

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η σχέση μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη και σοβαρών ψυχικών διαταραχών

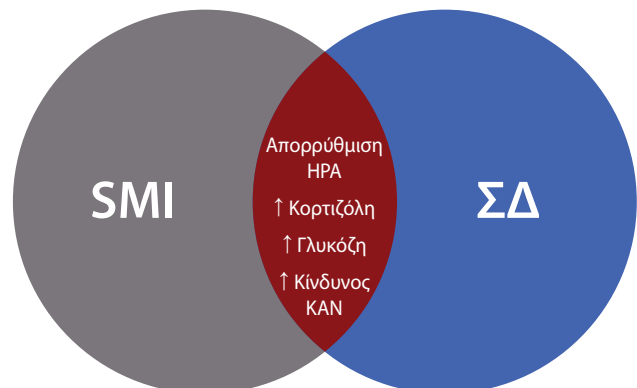
Ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) είναι διπλάσιος έως τριπλάσιος σε άτομα με σοβαρή ψυχική νόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη είναι συχνότερες και πιο σοβαρές στα άτομα με σοβαρές ψυχικές διαταραχές (SMI) και σχετίζονται με πρόωρο θάνατο. Η αιτιολογία του ΣΔ σε άτομα με SMI είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τόσο τους κοινούς διαβητογόνους παράγοντες όσο και τους ειδικούς για κάθε νόσο παράγοντες που σχετίζονται με τη γενετική και τη φαρμακοθεραπεία. Επί πλέον, οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες καθώς και η μειωμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας φαίνεται να κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του ΣΔ. Μέσα από πολλές μελέτες των τελευταίων ετών προτείνονται διάφοροι μηχανισμοί που συσχετίζουν τον ΣΔ με τις σοβαρές ψυχικές νόσους. Γενετικοί, παθοφυσιολογικοί, περιβαλλοντικοί και φαρμακολογικοί παράγοντες συνιστούν βάση της συσχέτισης μεταξύ αυτών των καταστάσεων. Όλοι οι αντιψυχωσικοί παράγοντες που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι σήμερα συμβάλλουν σε διαφορετικό βαθμό στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ, ενώ άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή και νορεπινεφρίνης βρέθηκαν επίσης να συμβάλλουν στην απορρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου. Αν και οι τρέχουσες οδηγίες για τη διαχείριση του ΣΔ σε άτομα με σοβαρές ψυχικές νόσους είναι παρόμοιες με εκείνες του γενικού πληθυσμού, συχνά τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι ανεπαρκή, γεγονός που απαιτεί να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στους εν λόγω ασθενείς.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και οι σοβαρές ψυχικές διαταραχές (SMI) μοιράζονται μια αμφίδρομη συσχέτιση, η οποία άρχισε να παρατηρείται αρχικά επιδημιολογικά και στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε από μηχανιστική άποψη. Η σχέση που συνδέει αυτές τις νόσους είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική.

Μελέτες του γονιδιώματος έχουν αναφερθεί σε τουλάχιστον 37 γονίδια που εμπλέκονται στον ΣΔ και στη σχιζοφρένεια.¹ Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και οι αυξημένες τιμές κορτιζόλης και γλυκόζης (εικ. 1).² Παράλληλα, τόσο στον ΣΔ όσο και στις SMI υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συχνά, οι ασθενείς με SMI δεν παρακολουθούνται επαρκώς και δεν λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία προφύλαξης από καρδιαγγειακό

κίνδυνο, ενώ παράλληλα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL).³



Εικόνα 1. Κοινές παθοφυσιολογικές καταστάσεις των σοβαρών ψυχικών διαταραχών (SMI) και του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). HPA: Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακά νοσήματα.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2025, 42(3):312–322
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2025, 42(3):312–322

A. Ζάρου,
M. Μωυσέως,
Χ. Τριάντης,
Π. Θεοδόσης-Νόμπελος

Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο
Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

The interrelation of diabetes
mellitus and the severe mental
illnesses

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιδιαβητικά φάρμακα
Αντικαταθλιπτικά
Αντιψυχωσικά
Σακχαρώδης διαβήτης
Σοβαρές ψυχικές διαταραχές

Υποβλήθηκε 27.2.2024
Εγκρίθηκε 23.3.2024

Πιο πρόσφατα ευρήματα ανέδειξαν τη σύνδεση της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου με τον ΣΔ. Η λήψη φαρμάκων για την αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών μπορεί να μεταβάλλει το μικροβίωμα, το οποίο σχετίζεται με παραγωγή φλεγμονωδών, νευροδραστικών και άλλων ουσιών.⁴ Ταυτόχρονα, πλήθος ψυχοδραστικών φαρμάκων κατέχει σημαντικό ρόλο στην απορρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν τα αντιψυχωσικά πρώτης και δεύτερης γενεάς, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νορεπινεφρίνης.⁵ Τα αντιψυχωσικά ανταγωνίζονται μεταξύ άλλων τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5-HT_{2C}), της ισταμίνης, της ντοπαμίνης και τους αδρενεργικούς υποδοχείς (α1/β3). Ο ανταγωνισμός των εν λόγω υποδοχέων μέσω διαφόρων μονοπατιών φαίνεται να οδηγεί στην αύξηση βάρους.⁶⁻¹⁰

Η μειωμένη κινητικότητα των ασθενών λόγω της καταστολής που προκαλούν τα φάρμακα συνιστά μια εναλλακτική εξήγηση για το αυξημένο βάρος που εμφανίζουν οι ασθενείς, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να μειώσουν τον μεταβολισμό και σε κατάσταση ηρεμίας.^{6,11} Ωστόσο, ορισμένα φάρμακα έδειξαν να συνδέονται με βελτιωμένο προφίλ διαχείρισης της γλυκόζης. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και η βουπροπρόνη, για την οποία έχει αναφερθεί αξιοσημείωτη απώλεια βάρους.^{8,12}

Οι κοινοί διαβητογόνοι παράγοντες επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό τους ασθενείς με SMI σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, καθώς οι συγκεκριμένες ομάδες ακολουθούν διατροφή πλούσια σε σάκχαρα και κορεσμένα λίπη και πτωχή σε φρούτα και λαχανικά, ενώ, παράλληλα, είναι συχνότερο να κάνουν καταχρήσεις στο οινόπνευμα και στο κάπνισμα.¹³⁻¹⁵ Επίσης, άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες που αφορούν στον τρόπο ζωής και εμπλέκονται στην ανάπτυξη ΣΔ είναι η σωματική αδράνεια και ο κακός ύπνος. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναλυθούν οι φαρμακευτικοί, οι παθοφυσιολογικοί, οι γενετικοί και λοιποί παράγοντες που φαίνεται να εμπλέκουν τις SMI με τον ΣΔ και τα δεδομένα και τα ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης των δύο νόσων.

2. ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2), με τον επιπολασμό να είναι 2-5 φορές αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν κατά μέσο όρο 14,4 έτη μειωμένο προσδόκιμο ζωής. Εκτός του ΣΔ2, οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, ο καθιστικός τρόπος ζωής,

η περιορισμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών φαρμάκων συνιστούν ειδικούς επιβαρυντικούς παράγοντες για τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Όσον αφορά στον τρόπο ζωής των ασθενών, έχει βρεθεί ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια είναι πιθανότερο να κάνουν καταχρήσεις, όπως για παράδειγμα οινόπνευμα, καθιστική ζωή, δίαιτα με αυξημένα σάκχαρα και κορεσμένα λίπη, και να καταναλώνουν λιγότερα φρούτα και λαχανικά σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.¹³⁻¹⁵ Η κακή διατροφή πιθανόν να σχετίζεται με τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση που βρίσκονται οι ασθενείς, τα υψηλά ποσοστά ανεργίας, την ανεπαρκή υποστήριξη από το οικογενειακό περιβάλλον, καθώς και τα γνωστικά ελλείμματα που συνοδεύουν τους ασθενείς.^{16,17} Επίσης, μελέτες έχουν δείξει αυξημένα ποσοστά καπνίσματος σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το 59% των ατόμων με σχιζοφρένεια ήταν καπνιστές σε σχέση με το 18% στον γενικό πληθυσμό.¹⁸⁻²¹

Μελέτες του γονιδιώματος έχουν δείξει ότι ο ΣΔ2 και η σχιζοφρένεια συσχετίζονται με υψηλά ποσοστά κληρονομικότητας.^{22,23} Επί πλέον, έρευνες έχουν αναδείξει γενετική προδιάθεση για ΣΔ σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.¹⁷ Η σχιζοφρένεια έχει συσχετιστεί με γονίδια που εκφράζονται στον εγκέφαλο. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν τα γονίδια που κωδικοποιούν τους D2 υποδοχείς της ντοπαμίνης (*DRD2*), όπως και τα γονίδια που εμπλέκονται στη γλουταμινεργική διαβίβαση.^{1,23} Ο ΣΔ σχετίζεται με γονίδια τα οποία επηρεάζουν την αντίσταση του ήπατος και της περιφέρειας στην ινσουλίνη, τη λιπογένεση, καθώς και τη λειτουργικότητα, αλλά και τη μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος.²⁴ Υπολογίζεται ότι τουλάχιστον 37 κοινά γονίδια έχουν αναφερθεί να εμπλέκονται στον αυξημένο κίνδυνο και για τις δύο διαταραχές.¹ Παράδειγμα συνιστούν τα γονίδια που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τη γνωστική λειτουργία, όπως για παράδειγμα η κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου-3 (*GSK3*), η οποία κωδικοποιεί τη συνθέτηση του γλυκογόνου, και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τόσο του ΣΔ2 όσο και της σχιζοφρένειας.²⁵ Επίσης, το γονίδιο πρωτεϊνικής κινάσης σερίνης θρεονίνης (*AKT1*) έχει αναφερθεί ως υποψήφιο γονίδιο για τη σχιζοφρένεια, καθώς η έκφρασή του μειώνεται στον μετωπιαίο φλοιό των ασθενών.²⁶ Επί πλέον, το γονίδιο του ντοπαμινεργικού υποδοχέα D2 (*DRD2*) εμπλέκεται στην αύξηση του βάρους και στην ανάπτυξη ΣΔ2, μέσω μεταβολών στην αντίσταση και στην έκκριση της ινσουλίνης, καθώς και στον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας.^{23,27} Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν την υδροξυλάση της τυροσίνης είναι πιθανόν να αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔ σε άτομα με σοβαρές ψυχικές νόσους, καθώς το συγκεκριμένο γονίδιο έχει συσχετιστεί

με αντίσταση στην ινσουλίνη και σχιζοφρένεια.^{1,28} Ένα επί πλέον παράδειγμα συνιστά το γονίδιο του παράγοντα μεταγραφής *TCF7L2*, που κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος εμπλέκεται στη σηματοδότηση του μονοπατιού μεταγωγής σήματος της β-κατενίνης (Wnt/β-κατενίνη), το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία των β-κυττάρων και στον ΣΔ2. Το μονοπάτι σηματοδότησης Wnt έχει επίσης συσχετιστεί με την ανάπτυξη σχιζοφρένειας.²⁶

Ένας αριθμός νευροενδοκρινικών και φλεγμονωδών μεταβολών συμβαίνουν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και μπορεί να αυξήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και έτσι να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΣΔ2.^{29,30} Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν απορρύθμιση του άξονα HPA και αυξημένη κορτιζόλη στο πλάσμα. Η αυξημένη κορτιζόλη αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης και την αντίσταση στην ινσουλίνη.² Παράλληλα, η αύξηση της κορτιζόλης αυξάνει τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό με αποτέλεσμα την αύξηση της όρεξης.^{31,32} Επιπρόσθετα, χαμηλές συγκεντρώσεις του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) καθώς και χαμηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανάπτυξη του ΣΔ2.^{2,33,34}

3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και η ανάπτυξη ΣΔ2 είναι από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μελετώνται τα τελευταία έτη και αποτελούν σημαντικό παράγοντα για τη συνταγογράφηση των αντιψυχωσικών φαρμάκων.^{9,35} Τα ποσοστά ανάπτυξης ΣΔ2 είναι υψηλότερα μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν αντιψυχωσικά πρώτης και δεύτερης γενεάς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Υπάρχει ταχεία αύξηση του ΣΔ μετά την έναρξη της θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι εν λόγω φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να εμπλέκονται στη διαδικασία. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 438.245 άτομα με σοβαρή ψυχική νόσο διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ στα άτομα πριν από την έναρξη της θεραπείας ήταν 2,9% και μετά την έναρξη της θεραπείας αυξήθηκε στο 11,3%. Επίσης, ο επιπολασμός του ΣΔ ήταν υψηλότερος σε γυναίκες και σε άτομα με πολλαπλά επεισόδια ψύχωσης. Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενεάς συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ σε σχέση με τα πρώτης γενεάς.⁵ Εν τούτοις, υπάρχουν αναφορές για αυξημένα ποσοστά χαμηλού γλυκαιμικού ελέγχου και αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια πολύ πριν από την έναρξη των αντιψυχωσικών φαρμάκων.³⁶ Αρχικά, υπήρχε η εντύπωση ότι η κύρια αιτία αύξησης του ΣΔ2 σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσική θεραπεία ήταν το αυξημένο βάρος σώματος. Όμως σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα επιδρούν μειώνοντας αφ' ενός την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αφ' ετέρου την έκκρισή της.¹⁰

Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ανάπτυξης ΣΔ2 είναι καλά τεκμηριωμένη, καθώς η προσθήκη 1 kg/m² στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) αυξάνει τον κίνδυνο ΣΔ κατά 8,4%.³⁷ Τα ποσοστά παχυσαρκίας είναι αυξημένα 2–3 φορές στα άτομα με σοβαρή ψυχική ασθένεια.³⁸ Ταχεία έναρξη της αύξησης του βάρους εμφανίζεται συχνά μέσα σε 6–8 εβδομάδες μετά την έναρξη της αντιψυχωσικής θεραπείας και συνεχίζεται μακροπρόθεσμα με βραδύτερο ρυθμό.^{9,39,40} Τα αντιψυχωσικά αυξάνουν το βάρος σώματος σε μεγάλο βαθμό μέσω της αύξησης της όρεξης και της ποσότητας τροφής.³⁸ Η σεροτονίνη μέσω του υποδοχέα της 5-HT_{2C} διεγείρει τους νευρώνες της ανορεξιογόνου προοπιομελανοκορτίνης (POMC) και περιορίζει την όρεξη.⁶ Η ισταμίνη μέσω της δράσης της στους υποδοχείς H₁ μειώνει την παραγωγή της ενεργοποιημένης με μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) πρωτεϊνικής κινάσης, που είναι ένζυμο το οποίο λειτουργεί ως κυτταρικός ρυθμιστής ενέργειας και όταν ενεργοποιείται αυξάνει την όρεξη.⁷ Η ντοπαμίνη από την άλλη πλευρά συμμετέχει σε μονοπάτια ανταμοιβής στη διαδικασία της όρεξης.⁸ Τα αντιψυχωσικά φαίνεται να αυξάνουν την όρεξη μέσω του ανταγωνισμού των συγκεκριμένων υποδοχέων.⁹ Επίσης, τα αντιψυχωσικά συνδέονται με τους α1- και β3-αδρενεργικούς υποδοχείς και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ανταγωνισμού των συγκεκριμένων υποδοχέων και της αύξησης βάρους σε πολλά αντιψυχωσικά φάρμακα.¹⁰

