

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Relación de causalidad entre agonistas de GLP-1 y la sintomatología depresiva en pacientes con Diabetes tipo 2: Una revisión sistemática

Causal relationship between GLP-1 agonists and depressive symptomatology in patients with type 2 Diabetes: A systematic review.

Alumno:

Liberio Barroso, Farley
ORCID: 0009-0004-2794-9782
Farley.LiberioBarroso@Alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián, Estrin
ORCID: 0000-0002-5748-3109
MarceloAdrian.Estrin@UAI.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos

Intentar describir todo, es reducir todo: el esfuerzo, las dificultades, el compromiso y el aprendizaje que es fundamental durante este gran periodo de graduación. Estos años fueron de crecimiento y forjaron mi personalidad. Tengo mucho que agradecer. A Dios primero que nada por sus medidas, intervenciones y por los buenos amigos que puso en mi vida y me ayudaron mucho en este ciclo. En segundo lugar, aunque estaban lejos, mis padres y mi hermana siempre estuvieron presentes. En particular, mi madre, que es la mujer más fuerte y de más tierno corazón que conozco. También quisiera agradecer a los profesores que fueron parte de este camino y que tanto me enseñaron, especialmente al profesor Marcelo Estrin que aceptó ser mi tutor en esta etapa tan importante. Que Dios me ayude a no desanimarme nunca, a no detenerme nunca, a ampliar siempre mis horizontes más allá de la enfermedad, para no sufrir nunca la miopía de no ver al prójimo. Todo lo aquí escrito es la emoción que expande mi corazón en inmensa gratitud y desborda la luz de mi conciencia y de mi intelecto. ¡Gracias Dios! ¡Gracias, Argentina!

Relación de causalidad entre agonistas de GLP-1 y la sintomatología depresiva en pacientes con Diabetes tipo 2: Una revisión sistemática

Causal relationship between GLP-1 agonists and depressive symptomatology in patients with type 2 Diabetes: A systematic review

Autores: *Liberio Barroso F, Estrin M*

Resumen

Introducción: *Los agonistas de los receptores del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) son fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y algunos (Liraglutida e Semaglutida) para perdida de peso con efectos significativos en la grasa visceral. Los efectos adversos incluyen los síntomas gastrointestinales como nauseas, vómitos o diarrea y se asocia con un aumento de la frecuencia de pancreatitis aguda.* ***Material y métodos:*** *Esta revisión sistemática ha utilizado buscadores como PubMed, Google académico, Cochrane y la plataforma Acsess Medicina para búsqueda de bibliografía que investigan los efectos de los agonistas de los receptores de GLP-1 frente a otras terapias antidiabéticas sobre los síntomas depresivos entre ellos la ideación suicida, encontrando un total de 07 potenciales artículos con relación del uso de agonistas de GLP-1 y sus efectos a nivel neuropsicológicos.* ***Resultados:*** *De los 07 artículos analizados se detalla el tipo de diseño de estudio, el periodo, la cantidad de pacientes incluida, la cantidad de pacientes con diagnostico de Diabetes, el uso agonista de GLP-1 frente a otras terapias de tratamiento de control.* ***Conclusión:*** *Los estudios analizados indican que los agonistas de GLP-1 fueron significativamente superiores al de los tratamientos de control en relación con el efecto de la sintomatología antidepresiva, el mecanismo por cual ocurre ese efecto sigue sin esclarecerse. No se halló ninguna evidencia comprobable disponible que muestra una asociación causal de los agonistas de glp-1 y la sintomatología depresiva en pacientes con Diabetes tipo 2.*

