Nefazodone Trazodone	SSRI Fluoxetina NaSSA Mirtazapina TCA Atipici Mianserina	IMAO
Antipsicotici	Tipici Amisulpiride Butirrofenoni Loxapina Sulpiride Tioxanteni Atipici Risperidone	Tipici Fenotiazine Zotepina Atipici Quetiapina	Atipici Clozapina Olanzapina
Ansiolitici e ipnoinducenti	BDZ Buspirone Clometiazolo Zaleplon Zolpidem Zopiclone	Beta-bloccanti	
Anticonvulsivanti	Acetazolamide Barbiturici BDZ Carbamazepina Etosuccimide Gabapentin Oxacarbazeoina Vigabatrin	Fenitoina Tiagabina Topiramato Valproato	
Miscellanea	Acamprosato Anticolinergici Anticolinesterasici Litio Metilfenidato Modafinil	Bupropione Disulfiram	

IMAO = Inibitori delle Monoaminossidasi; SSRI = Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina; TCA = tricyclici; RIMA = Inibitori Reversibili delle Monoaminossidasi; NARI = Inibitore del Reuptake della Noradrenalina; NaSSA = Antidepressivo Specifico Serotoninergico e Noradrenergico; SNRI = Inibitore del Reuptake della Serotonina e della Noradrenalina

Tabella 59.10 Psicofarmaci e aumento di peso

	Rischio basso	Rischio lieve-moderato	Rischio moderato-alto
Antidepressivi	TCA Amitriptilina Imipramina IMAO Isocarbossazide Fenelzina NaSSA Mirtazapina	SSRI Fluoxetina	SSRI RIMA Moclobemide SNRI Venlafaxina Atipici Trazodone Nefazodone
Antipsicotici	Tipici Aloperidolo Fenotiazine Zotepina Atipici Clozapina Olanzapina Quetiapina Risperidone	No	Tipici Molandone Loxapina Atipici Ziprasidone
Ansiolitici e ipnoinducenti	No	No	BDZ
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Litio Valproato Vigabatrin	Topiramato Felbamato	Lamotrigina Gabapentin Fenobarbitale Fenitoina
Miscellanea	No	Amfetamine Metilfenidato	Modafinil

IMAO = Inibitori delle Monoaminoossidasi; SSRI = Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina; TCA = triciclici; RIMA = Inibitori Reversibili delle Monoaminoossidasi; NARI = Inibitore del Reuptake della Noradrenalina; NaSSA = Antidepressivo Specifico Serotoninergico e Noradrenergico; SNRI = Inibitore del Reuptake della Serotonina e della Noradrenalina.

GRAZIE !