Τα τελευταία έτη, η φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας της αύξησης τόσο του βάρους όσο και άλλων μεταβολικών διαταραχών. Η αντιψυχωσική θεραπεία με ολανζαπίνη μακροπρόθεσμα οδήγησε σε μεταβολή της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου σε αρουραίους, η οποία έδειξε να μειώνεται με τη συγχορήγηση αντιβιοτικών.⁴¹ Επίσης, τα αντιψυχωσικά προκαλούν καταστολή και μειώνουν την ημερήσια δαπάνη ενέργειας του ασθενούς μέσω της μείωσης της κινητικότητας. Ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιψυχωσικά ενδέχεται να μειώνουν τον μεταβολισμό και σε κατάσταση ηρεμίας.^{6,11}

Η λεπτίνη είναι ασυνήθιστα υψηλή σε άτομα που λαμβάνουν αντιψυχωσική θεραπεία.⁴² Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με την αυξημένη όρεξη που βιώνουν οι ασθενείς και έτσι προκύπτει το ερώτημα κατά πόσο ο μηχανισμός σηματοδότησης της λεπτίνης μπορεί να απορρυθμιστεί από τα αντιψυχωσικά. Αυτό θα δικαιολογούσε το αίσθημα της αυξημένης όρεξης που βιώνουν οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιψυχωσική θεραπεία.⁴³ Η προλακτίνη είναι

Η λεπτίνη είναι ασυνήθιστα υψηλή σε άτομα που λαμβάνουν αντιψυχωσική θεραπεία.⁴² Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με την αυξημένη όρεξη που βιώνουν οι ασθενείς και έτσι προκύπτει το ερώτημα κατά πόσο ο μηχανισμός σηματοδότησης της λεπτίνης μπορεί να απορρυθμιστεί από τα αντιψυχωσικά. Αυτό θα δικαιολογούσε το αίσθημα της αυξημένης όρεξης που βιώνουν οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιψυχωσική θεραπεία.⁴³ Η προλακτίνη είναι

γνωστό ότι επάγει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, καθώς και την παραγωγή και την έκκριση ινσουλίνης. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την υπερπρολακτιναιμία με την ανάπτυξη του ΣΔ.⁴³ Τα αντιψυχωσικά πρώτης γενεάς, όπως η ρισπεριδόνη και η αμισουλπρίδη, είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υπερπρολακτιναιμία σε σχέση με τα δεύτερης γενεάς, όπως η αριπιπραζόλη, γεγονός που μπορεί να είναι πιθανός μηχανισμός για τα αυξημένα ποσοστά ΣΔ στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά δεύτερης γενεάς.⁴⁴

Μια εναλλακτική εξήγηση για το γεγονός ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΔ τύπου 2, ανεξαρτήτως των μεταβολών του βάρους σώματος, αποτελεί η συσχέτισή τους με τη μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων, την αντίσταση στην ινσουλίνη, ή και συνδυασμό των δύο. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι ένα μεγάλο μέρος των ασθενών που λαμβάνει αντιψυχωσικά αναπτύσσει ΣΔ χωρίς να παρουσιάζει αυξημένο βάρος.¹⁰ Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα αντιψυχωσικά προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ωστόσο, ως κύριος μηχανισμός προτείνεται η μειωμένη ικανότητα φωσφορυλίωσης του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1), το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε απορρύθμιση ενός αριθμού ενδοκυτταρικών μονοπατιών, περιλαμβανομένου του μονοπατιού της φωσφοϊνοσιτιδικής-3 κίνησης (PI3K).⁹ *In vivo* μελέτες σε ανθρώπους συσχέτισαν την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από την αύξηση του βάρους, με τη χρήση της ολανζαπίνης και της αριπιπραζόλης.⁴⁵ Συμπληρωματικά, μελέτες που διενεργήθηκαν σε τρωκτικά δείχνουν ότι και άλλα αντιψυχωσικά, όπως η κλοζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η αλοπεριδόλη, προκαλούν μεταβολές στην ευαισθησία

στην ινσουλίνη, οι οποίες είναι εξαρτώμενες από τη δόση και τη χρονική διάρκεια χορήγησης.⁹ Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα και σε κυτταροκαλλιέργειες έδειξαν ότι η κλοζαπίνη και η ολανζαπίνη μεταβάλλουν την έκκριση της ινσουλίνης.⁴⁶ Η συγκεκριμένη μεταβολή είναι πιθανόν να προκαλείται μέσω της συμμετοχής πολλών υποδοχέων, όπως οι ντοπαμινεργικοί, οι σεροτονινεργικοί, οι αδρενεργικοί και οι μουσκαρινικοί. Όλοι αυτοί οι υποδοχείς έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην έκκριση της ινσουλίνης. Ο ανταγωνισμός του υποδοχέα της ντοπαμίνης μειώνει την απελευθέρωση ινσουλίνης, που διεγείρεται από τη γλυκόζη, ενώ η ντοπαμίνη μέσω αρνητικής παλίνδρομης ανάδρασης αναστέλλει την περαιτέρω έκκριση ινσουλίνης, ομοίως με την υπερινσουλιναίμια, με αποτέλεσμα και οι δύο αυτές καταστάσεις να εξαντλούν και, τελικά, να μειώνουν τον αριθμό των β-κυττάρων του παγκρέατος.⁴⁷ Ο αποκλεισμός των μουσκαρινικών υποδοχέων μειώνει την απάντηση των β-κυττάρων στις αλλαγές της γλυκόζης, ενώ ο αποκλεισμός των α2-αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνει τη βασική έκκριση ινσουλίνης. Επί πλέον, πειράματα σε κυτταροκαλλιέργειες έδειξαν ότι η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων αύξησε και την απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος (εικ. 2).⁹

Παρ' όλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα επιδρούν στην αυτοανοσο-διαμεσολαβούμενη καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και έτσι οι αντιψυχωσικοί παράγοντες δεν θεωρείται ότι συνδέονται με αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ τύπου 1 (ΣΔ1).⁹ Σχετικά με τον διαβήτη της κύησης, ολοένα και περισσότερα δεδομένα συνδέουν την επίδραση των αντιψυχωσικών φαρμάκων με την ανάπτυξή του. Συστηματική ανασκόπηση 10 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός του διαβήτη



Εικόνα 2. Παράγοντες που συνδέουν την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) με τη σχιζοφρένεια.

της κήσης κυμαινόταν από 2,6–22% σε γυναίκες που λάμβαναν αντιψυχωσική θεραπεία, ενώ τα ποσοστά σε γυναίκες που δεν λάμβαναν θεραπεία ήταν 0,9–10,7%.⁴⁸ Σε μια άλλη μελέτη με 1,5 εκατομμύριο γυναίκες, στην οποία >10.000 γυναίκες λάμβαναν αντιψυχωσική θεραπεία, αναφέρθηκε ότι ο διαβήτης της κήσης αυξήθηκε κατά 61% σε γυναίκες που λάμβαναν ολανζαπίνη και 28% με τη λήψη κουετιαπίνης,⁴⁹ ενώ τα φάρμακα αριπιπραζόλη, ζιπρασιδόνη και ρισπεριδόνη δεν συνδέθηκαν με κάποια στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού του διαβήτη της κήσης.⁹

4. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2.⁵⁰ Μολονότι τα συμπτώματα της κατάθλιψης σχετίζονται με συμπεριφορές του τρόπου ζωής που προκαλούν ΣΔ, ωστόσο υπάρχουν επί πλέον βιολογικοί παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν την εν λόγω συσχέτιση.⁵¹ Μελέτες έδειξαν ότι δεν υφίσταται κάποια γενετική συσχέτιση που να συνδέει την ανάπτυξη ΣΔ1 ή ΣΔ2 με την κατάθλιψη.^{52,53} Ωστόσο, υπάρχουν διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες (επιγενετικοί) που ενεργοποιούν κοινές οδούς για τις δύο νόσους.^{54,55} Λαμβάνοντας υπ' όψιν αυτούς τους παράγοντες, η κύρια κοινή οδός θα μπορούσε να είναι η ενεργοποίηση του συστήματος του βιολογικού stress.⁵⁶ Σε μελέτη που εκπονήθηκε σε εφήβους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή βρέθηκε η παρουσία αυξημένης κορτιζόλης στους καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές.⁵⁷ Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για τη συσχέτιση της λειτουργίας του άξονα HPA και του ΣΔ. Μελέτη που διενεργήθηκε σε υγιείς και σε παχύσαρκους άνδρες, χωρίς ψυχιατρικές νόσους, έδειξε υψηλότερους ρυθμούς παραγωγής κορτιζόλης στη δεύτερη ομάδα, γεγονός που συσχετίστηκε με περισσότερο σπλαγχνικό λίπος.⁵⁸ Το εν λόγω εύρημα υποδηλώνει ότι η υψηλότερη δραστηριότητα του άξονα αυτού στους άνδρες μπορεί να αυξήσει το σπλαγχνικό λίπος και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η κατάθλιψη σχετίζεται με υπερκορτιζολαιμία, που οφείλεται, αντίστοιχα, στην ενεργοποίηση του άξονα HPA. Η παρατεταμένη υπερκορτιζολαιμία μπορεί να οδηγήσει σε σπλαγχνική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και ΣΔ2.⁵¹ Οι καταθλιπτικές νόσοι έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στις περιπτώσεις αυτές βρέθηκαν επίσης αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών, καθώς και φλεγμονωδών κυτταροκινών, που έχουν συσχετιστεί με αύξηση της αντίστασης της ινσουλίνης.⁵⁹ Παράλληλα, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος διεγείρει την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης-6 και ενεργοποιεί τον καταρράκτη της

φλεγμονής και, τελικά, την περαιτέρω απελευθέρωση κυτταροκινών.⁵¹ Υψηλές ποσότητες φλεγμονωδών κυτταροκινών αλληλεπιδρούν με τα β-κύτταρα του παγκρέατος και επάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.⁶⁰ Επίσης, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες αλληλεπιδρούν και με άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συσχετίζονται με την κατάθλιψη, περιλαμβανομένης της διαχείρισης των νευροδιαβιαστών, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας, της συναπτικής πλαστικότητας και της συμπεριφοράς.⁶¹ Το 50% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο ιντερφερόνη-α εμφάνισαν κατάθλιψη, ενώ ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη κατάθλιψη παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις κυτταροκινών στο αίμα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.⁶¹ Οι βιολογικές αυτές καταστάσεις μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2 ή να επιδεινώσουν τη νόσο, αν έχει ήδη εγκατασταθεί.⁵¹

Επί πλέον, το χρόνιο stress και οι αυξημένες συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης και κορτιζόλης ενεργοποιούν το σύστημα του φόβου και του άγχους, τα οποία με τη σειρά τους προάγουν την υπερφαγία. Οι ίδιοι μεσολαβητές μεταβάλλουν και το σύστημα ανταμοιβής, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη, stress και επαύξηση της υπερφαγίας.⁶² Επί πλέον, η περίσσεια της κορτιζόλης διαταράσσει τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο, μια περιοχή που εμπλέκεται και στον ΣΔ2 και στην κατάθλιψη.⁴⁹

5. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ.^{41,50} Εκτός από τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν προηγουμένως έχουν προταθεί και άλλοι, οι οποίοι υποδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και της αύξησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα.⁶ Ωστόσο, ανάμεσα στο ευρύ φάσμα των κατηγοριών των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων κάποια βρέθηκαν να εμφανίζουν βελτιωμένο προφίλ μεταβολισμού της γλυκόζης.⁹

Τα νοραδρενεργικά δρώντα αντικαταθλιπτικά, όπως η μιρταζαπίνη, συνιστούν κατηγορία φαρμάκων που μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και επί πλέον είναι πιθανόν να αυξήσουν το βάρος των ασθενών.⁷ Μια άλλη μελέτη που εκπονήθηκε στον καναδικό πληθυσμό και περιέλαβε όλες τις κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ΤCA) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI) μπορεί να σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης.⁶³ Οι μηχανισμοί που ερμηνεύουν τα σχετικά ευρήματα είναι ασαφείς, φαίνεται όμως ότι το προφίλ δέσμευσης των υποδοχέων από τις εν λόγω κατηγορίες (συγγένεια με τους

υποδοχείς σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.^{64,65}

Αντίθετα, έχει δειχθεί ότι η θεραπεία με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ενδέχεται να βελτιώσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε καταθλιπτικούς ασθενείς με ΣΔ, προσδίδοντας έτσι ένα επί πλέον όφελος στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Η εν λόγω ομάδα αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είχε ευνοϊκά αποτελέσματα στον γλυκαιμικό έλεγχο τόσο σε βραχυπρόθεσμη όσο και σε μακροχρόνια θεραπεία και συνιστά τη μόνη κατηγορία αντικαταθλιπτικών που επιβεβαιωμένα ασκεί ευνοϊκή δράση στον μεταβολισμό της γλυκόζης.⁸ Αντίστοιχα, σε άλλη, διπλά-τυφή μελέτη, όπου συμπεριλήφθηκαν 351 ασθενείς ηλικίας 18–80 ετών οι οποίοι λάμβαναν σερατραλίνη και έπασχαν από ΣΔ1 ή ΣΔ2 ή μονογονιδιακό ΣΔ και παρουσίαζαν ως συνοδό νόσημα την κατάθλιψη, καταδείχθηκε βελτίωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, χωρίς όμως να υπάρχει σημαντική διαφορά σε σχέση με όσους λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παράλληλα, όταν στη μελέτη περιλήφθηκαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ1 ή ΣΔ2, οι οποίες λάμβαναν τυχαίοποιημένα παροξετίνη ή εικονικό φάρμακο, βρέθηκαν βελτιωμένες τιμές της HbA1c στην ομάδα της παροξετίνης.⁶⁶ Ανασκόπηση από τον καναδικό πληθυσμό εξέτασε και την επίδραση της σιταλοπράμης σε άτομα με ΣΔ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μπορεί να ασκεί επίσης θετική επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην απώλεια βάρους.⁶⁷

Αντίθετα με τους SSRIs, σε μελέτη που διενεργήθηκε σε ασθενείς με ΣΔ1 ή ΣΔ2, από τους οποίους το 40% περίπου είχαν ενεργό κατάθλιψη, εξετάστηκε η χρήση νορτριπυλίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για 8 εβδομάδες. Η ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε υπεργλυκαιμική επίδραση της νορτριπυλίνης, η οποία όμως φάνηκε να αντισταθμίζεται από τη βελτίωση της κατάθλιψης. Έτσι, οι μη καταθλιπτικοί συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με νορτριπυλίνη παρουσίασαν υπεργλυκαιμικό αποτέλεσμα.¹² Από τα φάρμακα σιταλοπράμη, αμιτριπυλίνη, βενλαφαξίνη, τραζοδόνη και εσιταλοπράμη, τα οποία αποτελούν τα πλέον συχνά συνταγογραφούμενα σε ασθενείς με κατάθλιψη και ΣΔ, η αμιτριπυλίνη φαίνεται να συνδέεται με αύξηση βάρους, ενώ τα άλλα έχουν συσχετιστεί με μείωσή του.⁶⁷ Επίσης, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) έχει βρεθεί ότι αυξάνουν σημαντικά το βάρος των ασθενών.¹² Αντίθετα, η ντουλοξετίνη (SNRI) δεν φάνηκε να συνδέεται με απώλεια βάρους, ενώ η ίδια έρευνα δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο με την τραζοδόνη, η οποία ανήκει στους ανταγωνιστές σεροτονίνης και αναστολείς επαναπρόσληψής της (SARI).^{65,68} Όσον αφορά στην επίδραση της βουπροπιόνης σε διαβητικούς