Palabras Clave: *GLP-1, Therapy, Depression, Diabetes, Obesity.*

Abstract

Background: *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are drugs used for the treatment of type 2 diabetes and some (Liraglutide and Semaglutide) for weight loss with significant effects on visceral fat. Adverse effects include gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting or diarrhea and is associated with an increased frequency of acute pancreatitis.* ***Material and methods:*** *This systematic review has used search engines such as PubMed, Google Scholar, Cochrane and the Acsess Medicine platform to search for literature investigating the effects of GLP-1 receptor agonists versus other antidiabetic therapies on depressive symptoms including suicidal ideation, finding a total of 07 potential articles related to the use of GLP-1 agonists and their*

neuropsychological effects. ***Results:*** *Of the 7 articles analyzed, the type of study design, the period, the number of patients included, the number of patients diagnosed with diabetes, and the use of GLP-1 agonist versus other control treatment therapies are detailed.* ***Conclusion:*** *The studies reviewed indicate that GLP-1 agonists were significantly superior to control treatments in relation to the effect of antidepressant symptomatology, the mechanism by which this effect occurs remains unclear. We found no available verifiable evidence showing a causal association of GLP-1 agonists and depressive symptomatology in patients with type 2 Diabetes.*

Keywords: *GLP-1,Therapy, Depression, Diabetes, Obesity.*

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde de 1975, la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo y en 2016, mas de 1900 millones de adultos de 18 o mas anos tenían sobrepeso, de los cuales mas de 650 millones era obesos.(1) Eso es importante, ya que dos de las complicaciones mas frecuentes de la obesidad son una intolerancia anormal a la glucosa y la diabetes tipo 2.(2) La OMS estima que el numero de personas con diabetes casi se ha cuadriplicado desde de 1980 (alrededor de 422 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes) y más 95% es DM tipo2 y que las causas son complejas pero el aumento se debe en parte al aumento de las personas con sobrepeso y obesas.(3)

Resulta de interés la acumulación de evidencia indicando como la Diabetes de tipo 2 que esta intrínsecamente relacionada con el sobrepeso y la obesidad, está vinculada con un mayor riesgo de depresión(4), y ya en el siglo XVII el medico británico Thomas Willis ya había reconocido una asociación entre la diabetes y la depresión. El fato es que la prevalecían de la depresión en pacientes con diabetes es aproximadamente el doble que la de la población general sin diabetes(5) o sea tienen una relación bidireccional donde la presencia de una aumenta el riesgo de desarrollar la otra y dentro de los varios síntomas de depresión constan los pensamientos o ideación suicida como un criterio clave para diagnostico del trastorno depresivo según el Manual Diagnostico y Estadístico de los trastornos Mentales quinta edición (DSM-V). (6)

La Diabetes tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa hepática. Diversos defectos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina causan el fenotipo mas común de hiperglucemia en la Diabetes tipo 2 y tienen grandes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de fármacos para corregir o modificar trastornos metabólicos específicos. (7) Dentro de esas posibilidades tenemos los secretagogos de insulina que intensifican las señales del receptor GLP1-. Las “incretinas” amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Los fármacos que actúan como agonistas del receptor para GLP-1 o intensifican la actividad de GLP-1 endógena están aprobados para el tratamiento de la DM tipo 2. Los fármacos en esta clase no ocasionan hipoglucemia por la naturaleza dependiente de glucosa de la secreción de insulina estimulada por incretina (a menos que se esté utilizando de manera concomitante un fármaco que pueda ocasionar hipoglucemia, como las sulfonilureas, etc.). Los agonistas al receptor de GLP-1 intensifican la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprimen el glucagón y lentifican el vaciamiento gástrico. Dichos productos no estimulan el incremento ponderal; de hecho, muchos pacientes presentan pérdida de peso moderado e inhibición del apetito. Los agonistas de acción corta de los receptores de GLP-1 son la exenatida (dos veces al día), la liraglutida (diario) y la lixisenatida (diario). Entre los agonistas de acción prolongada de los receptores de GLP-1 se encuentran la dulaglutida, la lixisenatida, la semaglutida y la exenatida de liberación sostenida, todas administradas de forma semanal. Los agonistas de receptores de GLP-1 de acción corta proporcionan mayor cobertura posprandial, mientras que los de acción prolongada reducen la glucemia en ayuno y la posprandial. Hoy en día, está disponible la semaglutida oral de administración diaria; depende de la absorción gástrica para evadir su degradación proteolítica en el intestino delgado. Todos se modifican para evitar la inactivación enzimática por parte de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) en la circulación.

