

# Az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat

HARGITTAY CSENGE, GONDA XÉNIA, MÁRKUS BERNADETT, VÖRÖS KRISZTIÁN, TABÁK Gy. ÁDÁM, KALABAY LÁSZLÓ, RIHMER ZOLTÁN, TORZSA PÉTER

## INTERRELATIONS BETWEEN ANTIDEPRESSANTS AND DIABETES

A cukorbetegség és a depresszió gyakran komorbid krónikus betegségek. Önmagukban is nagy betegségterhet jelentenek, azonban együttes előfordulásuk tovább növeli a cukorbetegség szövődményeinek számát, a morbiditást és a mortalitást. A két betegség közti kapcsolat kétirányú, amelynek hátterében már ismert és még csak feltételezett mechanizmusok állnak. A szerzők összefoglaló közleményének célja az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat bemutatása, illetve a gyógyszerek szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásának elemzése. Az antidepresszívum-kezelés egyrészt javíthatja a betegek hangulatát, kognitív funkcióit és adherenciáját, amely pozitív hatással lehet a glükózháztartásra, másrészt a gyógyszerek metabolikus mellékhatásai ronthatják is a szénhidrát-anyagcserét. A metabolikus mellékhatások szempontjából a szelektív szerotoninviszavételgátlók a legelőnyösebbek, a triciklikus antidepresszívumok és a monoaminoxidáz-gátlók szoros kontroll mellett alkalmazhatók. A szerotonin- és noradrenalinviszavételgátlók a noradrenerg aktiválási úton keresztül ronthatják a glykaemiás kontrollt. Az újabb típusú antidepresszívumok hatása pedig pozitív vagy semleges. A depresszió szűrésével és időben elkezdett kezelésével csökkenthetők a két betegség komorbiditásából származó komplikációk. A cukorbeteg depressziójának kezelése során pedig fontos az antidepresszívumok metabolikus mellékhatásainak a figyelembevétele, és a szénhidrátháztartás szorosabb ellenőrzése.

Diabetes and depression are frequent comorbidities. They are a heavy burden in themselves, however, as comorbidities increase additionally the number of diabetes-related complications, morbidity, and mortality. In the background of interrelations, there are both well-known and hypothetical mechanisms. The aim of the present review is to outline these interrelations between antidepressants and diabetes and to discuss the effect of medications on carbohydrate metabolism respectively. Antidepressant treatment on the one hand may improve mood, cognitive function and medication adherence leading to an improved glucose metabolism, on the other hand through their metabolic side effects, they may worsen carbohydrate metabolism. Concerning metabolic side effects, selective serotonin reuptake inhibitors are the safest, while tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors should be administered under close monitoring. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors may be associated with deteriorating glycaemic control via increased noradrenergic activation. Novel antidepressants, however, have a neutral or positive impact on glycaemic measures. Screening for and temporally adjusted treatment of depression may decrease the risk of comorbidities generated complications. While caring for diabetic patients with depression, one should consider metabolic side effects of antidepressants and close monitoring of carbohydrate metabolism.

### 2-es típusú diabetes mellitus, depresszió, antidepresszívum-kezelés

### type 2 diabetes mellitus, depression, treatment with antidepressants

dr. HARGITTAY Csenge (levelező szerző/correspondent), dr. MÁRKUS Bernadett, dr. VÖRÖS Krisztián, dr. KALABAY László, dr. TORZSA Péter: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine; H-1428 Budapest, Pf. 2. E-mail: hargittay.csenge@med.semmelweis-univ.hu  
dr. GONDA Xénia, dr. RIHMER Zoltán: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Budapest és Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet/National Institute of Psychiatry and Addictions, Budapest  
dr. TABÁK Gy. Ádám: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Oncology, Budapest

Érkezett: 2020. február 19. Elfogadva: 2020. március 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.30.000>

## RÖVIDÍTÉSEK

BDI: Beck depression inventory (Beck-féle depresszió-kérdőív)	IDF: International Diabetes Federation (Nemzetközi Diabetes Szövetség)
CES-D: Centre for Epidemiologic Studies-Depression scale (Epidemiológiai kutatási központ – depresszióskála)	ICD10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10, BNO-10)
CI: confidence interval (megbízhatósági tartomány)	MAO: monoamine oxidase inhibitor (monoaminoxidáz-gátló)
D.E.S.I.R.: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (Az inzulinrezisztencia-szindrómáról szóló epidemiológiai vizsgálat adatai)	MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini nemzetközi neuropszichiátriai interjú)
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve)	NDRI: norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (noradrenalin- és dopaminvisszavétel-gátló)
EMA: European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség)	NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (Nemzeti Egészség és Táplálkozási Állapotfelmérés)
FDA: Food and Drug Administration (amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hatóság)	OGTT: oral glucose tolerance test (orális glükóztolerancia-teszt)
GDS-30: Geriatric Depression Scale (Geriátriai depresszióskála)	OR: odds ratio (esélyhányados)
HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton-depresszióskála)	PHQ-9: Patient Health Questionnaire („Betegek Egészségi Állapota” kérdőív)
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Kórházi szorongás- és depresszióskála)	RR: relative risk (relatív rizikó)
HbA <sub>1c</sub> : hemoglobin A <sub>1c</sub>	SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor (szelektív szerotoninvisszavétel-gátló)
HOMA-B: Homeostasis Model Assessment – Beta cell function (a $\beta$ -sejt-működés jellemzésére használt matematikai modell)	TCA: tricyclic antidepressant (triciklusos antidepresszívum)
HOMA-S: Homeostasis Model Assessment – insulin sensitivity (az inzulinhatás jellemzésére alkalmazott matematikai modell)	TeCA: tetracyclic antidepressant (tetraciklikus antidepresszívum)
	WHO: World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)
	WHS: World Health Survey (Világ Egészség Felmérés)