ασθενείς (τύπου 1, 2 και μονογονιδιακούς) με κατάθλιψη, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους καθώς και της αρχικής τιμής της HbA1c. Οι σχετικές μεταβολές διατηρήθηκαν σταθερές και κατά τη διάρκεια της συντηρητικής αγωγής.¹²

6. ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

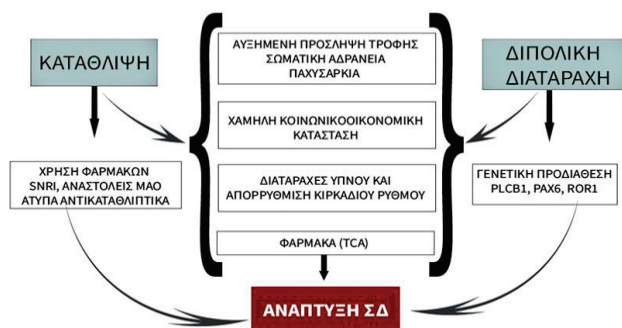
Τα ποσοστά του ΣΔ είναι 3 φορές μεγαλύτερα σε άτομα που πάσχουν από διπολική νόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ οι λοιποί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Οι πιθανοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΣΔ σε διπολικούς ασθενείς περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και του άξονα HPA, κοινά γενετικά μονοπάτια, καθώς και επιγενετικές αλληλεπιδράσεις. Οι διπολικοί ασθενείς είναι περισσότερο ανθεκτικοί στη διαβητική θεραπεία και έχουν δυσμενέστερη πορεία εξέλιξης της νόσου. Επίσης, υπάρχει η τάση περιθωριοποίησης των εν λόγω ασθενών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη πρόσβαση τους στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.³⁶ Η παχυσαρκία είναι πιο συχνή σε άτομα με διπολική νόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.³⁶ Σε αυτό συμβάλλει ο τρόπος ζωής των ασθενών, ο οποίος περιλαμβάνει αυξημένη πρόσληψη απλών υδατανθράκων και μεγαλύτερων ποσοτήτων ζαχαρούχων ποτών καθώς και έλλειψη σωματικής άσκησης.

Φαίνεται να υπάρχουν κοινές γενετικές ανωμαλίες μεταξύ διαβήτη και διπολικής νόσου. Μετά από ανάλυση που έλαβε χώρα σε όλο το γονιδίωμα βρέθηκε ότι ο ΣΔ2 και η διπολική διαταραχή μοιράζονται 68 κοινούς σημειακούς μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs), ανάμεσα στους 1.000 πιο σημαντικούς ανά ασθένεια, με συντελεστή συσχέτισης $p < 0,0001$.⁶⁹ Επίσης, τα δεδομένα καταδεικνύουν εμπλοκή των SNPs σε κοινές οδούς διάθεσης και μεταβολικής νόσου. Σύμφωνα με έρευνα η οποία συσχέτισε την αϋπνία με τις μεταβολικές νόσους, καταδείχθηκε ότι το 16,5% των ατόμων που ανέφεραν αϋπνία παρουσίαζαν μεταβολικές αλλαγές που αφορούσαν στην αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο για εκδήλωση ΣΔ.⁷⁰ Διαφοροποιήσεις στον γονότυπο των ατόμων με αϋπνία ήταν ιδιαίτερα συγκεντρωμένες σε γονίδια τα οποία είναι γνωστό ότι εμπλέκονται σε σοβαρές ψυχικές διαταραχές, όπως είναι η σχιζοφρένεια και η διπολική νόσος. Οι πλέον σημαντικοί πολυμορφισμοί βρέθηκαν στη διαμεμβρανική πρωτεϊνική κινάση τυροσίνης (ROR1) και στο γονίδιο φωσφολιπάσης C β1 (PLCB1). Τα νευρικά κύτταρα ενισχυτές του μονοπατιού που συνδέεται με τον

νευρωνικό μεταγραφικό παράγοντα (PAX6), ο οποίος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και ταυτόχρονα διαδραματίζει ρόλο στην έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, βρέθηκε να σχετίζονται με τη ROR1 και το *PLCB1*. Πιθανολογείται απορρύθμιση της ROR1 από τον PAX6 και αυτό μπορεί να συνιστά μηχανισμό που συνδέει την παγκρεατική και τη νευρική λειτουργία, ενώ ενδέχεται να εμπλέκεται στην αύπνία και στη διπολική διαταραχή, όπου η απορρύθμιση του κερκάδιου ρυθμού και η μεταβολική δυσλειτουργία είναι συχνές (εικ. 3).⁷⁰

Η δυσλειτουργία του άξονα HPA είναι επίσης εμφανής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή.³⁶ Επιπρόσθετα, η κανονική ημερήσια έκκριση της κορτιζόλης διαταράσσεται, τα κατώτερα όρια της κορτιζόλης, που συνήθως εμφανίζονται κατά τις βραδινές ώρες, δεν επηρεάζονται, ενώ κατά τη διάρκεια της ημέρας παρατηρούνται υψηλότερες κορυφές. Η υπερκορτιζολαιμία εμφανίζεται στους διπολικούς ασθενείς και κατά την περίοδο των υπομανιακών και μανιακών επεισοδίων. Επί πλέον, ο αυξημένος νοραδρενεργικός τόνος και η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα HPA, σε διπολικούς ασθενείς, μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης και σε αύξηση της γλυκονεογένεσης, με αποτέλεσμα τον μειωμένο γλυκαιμικό έλεγχο.⁷¹ Το αυξημένο σπλαγγνικό λίπος σχετίζεται επίσης με υψηλή συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών υποδοχέων, γεγονός που προάγει τη δέσμευση μεγαλύτερης ποσότητας κορτιζόλης και τριγλυκεριδίων. Κατ' αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου στους διπολικούς ασθενείς.³⁶

Έχει δειχθεί ότι το περιβάλλον μπορεί να τροποποιήσει τη γονιδιακή έκφραση και να καθορίσει σε μεγάλο βαθμό την προδιάθεση για την εμφάνιση μιας πληθώρας νόσων, περιλαμβανομένης της διπολικής διαταραχής. Το άγχος της πρώιμης ζωής μπορεί να συμβάλει στη μακροχρόνια απορρύθμιση του άξονα HPA, με αύξηση της μεθυλίω-



Εικόνα 3. Παράγοντες που συνδέουν την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) με την κατάθλιψη και τη διπολική νόσο. Αναστολείς ΜΑΟ: Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, SNRI: Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης, TCA: Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

σης της περιοχής έκφρασης του υποδοχέα του γονιδίου των γλυκοκορτικοειδών (GC), που έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της έκφρασης του γονιδίου του υποδοχέα GC στον ιππόκαμπο⁷² και συνακόλουθα την αύξηση των επιπέδων της κορτικοτροπίνης και της κορτιζόλης. Κατά συνέπεια, το άγχος της παιδικής ηλικίας μπορεί να οδηγήσει σε νευροβιολογικές μεταβολές, οι οποίες θα μπορούσαν να καταστήσουν τα άτομα εξαιρετικά ευαίσθητα στους μηχανισμούς απόκρισης στο stress και ενδεχομένως να οδηγήσουν σε ψυχοπαθολογία. Το 50% των ατόμων με διπολική νόσο ανέφεραν κακοποίηση,⁷³ ενώ οι πλέον σοβαρές μορφές κακοποίησης ήταν συχνότερες σε άτομα με διπολική διαταραχή.⁷⁴ Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι παιδικές αντιξοότητες δεν συσχετίστηκαν μόνο με αυξημένο κίνδυνο ψυχοπαθολογίας, αλλά και με υψηλά επίπεδα φλεγμονής και αύξηση της πιθανότητας μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή.⁷⁵ Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) βρέθηκαν αυξημένες σε ενήλικες με κατάθλιψη και σε άτομα που έχουν βιώσει παιδική κακοποίηση.^{76,77} Στους διπολικούς ασθενείς είναι αυξημένοι και οι δύο αυτοί παράγοντες, και σε συνδυασμό με την υπερκορτιζολαιμία αποτελούν έναν επί πλέον υποψήφιο μηχανισμό για την εκδήλωση του ΣΔ.⁷⁸