Un análogo de GLP-1 es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia del GLP-1 nativo que tiene una semivida aproximada de 2 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-1 (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-1. La liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, es casi idéntica a la GLP-1 nativa, excepto por una sustitución de aminoácido y la adición de un grupo acilo graso (acoplado con un espaciador del ácido gamma glutámico), que promueve la unión a albúmina y proteínas plasmáticas y prolonga su semivida. Dosis más elevadas de liraglutida y semaglutida que las que se usan para efectos de reducción de glucosa son eficaces para la pérdida de peso en pacientes obesos. El tratamiento con liraglutida se ha asociado con disminución en las tasas de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en la enfermedad cardiovascular establecida, con tasas más bajas de nefropatía diabética. En poblaciones

similares de pacientes, el tratamiento con semaglutida se ha vinculado con menos eventos de CVD y nefropatía diabética, pero con una mayor tasa de complicaciones relacionadas con retinopatía. Por otra parte, la dulaglutida se ha relacionado con una reducción tanto de eventos de CVD como de complicaciones compuestas relacionadas con nefropatía y retinopatía microvascular, impulsada principalmente por la prevención de eventos renales. Con la administración de exenatida una vez a la semana o lixisenatida no se han observado reducciones similares en la incidencia de eventos de CVD. El tratamiento con estos fármacos debe iniciar con una dosis baja para evitar los efectos adversos iniciales; el factor limitante es la náusea. Los agonistas del receptor para GLP-1 pueden usarse en regímenes combinados con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas. Algunos pacientes que toman secretagogos de la insulina requieren una dosis menor de esos fármacos para prevenir la hipoglucemia. Los principales efectos secundarios son náuseas, vómitos y diarrea. Algunas preparaciones se acompañan de una alerta de la FDA por el aumento en el riesgo de tumores de las células C tiroideas en roedores y están contraindicadas en individuos con carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple. Los agonistas de los receptores de GLP-1 retrasan el vaciamiento gástrico, por lo que influyen en la absorción de otros fármacos. Se desconoce si los agonistas de los receptores de GLP-1 incrementan la supervivencia de las células beta o favorecen su proliferación en seres humanos al igual que ocurre en roedores, pero estos fármacos no parecen modificar la evolución de la DM tipo 2.Hay evidencias que sustentan un riesgo potencialmente mayor para desarrollar pancreatitis aguda con el consumo de agonistas del receptor de GLP-1. Por ahora es razonable evitar estos fármacos en pacientes con enfermedad pancreática o con otros factores de riesgo significativo para pancreatitis aguda (p. ej., uso intensivo de alcohol, elevación grave de las concentraciones de triglicéridos, hipercalcemia). (8)

La agencia de medicina europea (EMA) emitió una declaración de revisión sobre los agonistas de receptores de GLP-1 en el 03 de julio de 2023 y se espera que concluya en noviembre de 2023. Los fármacos en cuestión son la semaglutida, liraglutida pero se ha ampliado para incluir otros agonistas de los receptores de GLP-1 que son medicamentos utilizados para el tratamiento de la obesidad y de la diabetes tipo 2. Esta revisión cuenta con 150 informes de posibles casos de autolesión y pensamientos suicidas y fue desencadenada por la agencia de medicamentos de Islandia. Es importante tener en cuenta que esta revisión se esta llevando a cabo en el contexto de un procedimiento de señal que es una información sobre un nuevo evento adverso que es potencialmente causado por un medicamento y esa presencia de la señal no significa necesariamente que el medicamento haya causado el evento adverso. Dichos medicamentos están autorizados para el control de peso, junto con la dieta y la actividad física en personas obesas o con sobrepeso pero la semaglutida esta autorizada para el tratamiento de adultos con diabetes tipo 2 pero se ha utilizado con una indicación off label para ocasionar perdida de peso, entonces no esta claro se los casos notificados están relacionados con los propios medicamentos o con las condiciones subyacentes de los pacientes u otros factores.(9)

La mayor preocupación es que los pacientes, por dicha noticia, se estén planteando suspender su tratamiento, lo que seria muy perjudicial, especialmente para personas con diabetes tipo 2, que podría llevar a un descontrol de la enfermad. Entretanto hay una serie de artículos ya publicados que sugiere que se requiere un estudio mas amplio y que la cantidad de estudios disponibles son bajas y con alta heterogeneidad que los análogos de GLP-1 pueden considerarse como fármacos con beneficio antidepresivo, utilizando tanto en monoterapia como de forma complementaria. **(10–15)**

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio.