A cukorbetegség egyre több embert érint a világon, és gyakran már csak a szövődmények kialakulásakor fedezik fel. Gyakorisága és szövődményei révén óriási betegségterhet jelent. A Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation, IDF) legfrissebb becslése szerint a világon jelenleg 463 millió diabeteses beteg él, számuk folyamatosan emelkedik, 2045-re előreláthatóan 700 millióra növekszik. Szintén az IDF legfrissebb becslése szerint hazánkban a cukorbetegség prevalenciája a 20–79 év közötti korosztályban 9,3% volt 2019-ben (1). Hazai adatok alapján a prevalencia 2016-ban a teljes lakosságra vonatkoztatva 7,27% volt (férfiak: 6,93%, nők: 7,59%). Az életkor előrehaladtával nőtt az előfordulási gyakoriság, a 65–84 év közötti korosztályban 20–25% volt, a 75–79 év közöttiekénél volt a legmagasabb, 25% (2).

A cukorbetegséghez hasonlóan a depresszió is gyakori megbetegedés. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) becslése szerint 322 millió embert érint a világon és a munkaképesség-csökkenés vezető oka (3). Nemzetközi adatokhoz hasonlóan, reprezentatív

mintán történt hazai felmérések szerint, az orvosi értelemben vett és nemzetközi standard DSM-5/BNO-10 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve-5/Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10) kritériumoknak megfelelő (unipoláris) major depresszió élettartam 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6% volt; nőknél pedig kétszer gyakoribb (4). Az alapellátásban, 2006-ban történt felmérés eredményei szerint, a DSM-IV-ben szenvedő depressziós kórképek pontprevalenciája 18,5%, a major depressziós epizódé 7,3% volt (5).

Az Egészségügyi Világszervezet által végzett Világ Egészség Felmérés, a World Health Survey (WHS) eredményei alapján a depresszió okozza a legnagyobb egészségkárosodást, megelőzve más krónikus betegségeket (például asthma, arthritis, diabetes). Amennyiben a depresszióhoz más krónikus betegség is társul, akkor nagyobb az egészségkárosodás mértéke ahhoz képest, amikor a depresszió vagy a krónikus betegség önmagában van jelen, vagy több krónikus beteg-

ség együtt. *Moussavi* és munkatársainak vizsgálata szerint depresszió esetén volt a legalacsonyabb, 72,9 pont az átlagos egészségpontszám (health score), míg angina esetén 79,6, arthritis esetén 79,3, diabetes esetén pedig 78,9 pont. Depresszióhoz társuló egyéb társbetegségek esetén tovább csökkent a betegek egészségpontszáma. A legalacsonyabb, 58,5 pont a cukorbetegség és depresszió együttes előfordulásakor volt. Ez az alacsony pontszám közel azonos volt azoknak a betegeknek a pontszámával, akiknek a depresszió mellett kettő vagy több társbetegsége volt jelen (56,1 pont) (6).

A depresszió és a diabetes szoros kapcsolatára a hazai szerzők már több mint 35 éve felhívták a figyelmet (7). A depresszió gyakran fordul elő cukorbetegség körében, ezzel kapcsolatban számos tanulmány született (8–12). Egy 2019-ben megjelent, 248 vizsgálatot feldolgozó (83 020 812 résztvevő) szisztematikus összefoglaló és metaanalízis eredményei alapján a világon a depresszió előfordulási gyakorisága 2-es típusú cukorbetegség körében 28% volt. Európában és Afrikában alacsonyabb, 24% és 27%, Ausztráliában és Ázsiában pedig magasabb, 29 és 32% volt az előfordulási gyakoriság. Amerikában a prevalencia szintén 28% volt (13).

A cukorbetegség körében előforduló depresszió prevalenciájával kapcsolatos becsléseket számos tényező befolyásolja: a vizsgálatba bevont betegek életkora, a nemek aránya, a vizsgálat jellege (keresztmetszeti, hosszmetzeti), a cukorbetegség fennállásának ideje, a diabetes és a depresszió diagnosztizálásának módja, illetve kritériumai, valamint a cukorbetegséggel együtt előforduló komorbid betegségek és a diabetes szövődésményeinek jelenléte. Az 1. táblázatban az Európa néhány országában a 2-es típusú cukorbetegség körében végzett tanulmányok demográfiai adatai és a körükben előforduló depresszió prevalenciája látható. Fontos annak megemlítése, hogy az orvosi értelemben vett depresszió előfordulásának detektálása csak az ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10) vagy MINI módszerrel (Mini International Neuropsychiatric Interview, Mini Nemzetközi Neuropszichiátriai Interjú) végzett vizsgálatokban történő, a többi tanulmány a depressziós tünetek kérdőívvel történő felméréséről szól, de ismert, hogy az így kapott eredmények a definitív, depressziós betegségben szenvedőknél nagyobb gyakoriságot mutatnak.

A cukorbetegség és a depresszió komorbiditása jól ismert (7–13). A cukorbetegségnek és depresszív állapotoknak önmagukban és következ-

ményeikkel együttvéve is nagy a népegészségügyi jelentőségük. Együttes előfordulásuk esetén még tovább nő a morbiditás és a mortalitás. A depresszió súlyossága negatívan hat a diabeteses betegek kezelésben való együttműködésére, a javasolt diéta betartására, a szükséges fizikai aktivitásra és mentális státuszra, növekszik az egészségre káros magatartásformák száma, és magasabb az ellátás költsége (27).