Τόσο οι διαβητικοί ασθενείς όσο και αυτοί που πάσχουν από διπολική νόσο εμφανίζουν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Στους διπολικούς ασθενείς έχουν βρεθεί χαμηλότερες τιμές pH, φωσφοκρεατίνης και τριφωσφορικής αδενοσίνης στον εγκέφαλο. Τα συγκεκριμένα ευρήματα είναι αποτέλεσμα του μειωμένου αερόβιου μεταβολισμού. Παράλληλα, ανευρίσκονται αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος στον εγκέφαλο, γεγονός που υποδηλώνει αύξηση του αναερόβιου μεταβολισμού.⁷⁹ Επί πλέον, ανωμαλίες των μιτοχονδρίων ως προς το μέγεθος, τον αριθμό, τη δομή και τη λειτουργία έχουν ανιχνευθεί σε άτομα που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διπολική διαταραχή σχετίζεται με πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA ή σε πυρηνικά κωδικοποιημένα μιτοχονδριακά γονίδια. Από την άλλη πλευρά, στον ΣΔ το 2% των ασθενών παρουσιάζουν επίσης μιτοχονδριακές μεταλλάξεις.⁸⁰

Άλλες κοινές παθοφυσιολογικές διεργασίες εμπλέκουν τη δυσλειτουργία της κίνησης της συνθετάσης του γλυκογόνου (GSK3) τόσο στην παθογένεση της διπολικής νόσου όσο και στον ΣΔ.²⁵ Η GSK3 ρυθμίζει τα μονοπάτια της ινσουλίνης και εμπλέκεται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και στον θάνατο των νευρικών κυττάρων. Επίσης, η GSK3 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της σηματοδότησης της ντοπαμίνης και τα επίπεδά της μεταβάλλονται στον εγκέφαλο και στα λεμφοκύτταρα των ασθενών με σχιζοφρένεια και ενδεχομένως και των ατόμων με διπολική νόσο.³⁶

7. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΗΣ ΔΙΠΟΛΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

Οι δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη σταθεροποίηση της διάθεσης απασχολούσαν και απασχολούν την κλινική πράξη. Με τα φάρμακα αυτά παρατηρείται αύξηση βάρους οφειλόμενη στην έντονη επιθυμία για κατανάλωση απλών υδατανθράκων και λιπαρών ουσιών, καθώς και στη μειωμένη δραστηριότητα, η οποία είναι αποτέλεσμα της καταστολής που προκαλούν τα φάρμακα, όπως το λίθιο, το βαλπροϊκό οξύ και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Εκτός από τα κλασικά σταθεροποιητικά της διάθεσης φάρμακα, τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενεάς, η επίδραση των οποίων στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ έχει αναφερθεί προηγουμένως, χρησιμοποιούνται και στη διπολική διαταραχή.³⁶

Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με διπολική διαταραχή είναι επιρρεπείς για εμφάνιση ΣΔ2, εν τούτοις η επίδραση των κλασικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται ως σταθεροποιητές της διάθεσης, όπως το λίθιο και το βαλπροϊκό οξύ, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.⁸¹ Παρ' ότι το λίθιο διεγείρει την όρεξη και αυξάνει το βάρος σώματος, η επίδρασή του στον μεταβολισμό της γλυκόζης φαίνεται να είναι πολύπλοκη. Υπάρχουν ευρήματα τα οποία υποδηλώνουν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, που προκύπτει μέσω αντίστασης στην ινσουλίνη, άλλα όμως δεδομένα δείχνουν ότι το λίθιο παρουσιάζει αντιπεργλυκαιμική δράση, είτε αυξάνοντας τη γλυκογονογένεση μέσω ευαισθητοποίησης των ιστών στην ινσουλίνη είτε ενεργοποιώντας ένζυμα που συμβάλλουν στην ηπατική γλυκογονογένεση. Ένας άλλος μηχανισμός προτείνει την ανάπτυξη ΣΔ μέσω αρρυθμιστού υποθυρεοειδισμού και της συνακόλουθης αύξησης του σωματικού βάρους, ο οποίος προκλήθηκε από τη λήψη λιθίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν συνηγορούν πάντα υπέρ αυτής της άποψης.³⁶

Σε μελέτη διπολικών ασθενών οι οποίες λάμβαναν βαλπροϊκό οξύ διαπιστώθηκε υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΟ) σε σύγκριση με εκείνες που λάμβαναν άλλους σταθεροποιητές της διάθεσης. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης του ΣΠΟ δεν ήταν πολύ υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.⁸² Το ΣΠΟ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναίμια και ΣΔ2, ιδίως σε όσες γυναίκες εμφανίζουν αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, η βιβλιογραφία που συνδέει τη χρήση βαλπροϊκού οξέος με την ανάπτυξη ΣΔ είναι περιορισμένη, με λίγα μόνο στοιχεία να δείχνουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στον ορό, γεγονός που δυνητικά υποδηλώνει αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίστοιχα, όσον αφορά στην

καρβαμαζεπίνη, μέσα από εκτεταμένες μελέτες πολλών δεκαετιών έχουν βρεθεί ελάχιστες μόνο ενδείξεις ότι μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τον ΣΔ. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι αύξηση του βάρους μπορεί να παρουσιαστεί με τη λήψη βαλπροϊκού οξέος και σε μικρότερο βαθμό με τη χρήση καρβαμαζεπίνης, ενώ η λαμοτριγίνη, η οποία αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για τη σταθεροποίηση της διάθεσης, δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την αύξηση βάρους σώματος και με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ.^{36,83}

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα άτομα με σοβαρές ψυχικές διαταραχές διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ. Οι παθολογικές αυτές καταστάσεις είναι σοβαρές και συνήθως συνοδεύουν διά βίου τους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι εμφανίζουν χαμηλότερο προσδόκιμο ζωής σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Η πολυπαραγοντική φύση της σύνδεσης των εν λόγω καταστάσεων δυσχεραίνει την αντιμετώπιση της νόσου από τους επαγγελματίες υγείας.

Η λήψη των ψυχοδραστικών φαρμάκων φαίνεται να κατέχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην απορρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου. Ωστόσο, οι πιθανές αρνητικές επιπτώσεις πρέπει να αξιολογηθούν σε σχέση με το μακροχρόνιο όφελος στην ψυχική υγεία των ασθενών. Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενεάς ενέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ, ενώ ο κίνδυνος είναι επίσης αυξημένος και στους ασθενείς που λαμβάνουν TCA, SNRI, καθώς και αντιψυχωσικά πρώτης γενεάς. Αντίθετα, ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως οι SSRIs και η βουπροπρόνη βρέθηκε να σχετίζονται με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Επί πλέον, κοινούς παράγοντες απορρύθμισης του γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με SMI αποτελούν η αύξηση της κορτιζόλης μέσω της απορρύθμισης του άξονα HPA, ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής, καθώς και η μειωμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη του ΣΔ και των επιπλοκών του σε άτομα με σοβαρές ψυχικές νόσους, μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής και επαρκών κινήτρων για τη λήψη της κατάλληλης φαρμακοθεραπείας. Επί πλέον, πρέπει να συζητηθούν συμβουλευτικά προγράμματα με σκοπό την παροχή ενημέρωσης για την έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ. Τέλος, οι επαγγελματίες υγείας θα μπορούσαν να βελτιώσουν σημαντικά την παροχή υπηρεσιών μέσω μιας εξατομικευμένης και ολιστικής προσέγγισης που λαμβάνει σοβαρά υπ' όψιν τόσο τη σωματική όσο και την ψυχική υγεία των ασθενών.