Este estudio es una revisión sistemática de la literatura encontrada buscando estudiar la relación de casualidad entre la sintomatología de pensamientos o ideación suicida con uso de agonistas de GLP-1 en personas con diabetes tipo 2.

Población de estudio

Los elementos de estudio de esta revisión sistemática incluyeron artículos científicos referentes a la población que padece de Diabetes Melitos tipo 2 en uso de análogos de GLP-1 frente a otras terapias para la enfermedad.

Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticados con Diabetes tipo 2, en cualquier unidad asistencial, después de mediciones repetidas de glucosa en sangre.
- Ensayos controlados y estudios prospectivos de cohortes.
- Pacientes con Diabetes tipo 2 y con sintomatología de depresión.
- Uso de medicamentos antidiabéticos entre ellos agonistas de GLP-1.
- Artículos del tipo revisiones sistemáticas.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con otros trastornos mentales.
- Pacientes ya diagnósticos con depresión en el momento del diagnostico de la diabetes.
- Revisión de artículos que carecían de autenticidad.

Ámbito del estudio

El estudio se desarrollo en un ámbito universitario en la Universidad Abierta Interamericana.

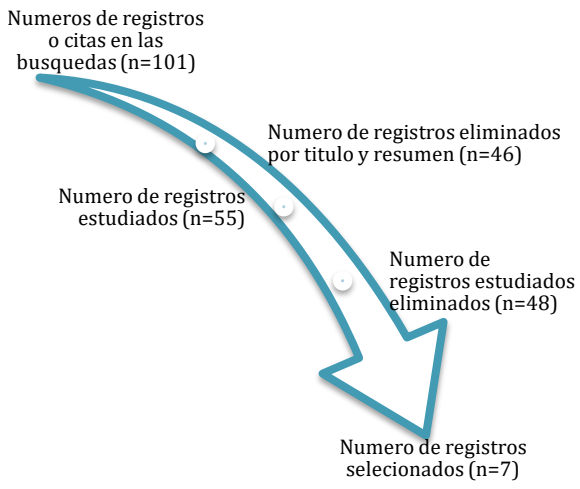
Recolección de los datos

Se utilizaron los buscadores PubMed, Google Académico, Cochrane, la plataforma Access Medicina para buscar y recolectar la bibliografía y datos necesarios para encontrar literatura relacionada al uso de los agonistas de GLP-1 y sus efectos terapéuticos como adversos y la posible relación de casualidad con la sintomatología depresiva en pacientes con Diabetes tipo 2. Entretanto, lo encontrando fue una acumulación de evidencias bibliográficas que incluía base de datos electrónicas tanto en ingles como español de la potencialidad terapéutica antidepresiva de los agonistas de GLP-1.

RESULTADOS

Esta revisión sistemática de la literatura disponible ha utilizado plataformas de base de datos tales como Google Académico, PubMed y Cochrane, sin filtros, restricción de idioma o de tiempo. Se han seleccionado un total de 07 artículos, analizando título, resumen y posteriormente todo el articulo.

Identificación de los artículos:



Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression – A population-based cohort and nested case-control study(4)

Ida Kim Wium-Andersen, Merete Osler, Martin Balslev Jørgensen, Jørgen Rungby, Marie Kim Wium-Andersen.
Fecha: junio de 2022.

Este estudio durante el período comprendido entre 2000 y 2012, se realizó basado en registros en el que se incluyó a un grupo de personas diagnosticadas con diabetes tipo 2 116.699 y a otro grupo de referencia compuesto por 116.008 personas sin diabetes, que fueron seleccionadas de acuerdo a su edad, sexo y lugar de residencia. A todos los participantes se les hizo un seguimiento para detectar cualquier diagnóstico de depresión o prescripción de medicamentos antidepresivos. Dentro de la cohorte, se llevó a cabo un estudio de casos y controles utilizando un muestreo de conjunto de riesgos, para evaluar el uso de diferentes medicamentos antidiabéticos como la insulina, metformina, sulfonilureas, glinidas combinadas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), inhibidores de la proteína de transporte de sodio-glucosa 2 (SGLT2) y acarbosa, y su posible asociación con la depresión.