Kétirányú kapcsolatról van szó, a cukorbetegség növeli a depresszió kialakulásának kockázatát és fordítva, a depresszió növeli a cukorbetegség kialakulásának az esélyét. A két betegség közti kapcsolat hátterében már ismert és még csak feltételezett mechanizmusok állnak. Ezek közé tartoznak a közös patogenetikai/etiológiai tényezők, mint például a közösen öröklött hajlam, a környezeti, társadalmi-gazdasági és életmódi tényezők, a stresszrendszer aktíválódása, az immunrendszer működési zavara, a gyulladásos paraméterek emelkedett szintje és az inzulinszerű növekedési faktor-I eltérései, illetve a depresszió és a diabetes direkt oki kapcsolatban állhat a másik betegséggel (28). További befolyásoló tényező lehet, amely növeli a cukorbetegség kialakulásának kockázatát, az antidepresszív kezelés és a sokszor ezzel kapcsolatos elhízás is (29). Jelen közleményünkben az antidepresszívumok szénhidrátháztartásra gyakorolt hatását és az antidepresszívumkezelés és a cukorbetegség közti kapcsolatot mutatjuk be.

## A különböző antidepresszívumok metabolikus hatásai

Az antidepresszívumok a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak az Egyesült Királyságban és Amerikában (30, 31). Az Egyesült Királyságban 2015-höz képest 6%-kal több antidepresszívumot írtak fel 2016-ban, összesen 64,7 millió receptírást regisztráltak (30).

Az antidepresszív kezelés hatására javulhat a betegek depresszív hangulata, a diéta követése és a gyógyszereszedési adherencia is, melyek jobb szénhidrát-anyagcseréhez vezetnek. Az antidepresszívumok egy része azonban nem anyagcsere-semleges. Különböző metabolikus mellékhatásokon keresztül a gyógyszerek ronthatják a szénhidrátháztartást, amely odafigyelést igényel a kezelőorvos részéről.

A cukorbetegség depressziójának kezelése során fontos az antidepresszívumok metabolikus mellékhatásainak a figyelembevétele.

1. táblázat. Demográfiai adatok és a depresszió prevalenciája 2-es típusú cukorbetegség között Európa néhány országában

Vizsgálat	Vizsgálat típusa	Betegszám	Depresszió diagnózisa	Átlagéletkor, nemek aránya	Depresszió prevalenciája
Degmecic D, et al., 2014 (Horvátország) (14)	Keresztmetszeti	108, ebből 66 DMT2	HAM-D	61,11 (44–78) év; 42% nő	78,7%
Foran E, et al. 2015 (Írország) (15)	Keresztmetszeti	283	HADS	68 (50–98) év; 42% nő	22%
Gorska-Ciebiada M, et al., 2014 (Lengyelország) (16)	Keresztmetszeti	276	GDS-30	73,6 ± 4,8 év; 54% nő	29,7%
Indelicato L, et al., 2017 (Olaszország) (17)	Keresztmetszeti	172	BDI-II	64,0 (58,0–69,0) év; 40% nő	18,6%
Jacob L, et al., 2016 (Németország) (18)	Hosszmetszeti (2004–2013)	90,412	ICD10	65,5 év (SD: 11,7); 49,8% nő	5,9% – 1 évvel; 17,7% – 5 évvel; 30,3% – 10 évvel a diabetes diagnózisa után
Majdan M, et al., 2012 (Szlovákia) (19)	Keresztmetszeti	1043	PHQ-9	65 (57–62) év; 60% nő	53%
Mikaliükštienė A, et al., 2014 (Litvánia) (20)	Keresztmetszeti	1022	HADS	59,3 év; 63,6% nő	28,5%
Mocan AŞ, et al., 2016 (Románia) (21)	Keresztmetszeti	354	BDI-II	61,14 ± 8,5 év; 58,5% nő	16,9%
Nefs G, et al., 2019 (Hollandia és Ausztrália) (22)	Keresztmetszeti	3808	PHQ-9	60 ± 10 év; 49% nő	11%
Nowakowska M, et al., 2019. (Egyesült Királyság) (23)	Hosszmetszeti (2007–2017)	102,394	Elektronikus, egészségügyi adatok az alapellátás adatbázisából	62,1 ± 13,1 év; 43,7% nő	Gazdagabb területeken: 14,9% Szegényebb területeken: 14,1%
Pouwer F, et al., 2010 (Hollandia) (24)	Keresztmetszeti	722 T1DM és T2DM	CES-D	T2DM: 61 ± 12 év	T2DM: CESD: 35% férfi, 38% nő
Salinero-Fort MA, et al., 2018 (Spanyolország) (25)	Hosszmetszeti (2007–2011)	2955	MINI	70,2 (SD 10,6) év; 48,1% nő	20%
Sotiropoulos A, et al., 2008 (Görögország) (26)	Keresztmetszeti	320	BDI	férfi: 62,8 ± 6,8 év nő: 63,6 ± 7,6 év; 58,1% nő	33,4%

Az alapellátásban leggyakrabban alkalmazott antidepresszívumok a szelektív szerotoninviszszavétel-gátlók (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI: fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram), amelyek előnyösebb mellékhatásprofilal rendelkeznek, mint a triciklusos és tetraciklikus antidepresszívumok (tricyclic and tetracyclic antidepressant, TCA, TeCA). Nincs antikolinerg, antihisztaminerg és antiadrenerg hatásuk. Az SSRI-szerek a többi antidepresszívum-készítményhez képest kevésbé okoznak súlygyarapodást, kivéve a paroxetin (32). A diabetes és a depresszió egyaránt negatívan befolyásolhatja a szexuális funkciót. Az SSRI-készítmények egyik gyakori mellékhatása a szexuális diszfunkció, ezért ez a lehetséges mellékhatás a készítmény szedésekor diabeteses betegekben fokozottabban jelentkezhet.