ABSTRACT

The interrelation of diabetes mellitus and the severe mental illnesses

A. ZAROU, M. MOISEOS, C. TRIANTIS, P. THEODOSIS-NOBELOS

*Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus**Archives of Hellenic Medicine 2025, 42(3):312–322*

The prevalence of diabetes is two to three times higher in people with severe mental illness than in the general population. Microvascular and macrovascular complications of diabetes are more common and more severe in people with severe mental illnesses (SMI), and are associated with premature death. The etiology of diabetes in people with SMI is complex and multifactorial. The mechanisms include both the common diabetic factors, as well as disease-specific factors related to genetics and pharmacotherapy. In addition, socioeconomic factors, as well as reduced access to health services were found to play an important role in the development of diabetes. Numerous studies in recent years have suggested various mechanisms that correlate diabetes to serious mental illness. Genetic, pathophysiological, environmental and pharmacological factors form the basis of the association between these conditions. All the antipsychotic agents that have been discovered to date contribute to varying degrees to the risk of developing diabetes, whilst other medications such as tricyclic antidepressants and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors have also been found to contribute to deregulation of glycemic control. Although the current guidelines of diabetes management in people with severe mental illness are similar to those in the general population, relatively often the results of treatment are inadequate; therefore, special emphasis on this group of patients is required.

Key words: Antidepressants, Antidiabetic agents, Diabetes mellitus, Severe mental illness antipsychotics

Βιβλιογραφία

1. LIN PI, SHULDINER AR. Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. *Schizophr Res* 2010, 123:234–243
2. BRADLEY AJ, DINAN TG. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: Implications for mortality. *J Psychopharmacol* 2010, 24(Suppl 4):91–118
3. THEODOSIS-NOBELOS P, ASIMAKOPOULOU E, MADIANOS M. Pathophysiological mechanisms of major mental disorders related to cardiovascular disease. *Psychiatriki* 2022, 33:113–123
4. TRIANTIS C, THEODOSIS-NOBELOS P, ASIMAKOPOULOU E, SPATHIS A. The gut microbiome and its association with mental disorders. *Pharmakeftiki* 2021, 33:72–87
5. VANCAMPFORT D, CORRELL CU, GALLING B, PROBST M, DE HERT M, WARD PB ET AL. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016, 15:166–174
6. KAMMER JR, HOSLER AS, LECKMAN-WESTIN E, DIRIENZO G, OSBORN CY. The association between antidepressant use and glycemic control in the Southern Community Cohort Study (SCCS). *J Diabetes Complications* 2016, 30:242–247
7. McINTYRE RS, SOCZYNSKA JK, KONARSKI JZ, KENNEDY SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: Synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006, 5:157–168
8. DEUSCHLE M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry* 2013, 26:60–65
9. HOLT RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. *Curr Diab Rep* 2019, 19:96
10. WHICHER CA, PRICE HC, HOLT RIG. Mechanisms in endocrinology: Antipsychotic medication and type 2 diabetes and impaired glucose regulation. *Eur J Endocrinol* 2018, 178:R245–R258
11. KIM GM, WOO JM, JUNG SY, SHIN S, SONG HJ, PARK J ET AL. Positive association between serious psychiatric outcomes and complications of diabetes mellitus in patients with depressive disorders. *Int J Psychiatry Med* 2015, 50:131–146
12. MARKOWITZ SM, GONZALEZ JS, WILKINSON JL, SAFREN SA. A review of treating depression in diabetes: Emerging findings. *Psychosomatics* 2011, 52:1–18
13. McCREADIE RG; SCOTTISH SCHIZOPHRENIA LIFESTYLE GROUP. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: Descriptive study. *Br J Psychiatry* 2003, 183:534–539
14. HOLT RI, MITCHELL AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: Mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015, 11:79–89
15. HEALD A, PENDLEBURY J, ANDERSON S, NARAYAN V, GUY M, GIBSON M ET AL. Lifestyle factors and the metabolic syndrome in schizophrenia: A cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry* 2017, 16:12
16. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007, 30(Suppl 1):S4–S41
17. MAMAKOU V, THANOPOULOU A, GONIDAKIS F, TENTOLOURIS N, KONTAXAKIS V. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki* 2018, 29:64–73
18. McCLAVE AK, McKNIGHT-EILY LR, DAVIS SP, DUBE SR. Smoking char-

- acteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: Results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health* 2007, 100:2464–2472
19. DE LEON J, DIAZ FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005, 76:135–157
 20. MANGURIAN C, NEWCOMER JW, MODLIN C, SCHILLINGER D. Diabetes and cardiovascular care among people with severe mental illness: A literature review. *J Gen Intern Med* 2016, 31:1083–1091
 21. ALBERG AJ, SHOPLAND DR, CUMMINGS KM. The 2014 Surgeon General's report: Commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. *Am J Epidemiol* 2014, 179:403–412
 22. SPELMAN LM, WALSH PI, SHARIFI N, COLLINS P, THAKORE JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007, 24:481–485
 23. SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014, 511:421–427
 24. BRUNETTI A, CHIEFARI E, FOTI D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014, 5:128–140
 25. LOVESTONE S, KILLICK R, DI FORTI M, MURRAY R. Schizophrenia as a GSK-3 dysregulation disorder. *Trends Neurosci* 2007, 30:142–149
 26. LIU Y, LI Z, ZHANG M, DENG Y, YI Z, SHI T. Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. *BMC Med Genomics* 2013, 6(Suppl 1):S17
 27. JENKINSON CP, HANSON R, CRAY K, WIEDRICH C, KNOWLER WC, BOGARDUS C ET AL. Association of dopamine D2 receptor polymorphisms Ser311Cys and Taq1A with obesity or type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:1233–1238
 28. CHIBA M, SUZUKI S, HINOKIO Y, HIRAI M, SATOH Y, TASHIRO A ET AL. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism* 2000, 49:1145–1149
 29. BHAVSAR V, BOYDELL J, MURRAY R, POWER P. Identifying aspects of neighborhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia. *Schizophr Res* 2014, 156:115–121
 30. FRIEDMAN KE, APPLIGATE K, PORTENIER D, McVAY M. Bariatric surgery in patients with bipolar spectrum disorders: Selection factors, postoperative visit attendance, and weight outcomes. *Surg Obes Relat Dis* 2016, 13:643–651
 31. GLASSMAN M, WEHRING HJ, POCIVAVSEK A, SULLIVAN KM, ROWLAND LM, McMAHON RP ET AL. Peripheral cortisol and inflammatory response to a psychosocial stressor in people with schizophrenia. *J Neuropsychiatry (Foster City)* 2018, 2:4
 32. BRENNER K, LIU A, LAPLANTE DP, LUPIEN S, PRUESSNER JC, CIAMPI A ET AL. Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: Blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:859–868
 33. VENKATASUBRAMANIAN G, CHITTIPROL S, NEELAKANTACHAR N, NAVEEN MN, THIRTHALL J, GANGADHAR BN ET AL. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007, 164:1557–1560
 34. HUBERT TJ, TETTENBORN C, LEIFKE E, EMRICH HM. Sex hormones in psychotic men. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30:111–114
 35. RAMACHANDRAIAH CT, SUBRAMANIAM N, TANCER M. The story of antipsychotics: Past and present. *Indian J Psychiatry* 2009, 51:324–326
 36. CALKIN CV, GARDNER DM, RANSOM T, ALDA M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders. *Ann Med* 2013, 45:171–181
 37. BALKAU B, LANGE C, FEZEU L, TICHET J, DE LAUZON-GUILLAIN B, CZERNICHOW S ET AL. Predicting diabetes: Clinical, biological, and genetic approaches: Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2008, 31:2056–2061
 38. HOLT RIG, PEVELER RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009, 11:665–679
 39. KAHN RS, FLEISCHHACKER WW, BOTER H, DAVIDSON M, VERGOUWE Y, KEET IPM ET AL. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomized clinical trial. *Lancet* 2008, 371:1085–1097
 40. KINON BJ, KAISER CJ, AHMED S, ROTELLI MD, KOLLACK-WALKER S. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2005, 25:255–258
 41. RUBIN RR, MA Y, PEYROT M, MARRERO DG, PRICE DW, BARRETT-CONNOR E ET AL. Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2010, 33:2549–2551
 42. STARRENBURG FCJ, BOGERS JPAM. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009, 24:164–170
 43. WANG T, LU J, XU Y, LI M, SUN J, ZHANG J ET AL. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: A population-based study. *Diabetes Care* 2013, 36:1974–1980
 44. MIRON IC, BAROANĂ VC, POPESCU F, IONICĂ F. Pharmacological mechanisms underlying the association of antipsychotics with metabolic disorders. *Curr Health Sci J* 2014, 40:12–17
 45. KORCZAK DJ, PEREIRA S, KOULAJIAN K, MATEJCEK A, GIACCA A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: Evidence for a biological link. *Diabetologia* 2011, 54:2483–2493
 46. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas. 7th ed. IDF, 2015. Available at: <https://www.diabetesatlas.org> 2015 (accessed 2.2024)
 47. FREYBERG Z, McCARTHY MJ. Dopamine D₂ receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *NPJ Schizophr* 2017, 3:17
 48. HERBERT J, GOODYER IM, GROSSMAN AB, HASTINGS MH, DE KLOETER, LIGHTMAN SL ET AL. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol* 2006, 18:393–411
 49. MOULTON CD, COSTAFREDA SG, HORTON P, ISMAIL K, FU CHY. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav* 2015, 9:651–662
 50. MEZUK B, EATON WW, ALBRECHT S, GOLDEN SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2008, 31:2383–2390
 51. CHAMPANERI S, WAND GS, MALHOTRA SS, CASAGRANDE SS, GOLDEN SH. Biological basis of depression in adults with diabetes.