Los resultados del estudio mostraron que los pacientes con diabetes tenían una mayor probabilidad de desarrollar depresión en comparación con las personas sin diabetes (un ratio de riesgo de 1,14 con un intervalo de confianza del 95% de 1,14-1,15). Sin embargo, se observó que el uso de dosis bajas de metformina, inhibidores de la DPP4, análogos de GLP1 e inhibidores de la SGLT2 se asociaron con un menor riesgo de depresión en los pacientes con diabetes en comparación con aquellos que no los utilizaban. Específicamente, se encontró que los usuarios de inhibidores de la proteína 2 del transporte de sodio y glucosa presentaban el menor riesgo de depresión, con un cociente de probabilidades de 0,55 (0,44-0,70). Por otro lado, el uso de insulina, sulfonilurea y dosis altas de metformina se asoció con un mayor riesgo de depresión. En conclusión, el estudio sugiere que los usuarios de medicamentos antidiabéticos específicos como los agonistas de GLP-1, tenían un menor riesgo de depresión en comparación con los no usuarios.

Psychological and quality of life changes in patients using GLP-1 analogues (10)

Paul Grant, David Lipscomb, John Quin
Fecha: Julio – Agosto de 2011

Se evaluaron dos grupos de pacientes con diabetes tipo 2 que tenían un control glucémico deficiente con medicamentos orales. Se utilizó una batería de pruebas psicológicas y de calidad de vida bien validadas al inicio del estudio, antes de comenzar el tratamiento, y nuevamente después de 6 meses de terapia continua. También se realizaron mediciones de índice de masa corporal (IMC) y hemoglobina A1c (HbA1c).

Los resultados mostraron que en el grupo de pacientes tratados con exenatida (n=71), hubo una mayor satisfacción con el tratamiento (P<.05), así como una puntuación de bienestar más alta después de 6 meses (P<.05). Además, las puntuaciones de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria disminuyeron significativamente en comparación con el grupo tratado con insulina (n=67) (P<.05). Estos hallazgos se mantuvieron incluso después de tener en cuenta los cambios en el IMC mediante un análisis de covarianza. Sin embargo, vale destacar que el efecto de estos cambios fue relativamente pequeño según el tamaño del efecto calculado utilizando la d de Cohen. El estudio resalta que requiere un estudio mas amplio para confirmar los interesantes hallazgos y sugiere que aunque la exenatida y la insulina parecen tener una eficacia similar para el tratamiento de la diabetes tipo 2 el bienestar generalmente tiende a mejorar en los pacientes tratados con exenatida y podía usarse como terapia complementaria para la depresión.

A systematic review of the antidepressant effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) functional agonists: Further link between metabolism and psychopathology Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders". Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders. (14)

Marco Pozzia, Faizan Mazharb, Gabriëlla G.A.M. Peetersb, Chiara Vantaggiatoa, Maria Nobilea, Emilio Clementia, Sonia Radiceb, Carla Carnovaleb
Fecha: Octubre de 2019

Este estudio realizo la búsqueda de literatura, se encontraron un total de 815 artículos, de los cuales únicamente 8 eran elegibles para el metanálisis. Tanto los tratamientos de control (RR = -0,67, IC del 95% -0,99 - -0,36, Z = 4,24, p < 0,0001) como los agonistas funcionales GLP-1 (RR = -1,28, IC del 95% -2,34 - -0,21, Z = 2,35, p = 0,02) mostraron una reducción significativa en las puntuaciones de la escala de clasificación de la depresión, aunque los agonistas funcionales GLP-1 mostraron una tendencia a ser más efectivos. Además, al realizar una selección específica incluyendo solo estudios realizados en pacientes diabéticos que no excluyeron a los pacientes deprimidos, se encontró que el efecto de los agonistas funcionales GLP-1 (RR = -2,09, IC del 95% -2,28 - -11,91, Z = 22,5, p < 0,0001) fue significativamente superior al de los tratamientos de control (RR = -0,57, IC del 95% -0,66 - -0,94, Z = 13,6, p < 0,00001).