A sertralin testsúlyra, derékkörfogatra és a glykaemiás kontrollra kifejtett hatását vizsgálták

egy kis létszámú (n = 33), prospektív tanulmányban, depressziós, 2-es típusú cukorbetegség körében. 12 hét elteltével a kontrollvizsgálaton szignifikáns csökkenést tapasztaltak a testsúlyban (–2 kg; p < 0,001), a testtömegindexben (30,41 kg/m<sup>2</sup>-ről 29,6 kg/m<sup>2</sup>-re; p < 0,001) és a derékkörfogatban (–7 cm; p < 0,001) a kiindulási értékhez képest. Az éhomi, postprandialis és a hemoglobín A<sub>1c</sub>- (HbA<sub>1c</sub>-) értékben tapasztalt csökkenés ugyanakkor nem bizonyult szignifikánsnak (33).

Egy korábbi vizsgálatban *Lustman* és munkatársai szignifikáns csökkenést figyeltek meg az átlag-HbA<sub>1c</sub>-értékben (–0,4% ± 1,4%; p = 0,002) 16 héttel a sertralinkezelés megkezdése után (34).

A fluoxetin csökkenti a hyperglykaemiát, normalizálja a glükózháztartást, és növeli az inzulinérzékenységet (35). Egy metaanalízis a fluoxetin metabolikus hatásait vizsgálta 2-es típusú cukorbetegségben. Eredményeik alapján a 6–12 hóna-

pos fluoxetinkezelés testsúlycsökkenést okoz [-4,27 kg, 95% CI (confidence interval, megbízhatósági tartomány): 2,58–5,97;  $p < 0,001$ ], javítja az éhomi vércukor- (-1,41 mmol/l; 95% CI: 0,19–2,64;  $p = 0,02$ ), illetve a trigliceridértéket (-0,54 mmol/l; 95% CI: 0,35–0,73;  $p < 0,001$ ) a placebo-csoporthoz képest. A  $HbA_{1c}$ -értékben mért 0,78%-os (95% CI: 0,23–1,78) csökkenés nem volt szignifikáns ( $p = 0,13$ ) (36).

A triciklusos és tetraciklikus antidepresszívumok (TCA, TeCA) (imipramin, amitriptylin, clomipramin, dibenzepin, maprotilin, mianserin) nem szelektív szerotonin- és/vagy noradrenalin-visszavételt gátlók. Antihisztaminerg hatásuk következményeként testsúlynövekedést okoznak (37). Antikolinerg mellékhatásaik a hyperglykaemia tüneteit utánozhatják (szájszárazság, látászavar), antiadrenerg hatásuk miatt pedig gyakori az ortosztatikus hypotonia. A hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjein található muszkarin M3-receptorok blokkolásán keresztül pedig gátolják az inzulinszekréciót, ezáltal növelik a vércukorszintet (38). Ezen mellékhatásaik miatt csak szoros kontroll mellett alkalmazhatók cukorbetegknél.

A monoaminoxidáz-gátlók (monoamine oxidase inhibitor, MAO nialamid, phenelzin, tranylcypromin, moclobemid, selegilin), főleg az irreverzibilis MAO-k (a moclobemid kivételével az összes) esetében növekedhet a testsúly, ami a cukorbetegség szempontjából hátrányos hatás és emellett hypoglykaemiát is okozhatnak (35, 39).

A triciklusos antidepresszívumoknál tapasztalt kedvezőtlen mellékhatások nem jelentkeznek a kettős hatású antidepresszívumok (venlafaxin, duloxetin) esetében, amelyek gátolják a szerotonin és a noradrenalin visszavételét. Alkalmazásuk biztonságos, de cukorbetegség szempontjából a noradrenerg aktiválási úton keresztül ronthatják a glykaemiás kontrollt (40). A duloxetin jól alkalmazható a neuropathiás fájdalom kezelésében (41). Egy tanulmányban, mely három randomizált klinikai vizsgálat adatait dolgozta fel, a metabolikus paraméterekben bekövetkező változásokat követték duloxetinkezelésben részesülő, bilaterális diabeteses perifériás neuropathiában szenvedő 1-es és 2-es típusú cukorbetegknél ( $n = 1024$ ). Mérsékelt emelkedés volt észlelhető az éhomi vércukorértékben a rövid (12 hét) és a hosszú távú (további 52 hét) duloxetinkezelés alkalmazása mellett (0,50 és 0,67 mmol/l,  $p = 0,002$ ). A  $HbA_{1c}$ -értékben mérsékelt emelkedést tapasztaltak a hosszú távú kezelés során a duloxetinnel kezelt és a kontrollcsoportban is, de ez a változás statisztikailag nagyobb volt a duloxetint szedő csoportban (0,52% vs. 0,19%;  $p < 0,001$ ) (42).

Az újabb antidepresszívumok közé tartozó, szintén kettős hatású mirtazapin testsúlygyarapodást okozhat (43). Egy 2014-ben megjelent vizsgálat alapján a mirtazapin szignifikánsan növelte a testtömegindexet a gyógyszerrel kezelt cukorbetegknél ( $1,0 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>) a kontrollcsoporthoz képest ( $0,3 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Más paraméterek, mint a  $HbA_{1c}$ , a vércukor- és a lipidértékek nem rosszabbodtak az alkalmazott hat hónapos kezelés alatt, tehát a rövid távú mirtazapinnal történő kezelés biztonságosnak bizonyult a stabil állapotú cukorbetegknél (44).