- Curr Diab Rep* 2010, 10:396–405
52. SCHERRER JF, XIAN H, LUSTMAN PJ, FRANZ CE, McCAFFERY J, LYONS MJ ET AL. A test for common genetic and environmental vulnerability to depression and diabetes. *Twin Res Hum Genet* 2011, 14:169–172
 53. SAMAN Z, GARASIA S, GERSTEIN HC, ENGERT JC, MOHAN V, DIAZ R ET AL. Lack of association between type 2 diabetes and major depression: Epidemiologic and genetic evidence in a multi-ethnic population. *Transl Psychiatry* 2015, 5:e618
 54. AGARDH E, ALLEBECK P, HALLQVIST J, MORADIT, SIDORCHUK A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011, 40:804–818
 55. FOLBN, LUND C, FAIRALL LR, TIMMERMAN V, LEVITT NS, STEYN K ET AL. Socioeconomic predictors and consequences of depression among primary care attenders with non-communicable diseases in the Western Cape, South Africa: Cohort study within a randomised trial. *BMC Public Health* 2015, 15:1194
 56. BĂDESCU SV, TĂTARU C, KOBYLINSKA L, GEORGESCU EL, ZAHIU DM, ZĂGREAN AM ET AL. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life* 2016, 9:120–125
 57. RAO U, HAMMEN CL, POLAND RE. Risk markers for depression in adolescents: Sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34:1936–1945
 58. PURNELL JQ, KAHN SE, SAMUELS MH, BRANDON D, LORLAUX DL, BRUNZELL JD. Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11beta-HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: Effect of weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 296:E351–E357
 59. GOLDEN SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2007, 3:252–259
 60. WANG X, BAO W, LIU J, OUYANG YY, WANG D, RONG S ET AL. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013, 36:166–175
 61. RAISON CL, CAPURON L, MILLER AH. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006, 27:24–31
 62. CHROUSOS GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009, 5:374–381
 63. HENNINGS JM, SCHAFF L, FULDA S. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Curr Pharm Des* 2012, 18:5900–5919
 64. DERIJKS HJ, HEERDINK ER, JANKNEGHT R, DE KONING FHP, OLIVIER B, LOONEN AJM ET AL. Visualizing pharmacological activities of antidepressants: A novel approach. *The Open Pharmacology Journal* 2008, 2:54–62
 65. GAGNON J, LUSSIER MT, McGIBBON B, DASKALOPOULOU SS, BARTLETT G. The impact of antidepressant therapy on glycemic control in Canadian primary care patients with diabetes mellitus. *Front Nutr* 2018, 5:47
 66. WILLIAMS MM, CLOUSE RE, NIX BD, RUBIN EH, SAYUK GS, MCGILL JB ET AL. Efficacy of sertraline in prevention of depression recurrence in older versus younger adults with diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30:801–806
 67. GAGNON J, LUSSIER MT, DASKALOPOULOU SS, McGIBBON B, BARTLETT G. Antidepressant prescription practices among primary health care providers for patients with diabetes mellitus. *Curr Res Diabetes Obes J* 2017, 2:68–76
 68. HALL JA, WANG F, OAKES TMM, UTTERBACK BG, CRUCITTI A, ACHARIA N. Safety and tolerability of duloxetine in the acute management of diabetic peripheral neuropathic pain: Analysis of pooled data from three placebo-controlled clinical trials. *Expert Opin Drug Saf* 2010, 9:525–537
 69. TORKAMANI A, TOPOL EJ, SCHORK NJ. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association. *Genomics* 2008, 92:265–272
 70. BAN HJ, KIM SC, SEO J, KANG HB, CHOI JK. Genetic and metabolic characterization of insomnia. *PLoS One* 2011, 6:e18455
 71. FITZGERALD PJ. Is elevated noradrenaline an etiological factor in a number of diseases? *Auton Autacoid Pharmacol* 2009, 29:143–156
 72. FISH EW, SHAHROKH D, BAGOT R, CALDJI C, BREDY T, SZYF M ET AL. Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1036:167–180
 73. ALVAREZ MJ, ROURA P, OSÉS A, FOGUET Q, SOLÀ J, ARRUFAT FX. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis* 2011, 199:156–161
 74. GARNO JL, GOLDBERG JF, RAMIREZ PM, RITZLER BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005, 186:212–215
 75. DANESE A, MOFFITTE, HARRINGTON HL, MILNE BJ, POLANCZYK G, PARIANTE CM ET AL. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: Depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009, 163:1135–1143
 76. DANESE A, MOFFITTE, PARIANTE CM, AMBLER A, POULTON R, CASPI A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:409–415
 77. DANESE A, PARIANTE CM, CASPI A, TAYLOR A, POULTON R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104:1319–1324
 78. DANESE A, CASPI A, WILLIAMS B, AMBLER A, SUGDEN K, MIKA J ET AL. Biological embedding of stress through inflammation processes in childhood. *Mol Psychiatry* 2011, 16:244–246
 79. SZENDROEDI J, SCHMID AI, CHMELIK M, TOTH C, BREHM A, KRISAK M ET AL. Muscle mitochondrial ATP synthesis and glucose transport/phosphorylation in type 2 diabetes. *PLoS Med* 2007, 4:e154
 80. JOHANNSEN DL, RAVUSSIN E. The role of mitochondria in health and disease. *Curr Opin Pharmacol* 2009, 9:780–786
 81. FAGIOLINI A, FRANK E, SCOTT JA, TURKIN S, KUPFER DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: Findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005, 7:424–430
 82. BILO L, MEO R. Polycystic ovary syndrome in women using valproate: A review. *Gynecol Endocrinol* 2008, 24:562–570
 83. JERRELL JM, McINTYRE RS. Metabolic, digestive, and reproductive adverse events associated with antimanic treatment in children and adolescents: A retrospective cohort study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010, 12:PCC.09m00891
- Corresponding author:*
- P.Theodosis-Nompelos, 7 Y. Frederickou street, Pallouriotisa, 1036 Nicosia, Cyprus
e-mail: hsc.np@frederick.ac.cy