Como discusión resalta que los resultados de esta metaanálisis deben ser interpretados con cautela debido a la baja cantidad de estudios disponibles y la alta heterogeneidad encontrada. En caso de que otros ensayos confirmen esta hipótesis, los agonistas funcionales de la GLP-1 podrían considerarse como una opción antidepresiva, ya sea como complemento o en monoterapia, y podrían tener un valor particular en la prevención de los efectos metabólicos adversos de las terapias antipsicóticas a largo plazo utilizadas en la rehabilitación.

The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis (15)

Xinda Chen, Peiyi Zahao, Weihao Wang, M.D.,Ph.D,, Lixin Guo, Qi Pan
Fecha: Agosto 2023

El análisis combinado de datos en el metanálisis, que involucró a 2.071 participantes, examinó los resultados de 5 ensayos controlados aleatorios y 1 estudio de cohorte prospectivo.

Los resultados del metanálisis indicaron que hubo una disminución significativa en las puntuaciones de la escala de clasificación de la depresión cuando los pacientes recibieron tratamiento con GLP-1RA en comparación con los tratamientos de control (SMD = -0,12, IC del 95% [-0,21, −0,03], pSMD <0,01, I2 = 0%, pQ = 0,52). Al analizar los subgrupos, se encontró que estos efectos beneficiosos en la reducción de los síntomas depresivos fueron consistentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (SMD = −0,12, IC del 95% [-0,21, −0,03], pSMD <0,01, I2 = 2%, pQ = 0,40). Al final los hallazgos del estudio sugieren que los GLP-1RA podrían ser una opción de tratamiento prometedora para aliviar los síntomas depresivos en seres humanos adultos.

Patient-reported outcomes among patients using exenatide twice daily or insulin in clinical practice in six European countries: the CHOICE prospective observational study.(16)

Matthew Reaney, Chantal Mathieu, Claes-Göran Östenson, Stephan Matthaei, Thure Krarup, Jacek Kiljański, Carole Salaun-Martin, Hélène Sapin, Michael Theodorakis, and Bruno Guerci.
Fecha: Diciembre 2013

Este estudio choice fue prospectivo observacional de 24 meses que se llevó a cabo en seis países europeos. Los pacientes fueron asignados para recibir tratamiento con exenatida dos veces al día (BID) o insulina, según la decisión clínica del médico. Se recolectaron datos clínicos y de resultados reportados por los pacientes (PRO) al inicio del estudio (inicio de la terapia

inyectable) y posteriormente a los aproximadamente 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

Las dos cohortes de tratamiento presentaban características iniciales diferentes, por lo cual no se realizaron comparaciones estadísticas de los puntos finales entre las cohortes principales. Un total de 2388 pacientes fueron elegibles para el análisis (cohorte de exenatida BID, n = 1114; cohorte de insulina, n = 1274). La proporción de pacientes en ambas cohortes del estudio CHOICE que informaron al menos algún problema de "ansiedad/depresión" disminuyó numéricamente a lo largo de los 24 meses, según lo evaluado por EQ-5D, y se observaron pequeñas mejoras promedio en los niveles de ansiedad y depresión según HADS. Sin embargo, estas observaciones se vieron afectadas por un aumento en las proporciones de datos faltantes desde el inicio hasta los 24 meses.

Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes (17)

B W Bode, M A Testa, M Magwire, P M Hale, M Hammer, L Blonde, A Garber; LEAD-3 Study Group
Fecha: Julio 2010

En ese estudio, setecientos treinta y dos pacientes que padecían diabetes tipo 2 completaron un extenso cuestionario durante un estudio que duró 52 semanas y que fue aleatorizado y doble ciego. Durante este estudio, se comparó el efecto de dos dosis diferentes de liraglutida (1,2 mg y 1,8 mg) con la glimepirida 8 mg, en términos de la puntuación compuesta de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL en inglés).