A noradrenalin- és dopaminvisszavételt gátló (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI) bupropion jól tolerálható, nem befolyásolja a szexuális funkciót, és nem okoz testsúlynövekedést, inkább testsúlycsökkenéshez vezet (43). Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hatóság (FDA, Food and Drug Administration) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA, European Medicines Agency) jóváhagyásával fogyasztószerként is alkalmazzák a naltrexonnal fix kombinációban (45, 46). Egy 2011-ben, bupropionkezelésben részesült major depressziós cukorbetegek körében végzett vizsgálatban szignifikáns javulást írtak le a betegek hangulatában, a glykaemiás kontrollban és a szexuális funkcióban (47). Lustman és munkatársai nyílt vizsgálatban ( $n = 93$ ) arra keresték a választ, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő major depressziós betegek bupropionnal történő rövidebb, 10 hetes, illetve hosszabb, 24 hetes kezelése javítja-e a  $HbA_{1c}$ -értéket, és a változások kapcsolatban állnak-e a hangulat változásában, a cukorbeteg öngondoskodásában, vagy az antropometriai adatokban bekövetkező változásokkal. Eredményeik alapján a  $HbA_{1c}$ -szint szignifikánsan csökkent ( $-0,5 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,001$ ) a 10 hetes kezelés során. Ezen belül szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető azoknál, akik remisszióba kerültek ( $-0,6 \pm 1,1\%$ ;  $p < 0,001$ ), ugyanakkor az eltérés nem volt szignifikáns ( $-0,1 \pm 0,7\%$ ;  $p = 0,7$ ) azoknál, akik nem kerültek remisszióba. A  $HbA_{1c}$  alacsonyabban maradt a kiinduló értékhez képest a tünetmentes fenntartó időszak alatt ( $-0,7 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,001$ ). A hangulatban és testösszetételben történt változás összefüggésben állt a glykaemiás kontroll rövid távú javulásával. A fenntartó kezelés során észlelt  $HbA_{1c}$ -érték javulása pedig a hangulat javulásával állt összefüggésben, és független volt a testsúlytól és az öngondoskodástól. Tehát a

A cukorbetegség növeli a depresszió kialakulásának kockázatát és fordítva, a depresszió növeli a cukorbetegség kialakulásának az esélyét.

depresszió javulásának kedvező hatása volt a glykaemiás kontrollra, függetlenül a testsúlytól (48).

A fenti vizsgálatok alapján elmondhatjuk, hogy a cukorbetegség depressziójának kezelésében alkalmazott antidepresszívumok közül a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók előnyösebbnek tűnnek a triciklusos antidepresszívumokkal szemben. A triciklusos antidepresszívumok korlátozottan használhatók cukorbetegéknél vércukorszintet növelő hatásuk miatt, alkalmazásukkor a vércukorszint szorosabb kontrollja szükséges. A monoaminoxidáz-gátlók szintén korlátozottan alkalmazhatóak a testsúlynövekedés és a hypoglykaemia veszélye miatt. A kettős hatású készítményeknél figyelembe kell venni, hogy a noradrenerg aktiválási úton keresztül ronthatják a szénhidrátháztartást. Az újabb típusú antidepresszívumoknak (mirtazapin, bupropion) pedig semleges vagy pozitív hatásuk van a glykaemiás kontrollra, különösen a rövid távú kezelések esetében.

**Az irodalmi adatok alapján összefüggés van az antidepresszívumok használata és a diabetes kialakulása között.**

## Az antidepresszívumok hatása a diabetes kialakulására és a szénhidrát-anyagcserére

Az antidepresszívumok cukorbetegség kialakulásában játszott szerepével kapcsolatban számos vizsgálat született eltérő eredményekkel, és a háttérben álló okok még nem teljesen tisztázottak. Egyes vizsgálatok úgy vélik, hogy nincs összefüggés az antidepresszívumok és a cukorbetegség kialakulása között, más tanulmányok szerint az antidepresszívumok növelik a cukorbetegség kialakulásának kockázatát, de van olyan vizsgálat is, amely arra a következtetésre jutott, hogy az antidepresszívumok használata depressziós, 2-es típusú cukorbetegség körében javítja a szénhidrát-anyagcserét. Az ellentmondásos eredmények oka elsősorban az lehet, hogy – mint az alábbiakban részletesen kifejtjük – a különböző biokémiai hatásmechanizmusú készítmények eltérő módon befolyásolhatják a szénhidrát-anyagcserét.

A Nemzeti Egészség és Táplálkozási Állapotfelmérés (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) adatait feldolgozó keresztmetszeti vizsgálat nem talált összefüggést az antidepresszívum-használat és az emelkedett éhomi vércukor-, HbA<sub>1c</sub>- és 2 órás OGTT-

(oral glucose tolerance test, orális glükóztolerancia-teszt) szintek vagy a csökkent inzulinérzékenység között nem cukorbetegéknél (49). Hasonló eredményeket kaptak Kammer és munkatársai szintén a NHANES adatait feldolgozva. A legtöbb antidepresszívumnál nem találtak szignifikáns összefüggést az emelkedett HbA<sub>1c</sub>-értékkel, kivéve a selegilin esetében. Azoknak a nem cukorbetegéknél, akik selegilint szedtek, magasabb volt a HbA<sub>1c</sub>-értékük az antidepresszívumot nem szedőkhöz képest (50).

Egy másik vizsgálatukban különböző etnikumú, alacsony jövedelmű diabeteses (n = 462) és nem diabeteses (n = 1983) betegek körében vizsgálták az antidepresszívumok szedése és a HbA<sub>1c</sub>-szint közti kapcsolatot. Szignifikáns összefüggést találtak az egyszerre több különböző típusú antidepresszívumot szedők alcsoportja és az emelkedett HbA<sub>1c</sub>-érték között cukorbetegéknél (hatásnagyság: 0,12; p = 0,04). Nem találtak összefüggést az antidepresszívum-szedés és a HbA<sub>1c</sub>-szint között a nem cukorbeteg csoportban. Továbbá nem találtak kapcsolatot a HbA<sub>1c</sub>-érték és az antidepresszívum-szedés között azon cukorbetegéknél, akik egyféle antidepresszívumot szedtek (51).

Egyes vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy az antidepresszívumok szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatása függhet a gyógyszer típusától. Deuschle és munkatársai összefoglaló közleményükben arra a megállapításra jutottak, hogy a depresszióban szenvedő nem cukorbetegéknél szénhidrátháztartása javult SSRI-kezelés hatására, a TCA-t szedő cukorbetegéknél pedig romlott, illetve az SSRI szedése a nem cukorbetegéknél csökkentette a diabetes kialakulásának rizikóját (52). Yoon és munkatársai metaanalízisükben arra a következtetésre jutottak, hogy az antidepresszívumok használata szignifikánsan növeli a cukorbetegség előfordulási gyakoriságát (RR (relative risk, relatív rizikó): 1,49; 95% CI: 1,29–1,71). Alcsoport-analízis alapján a cukorbetegség kialakulásának rizikója nőtt mind az SSRI-t (RR: 1,35; 95% CI: 1,15–1,58) használók, mind a TCA-t (RR: 1,57; 95% CI: 1,26–1,96) szedők körében (53). Egy nemrég megjelent szisztematikus összefoglaló és metaanalízisben is hasonló eredményeket kaptak. Összefüggést találtak az antidepresszívumok használata és az újonnan felismert cukorbetegség között (RR: 1,27 95% CI: 1,19–1,35; p < 0,001) (54).

Fontos megemlíteni, hogy az antidepresszívumok és a diabetes közti kapcsolat vizsgálatát nehezíti, hogy további tényezők is szerepet játszhatnak ebben a folyamatban. Befolyásoló tényező a depresszió súlyossága, az antidepresszívum-kezelés hossza, és a gyógyszer dózisa.

Ezek önmagukban is a 2-es típusú diabetes kialakulásának fokozott kockázatával járnak. *Ander-son* és munkatársai tanulmányukban arra a következtetésre jutottak, hogy azon depressziós betegek körében, akik több mint 2 évig szedtek antidepresszívumot közepes vagy magas napi dózisban, a cukorbetegség kialakulásának kockázata közel kétszer nagyobb volt a gyógyszer nem szedő depressziós betegekhez képest (incidenciaarányszám-hányados = 1,84; 95% CI: 1,35–2,52). Ez az összefüggés mind a triciklikus antidepresszívumot, mind a SSRI-t szedőknél megfigyelhető volt (55). *Kivimäki* és munkatársai populációs alapú vizsgálatának eredményei alapján az antidepresszívumok (SSRI, TCA) kumulatív dózisa pozitív összefüggést mutatott a későbbi cukorbetegség kockázatával és a test-súlygyarapodás mértékével (56).

Egy további longitudinális (18 év) vizsgálatuk eredményei alapján az orvos által diagnosztizált cukorbetegség előfordulása gyakoribb volt az antidepresszívumot szedők között a nem szedőkhöz képest [OR (odds ratio, esélyhányados): 3,10; 95% CI: 1,66–5,78]. Nem találtak összefüggést az antidepresszívum-használat és a nem diagnosztizált diabetes, illetve a magasabb éhomi, illetve OGTT során mért 2 órás értékek és az emelkedett vércukorszintek között. Ez a vizsgálat felhívja a figyelmet arra, hogy az antidepresszívum felírása miatti gyakoribb orvos-beteg találkozások következtében hamarabb és könnyebben fény derülhet a cukorbetegségre (szűrési torzítás) (57). Eredményeiket megerősítette egy 9 évig tartó hosszmetzeti tanulmány (n = 4700), amely egy francia inzulinrezisztencia-szindrómáról szóló epidemiológiai vizsgálat, a D.E.S.I.R. (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) adatait dolgozta fel, és az inzulinérzékenységet is vizsgálta nem cukorbeteg körében. Nem találtak szignifikáns összefüggést az antidepresszívum-használat és az éhomi vércukorszint, a HbA<sub>1c</sub>-érték, a HOMA-B és HOMA-S index értékének változása között (58).

*Brieler* és munkatársai retrospektív kohorsz tanulmányukban (n = 1399) arra a következtetésre jutottak, hogy az antidepresszívumok használata (a gyógyszerfelírást vizsgálva) depressziós,

2-es típusú cukorbeteg körében javítja a szénhidrát-anyagcserét. Azoknak a betegeknek, akik antidepresszívumot szedtek, kétszer nagyobb volt az esélyük arra, hogy elérjék a glykaemiás kontrollt azokhoz viszonyítva, akik nem kaptak antidepresszívumot (OR: 1,95; 95% CI: 1,02–3,71). Vizsgálatuk felveti, hogy a szénhidrátház-tartásban fellépő javulás hátterében egyrészt az antidepresszívum-kezelés hatása, másrészt a betegek hangulatában bekövetkező javulás állhat, illetve mindkettő (59).