Se encontró que la puntuación compuesta de HRQoL mejoró de manera más favorable y significativa en aquellos pacientes que recibieron liraglutida 1,8 mg en comparación con aquellos que tomaron glimepirida ($p = 0,004$). Este efecto beneficioso se observó principalmente en las escalas compuestas relacionadas con la salud mental y emocional, el bienestar psicológico, la angustia psicológica y la salud percibida en general (todos con valores $p < 0,05$). En particular, las puntuaciones más altas en las escalas de salud mental y emocional reflejaron una mayor mejora en los dominios del bienestar psicológico, que incluyen subescalas de afecto positivo general, satisfacción con la vida y lazos emocionales, así como en el dominio de la angustia psicológica, que abarca subescalas de ansiedad, depresión, control conductual y emocional. Al final el estudio sugiere que es probable que los avances en la salud mental, hayan sido impulsados por una combinación de un mejor control de los niveles de azúcar en sangre, una mayor pérdida de peso y una percepción de esa reducción en el peso, así como una menor preocupación por el aumento de peso. Todos estos factores alcanzaron una significación estadística en el grupo que recibió la dosis de 1,8 mg de liraglutida.

Examining the risk of depression or self-harm associated with incretin-based therapies used to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink (18)

John-Michael Gamble, Eugene Chibrikov, William K Midodzi, Laurie K Twells, Sumit R Majumdar
Fecha: Octubre de 2018.

Este estudio utilizó un diseño de cohorte que comparo las tasas de incidencias en pacientes que asisten a practicas de atención primaria registradas en el Clinical Practice Research Datalink (CPRD) con sede en el Reino Unido, con depresión de nueva aparacion o autolesión en pacientes con terapias de incretina con las de las sulfonilureas (SU) y otros agente reductores de glucosa.

Desde enero 2007 hasta 2016, excluyendo los pacientes con antecedentes de depresión, autolesión y otras alteraciones psiquicacas, identificaron dos cohortes de terapias basadas en incretinas: un cohorte inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i) que son nuevos usuarios de DPP-4i y SU y un cohorte de agonistas de receptores de péptido-1 similar al gñucacon (GLP-1RA) que consite en nuevos usuarios de GLP-1RA y SU.

Los resultados de este estudio identificaron nuevos usuarios de 6.206 DPP-4i y 22.128 SU en la cohorte de DPP-4 y 501 GLP-1RA y 16.409 SU nuevos usuarios en la cohorte de GLP-1RA. La incidencia de depresión o autolesión fue de 8,2 frente a 11,7 eventos/1000 años-persona en la cohorte DPP-4i y 18,2 frente a 13,6 eventos/1000 años-persona en la cohorte GLP-1RA para terapias basadas en incretina frente a SU, respectivamente. En conclusión los hallazgos del estudio sugiere que las dos terapias de incretina no esta asociadas con un mayor o menor riesgo de depresión o autolesión.

DISCUSIÓN

Analizando, estudiando y buscando información en la bibliografía disponible con el intuito de encontrar artículos que relacionaban al uso de los agonistas de GLP-1 y sus efectos terapéuticos como adversos y la posible relación de casualidad con la sintomatología depresiva en pacientes con Diabetes tipo 2, se han hallado evidencias de la potencialidad terapéutica antidepresiva de los agonistas de GLP-1.

Los estudios analizados abarcan la eficacia y el tratamiento de diversos medicamentos hipoglucémicos incluido los agonistas de GLP-1. Por más que los resultados de los estudios sugieren un efecto antidepresivo, el mecanismo por lo cual ocurre este efecto no esta claro. Algunos sugieren que la mejora de los síntomas depresivos suelen ser consecuencias de la

mejora de los síntomas de la diabetes. Además hay hallazgos preclínicos que destacan la posibilidad de propiedades neurotróficas, neuroprotectoras y de plasticidad sináptica.(19)

Es importante tener en cuenta las limitaciones para hacer esta revisión sistemática, dado que hay poca literatura disponible, el tiempo de seguimiento de los estudios, los diagnósticos previos de los pacientes y las condiciones de control. Este estudio se formulo en base a los fundamentos de la hipótesis de que los análogos de GLP-1 pueden tener efecto antidepresivo.