A szakirodalmat áttekintve láthatjuk, hogy nagyon összetettek és időnként eltérőek a vizsgálati eredmények. Ezek legfontosabb okai a depresszió diagnózisának metodikai, illetve az antidepresszívumok hatásmechanizmusának biokémiai heterogenitásában rejlik. Az antidepresszívumok szénhidrátház-tartásra gyakorolt hatását számos tényező befolyásolhatja, amelyek tisztázásához további vizsgálatokra van szükség.

## Következtetések

A depresszió előfordulása diabeteses betegek között gyakori. Sok beteg esetében nem ismerik fel és nem kezdődik meg időben a kezelés, ami ronthatja a cukorbeteg terápiával való együttműködését, szénhidrátház-tartását, nőhet a betegek morbiditása és mortalitása. Mindezt fontos a cukorbeteg szűrése depresszió irányába, illetve a depresszió diagnózisa esetén a kezelés mielőbbi megkezdése, amelynek hatására javulhat a betegek adherenciája és szénhidrátház-tartása, ami alapvető a cukorbetegség szövődésének megelőzése szempontjából. Irodalmi adatok alapján van összefüggés az antidepresszívumok használata és a diabetes kialakulása között és a gyógyszerek nem egyformán befolyásolják a diabetesben szenvedők anyagcsere-állapotát. A cukorbeteg depressziójának kezelése során elsősorban olyan készítményeket válasszunk, amelyek előnyösek a szénhidrátház-tartásra. Az anyagcsere negatívan ható antidepresszívumok használata esetén javasolt a cukorbeteg gyakoribb ellenőrzése, a diéta szorosabb kontrollja, hogy időben felismerhető legyen a lehetséges metabolikus mellékhatások megjelenése.

## Irodalom

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019. Available from: <http://www.diabetesatlas.org> (Letöltés ideje: 2020.01.11.)
2. Jermendy Gy, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Wittmann I, Kempler P. Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbe-
3. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Available

- from: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/) (Letöltés ideje: 2019.12.10.)
4. Szádóczky E, Papp Zs, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary: Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998;50:153-62. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00056-1)
  5. Rihmer Z, Gonda X, Eöry A, Kalabay L, Torzsa P. A depresszió szűrése az alapellátásban Magyarországon és ennek jelentősége az öngyilkosság megelőzésében. *Psychiatr Hung* 2012;27:224-32. Available from: <https://lib.semmelweis.hu/sepul/pdf/2012/a547> (Letöltés ideje: 2019.12.10.)
  6. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370:851-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9)
  7. Rihmer Z, Arató M. Depression and diabetes mellitus. A study of the relationship between serum cortisol and blood sugar levels in patients with endogenous depression. *Neuropsychobiology* 1982;8:315-8. <https://doi.org/10.1159/000117918>
  8. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>
  9. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;23:1165-73. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x>
  10. Meurs M, Roest AM, Wollffenbuttel BH, Stolk RP, de Jonge P, Rosmalen JG. Association of depressive and anxiety disorders with diagnosed versus undiagnosed diabetes: An epidemiological study of 90,686 participants. *Psychosom Med* 2016;78:233-41. <https://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000255>
  11. Kivimäki M, Tabák AG, Lawlor DB, Batty GD, Singh-Manoux A, Jokela M, et al. Antidepressant use before and after the diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal modeling study. *Diabetes Care* 2010;33:1471-6. <https://doi.org/10.2337/dc09-2359>
  12. Rotella F, Mannucci E. Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:98-104. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.022>
  13. Khaledi M, Haghghatdoost F, Feizi A, Aminorroaya A. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta Diabetol* 2019;56:631-50. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01295-9>
  14. Degmečić D, Bacun T, Kovac V, Mioc J, Horvat J, Vcev A. Depression, anxiety and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus – a study of adult patients with type 2 diabetes mellitus in Osijek, Croatia. *Coll Antropol* 2014;38:711-6. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/82a2/96eddeac3d0e1d281d48e2afa3ea0aef60d.pdf> (Letöltés ideje: 2019.12.10.)
  15. Foran E, Hannigan A, Glynn L. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Irish primary care and the impact of depression on the control of diabetes. *Ir J Med Sci* 2015;184:319-22. <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1110-7>
  16. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Loba J. Mild cognitive impairment and depressive symptoms in elderly patients with diabetes: Prevalence, risk factors, and comorbidity. *J Diabetes Res* 2014;2014:179648. <https://doi.org/10.1155/2014/179648>
  17. Indelicato L, Dauriz M, Santi L, Bonora F, Negri C, Cacciatore V, et al. Psychological distress, self-efficacy and glycaemic control in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:300-6. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.01.006>
  18. Jacob L, Kostev K. Prevalence of depression in type 2 diabetes patients in German primary care practices. *J Diabetes Complications* 2016;30:432-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.013>
  19. Majdan M, Krajcovicova L, Pekarcikova J, Chereches R, O'Mullane M. Predictors of depression symptoms in patients with diabetes in Slovakia. *Int J Psychiatry Med* 2012;44:351-66. <https://doi.org/10.2190/PM.44.4.e>
  20. Mikališkienė A, Žagminas K, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Sgilyga J, Jankauskienė K, et al. Prevalence and determinants of anxiety and depression symptoms in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit* 2014; 20:182-90. <https://doi.org/10.12659/MSM.890019>
  21. Mocan AŞ, Iancu ŞŞ, Băban AS. Association of cognitive-emotional regulation strategies to depressive symptoms in type 2 diabetes patients. *Rom J Intern Med* 2018;56:34-40. <https://doi.org/10.1515/rjim-2017-0037>
  22. Nefs G, Hendricx C, Reddy P, Browne JL, Bot M, Dixon J, et al. Comorbid elevated symptoms of anxiety and depression in adults with type 1 or type 2 diabetes: Results from the International Diabetes MILES Study. *J Diabetes Complications* 2019;33:523-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.013>
  23. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med* 2019;17:145. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1373-y>
  24. Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Bazelmans E, Beekman AJ, Heine RJ, et al. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med* 2010;27:217-24. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02903.x>
  25. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, San Andrés-Rebollo FJ, Cárdenas-Valladolid J, Abánades-Herranz JC, Carrillo de Santa Pau E, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain (the DIADEMA Study): results from the MADIABETES cohort. *BMJ Open* 2018;8:e020768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020768>
  26. Sotiropoulos A, Papazafiropoulou A, Apostolou O, Kokolaki A, Gikas A, Pappas S. Prevalence of depressive symptoms among non insulin treated Greek type 2 diabetic subjects. *BMC Res Notes* 2008;1:101. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-1-101>
  27. Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimäki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:236-45. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70139-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70139-6)
  28. Hargittay Cs, Márkus B, Vörös K, Tabák Gy. A diabetes és a depresszió együttes előfordulása, lehetséges kétirányú kapcsolata és szűrésük jelentősége. *Orv Hetil* 2019;160:807-14. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31400>
  29. Rihmer Z, Purebl Gy, Faludi G, Halmy L. Az elhízás és depresszió kapcsolatai. *Neuro-Psychopharmacol Hung* 2008;10:183-9. Available from: [https://epa.niif.hu/02400/02454/00031/pdf/EPA02454\\_neurohun\\_2008\\_183-189.pdf](https://epa.niif.hu/02400/02454/00031/pdf/EPA02454_neurohun_2008_183-189.pdf) (Letöltés ideje: 2020.02.04.)
  30. Prescribing and Medicines Team, NHS (National Health Service) Digital. Prescriptions Dispensed in the Community England 2006 to 2016. Available from: <https://files.digital.nhs.uk/publication/s/o/pres-disp-com-eng-2006-16-rep.pdf>
  31. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use Among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. National Center for Health Statistics Data Brief 2017; No. 283. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db283.pdf> (Letöltés ideje: 2020.01.11.)
  32. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
  33. Rachdi C, Damak R, Fekih Romdhane F, Ouertani H, Cheour M. Impact of sertraline on weight, waist circumference and glycaemic control: A prospective clinical trial on depressive diabetic type 2 patients. *Prim Care Diabetes* 2019;13:57-62. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.09.003>
  34. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-



- blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:521-9. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.521>
35. 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;5:157-68. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.1.157>
  36. Ye Z, Chen L, Yang Z, Li Q, Huang Y, He M, et al. Metabolic effects of fluoxetine in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE* 2011;6:e21551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021551>
  37. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61:37-41. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2000/v61s11/v61s11106.aspx> (Letöltés ideje: 2020.01.10.)
  38. Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. *Endocr Rev* 2001;22:565-604. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.5.0440>
  39. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995;56:128-36. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1995-41518-001> (Letöltés ideje: 2020.01.10.)
  40. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2013;36:3337-45. <https://doi.org/10.2337/dc13-0560>
  41. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.029>
  42. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007;30:21-6. <https://doi.org/10.2337/dc06-0947>
  43. Hasnain M, Vieweg WV, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med* 2012;124:154-67. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2577>
  44. Song HR, Woo YS, Wang HR, Shim IH, Jun TY, Bahk WM. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:588-94. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000183>
  45. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *P T* 2016;41:164-72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771085/#b7-ptj4103164> (Letöltés ideje: 2020.02.29.)
  46. European Medicines Agency. Mysimba. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba> (Letöltés ideje: 2020.02.29.)
  47. Sayuk GS, Gott BM, Nix BD, Lustman PJ. Improvement in sexual functioning in patients with type 2 diabetes and depression treated with bupropion. *Diabetes Care* 2011;34:332-4. <https://doi.org/10.2337/dc10-1714>
  48. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007;30:459-66. <https://doi.org/10.2337/dc06-1769>
  49. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;227:467-77. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-2972-5>
  50. Kammer JR, Hosler AS, Leckman-Westin E, DiRienzo AG. Use of antidepressant medications not associated with A<sub>1c</sub> among individuals with diabetes in NHANES sample. *Prim Care Diabetes* 2016;10:360-8. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.03.004>
  51. 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;30:242-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.017>
  52. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:60-5. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835a4206>
  53. Yoon JM, Cho EG, Lee HK, Park SM. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: A meta-analysis. *Korean J Fam Med* 2013;34:228-40. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.4.228>
  54. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users - A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0182088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182088>
  55. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08071065>
  56. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611-6. <https://doi.org/10.2337/dc10-1187>
  57. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, Ebmeier KP, Vahtera J, Virtanen M, et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry* 2011;70:978-84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.008>
  58. Azevedo Da Silva M, Dugravot A, Balkau B, Roussel R, Fumeron F, Elbaz A. Antidepressant medication use and trajectories of fasting plasma glucose, glycated haemoglobin, b-cell function and insulin sensitivity: a 9-year longitudinal study of the D.E.S.I.R. cohort. *Int J Epidemiol* 2015;44:1927-40. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv153>
  59. Brieler JA, Lustman PJ, Scherrer JF, Salas J, Schneider FD. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam Pract* 2016;33:30-6. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz100r>