CONCLUSIÓN

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia de Medicina Europea (EMA), lleva a cabo una revisión de datos donde hasta ahora las autoridades han recuperado y están analizando alrededor de 150 informes de posibles casos de pensamientos suicidas y de autolesión en personas que usaban los agonistas de GLP-1.(9)

Buscando en la literatura disponible que incluyo bases de datos electrónicas sin restricción de idiomas y de tiempo, la evidencia disponible no muestra una relación causal entre el uso de análogos de GLP-1 y sus efectos neuropsicológicos con posibles efectos en la sintomatología depresiva como pensamientos suicidas y autolesiones. Es importante, aclarar que estos síntomas no figuran actualmente como un efecto secundario en la información de ningún agonista del receptor de GLP-1 y que todavía no esta claro si los efectos secundarios investigados por el comité de seguridad de la EMA son propios del medicamento o si están relacionados con las condiciones subyacentes de los pacientes u otros factores.

En conclusión los hallazgos de este estudio, además de no encontrar relación causal, sugiere que los análogos de GLP-1 mismo con las limitaciones presentes inducen reducciones significativas en la sintomatología depresiva y podrían ser un tratamiento para aliviar la sintomatología.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

2. McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 14 de octubre de 2023]. Biopatología de la obesidad. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=268571271&bookid=3118

3. Diabetes [Internet]. [citado 15 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

4. Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wium-Andersen MK. Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression – A population-based cohort and nested case-control study. Psychoneuroendocrinology. 1 de junio de 2022;140:105715.

5. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. Lancet Diabetes Endocrinol. 1 de junio de 2015;3(6):461–71.

6. McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 18 de octubre de 2023]. Depresión. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=261483874&bookid=3069

7. McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 16 de octubre de 2023]. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=268717523&bookid=3118

8. Diabetes mellitus: Tratamiento | Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118&sectionid=269174488#120182028 7

9. EMA. European Medicines Agency. 2023 [citado 19 de octubre de 2023]. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists

10. Cambios psicológicos y de calidad de vida en pacientes que utilizan análogos de GLP-1 - ScienceDirect [Internet]. [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872711000377?via%3Dihub

11. El efecto del índice de masa corporal en la expresión génica del receptor peptídico tipo glucagón en el cerebro post mortem de personas con trastornos del estado de ánimo y psicóticos - ScienceDirect [Internet]. [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X18308423

12. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Mol Metab. 1 de marzo de 2022;57:101351.

13. Reposicionamiento de los tratamientos de la diabetes para los síntomas depresivos: una revisión sistemática y un metanálisis de los ensayos clínicos - ScienceDirect [Internet]. [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453018303238

14. Una revisión sistemática de los efectos antidepresivos de los agonistas funcionales del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1): Vínculo adicional entre el metabolismo y la psicopatología: Sección especial sobre "Estudios de traducción y neurociencia en trastornos afectivos". Editora de sección, Maria Nobile MD, PhD. Esta sección de JAD se centra en la relevancia de los estudios traslacionales y neurocientíficos para proporcionar una mejor comprensión de la base neuronal de los trastornos afectivos. El objetivo principal es resumir brevemente los hallazgos relevantes de la investigación en neurociencia clínica, con especial atención a temas innovadores específicos en los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad. - ScienceDirect [Internet]. [citado 19 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719305932

15. Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, Pan Q. The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry [Internet]. 21 de agosto de 2023 [citado 19 de octubre de 2023];0(0). Disponible en: https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(23)00394-9/fulltext

16. Reaney M, Mathieu C, Östenson CG, Matthaei S, Krarup T, Kiljański J, et al. Patient-reported outcomes among patients using exenatide twice daily or insulin in clinical practice in six European countries: the CHOICE prospective observational study. Health Qual Life Outcomes. 26 de diciembre de 2013;11:217.

17. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, et al. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. julio de 2010;12(7):604–12.

18. Gamble JM, Chibrikov E, Midodzi WK, Twells LK, Majumdar SR. Examining the risk of depression or self-harm associated with incretin-based therapies used to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. BMJ Open. 8 de octubre de 2018;8(10):e023830.

19. Groeneveld ON, Kappelle LJ, Biessels GJ. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. enero de 2016;7(1):5–16.