

L'uso di antipsicotici di seconda generazione sembra aumentare il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2

Rubin DM, Kreider AR, Matone M, Huang YS, Feudtner C, Ross ME, Localio AR.

Risk for incident diabetes mellitus following initiation of second-generation antipsychotics among Medicaid-enrolled youths

JAMA Pediatr. 2015;169(4):e150285

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio retrospettivo di coorte per valutare se la terapia con farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGA) si associ ad un aumento del rischio di incidenza di diabete mellito di tipo 2 (DM2).

Popolazione

1.328.985 giovani di età compresa fra 10 e 18 anni, con diagnosi di patologia mentale, registrati presso i servizi di assistenza sanitaria pubblica negli USA (Medicaid) da almeno 10 mesi consecutivi su 12 precedenti l'arruolamento. Di questi 107.551 iniziarono terapia con SGA. I criteri di esclusione erano: prescrizione di SGA o diagnosi di diabete nell'anno precedente l'arruolamento, terapia cronica con cortisonici inalatori o per via orale, diagnosi di schizofrenia, diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico.

Esposizione

Prescrizione di antipsicotico di seconda generazione (Risperidone, Ziprasidone, Aripiprazolo, Quetiapina, Olanzapina). I casi ed i controlli sono stati arruolati ogni mese a partire dai registri Medicaid. Le analisi sono state fatte su una serie di trials non randomizzati iniziati ogni mese.

Outcomes/Esiti

Incidenza di diabete di tipo 2 identificato tramite le visite e le prescrizioni farmacologiche durante il periodo di osservazione. Outcome secondario: esaminare il rischio di diabete nei vari regimi farmacologici, somministrazione singola o associata ad antidepressivi e altre molecole psicostimolanti.

Tempo

Da gennaio 2003 a dicembre 2007.

Il Tempo medio di follow-up è stato di 19.1 mesi per i soggetti trattati con SGA e 17.2 mesi per i non trattati.

Risultati principali

L'incidenza di DM2 risulta maggiore del 50 % nei soggetti esposti a SGA. OR = 1.51; (IC 95% a 1.35-1.69; p<0.001). Rispetto ai soggetti che assumono solo SGA il rischio risulta inoltre maggiore nei soggetti che utilizzano in associazione anche antidepressivi (OR 1.54; IC 95% 1.17-2.03; p=0.002) mentre non ci sono significative differenze nei soggetti che usano contem-

poraneamente farmaci stimolanti. Inoltre, confrontato con il risperidone, il rischio appare maggiore nei soggetti che assumono ziprasidone (OR, 1.61; IC 95% 0.99-2.64; p = 0.06) o aripiprazolo (OR 1.58; IC 95% 1.21-2.07; p=0.001) ma non in coloro che assumono quetiapina fumarato o olanzapina.

Conclusioni

Fra i giovani che iniziavano il trattamento con SGA c'era un rischio aumentato di diabete di tipo 2 e il rischio era più elevato in chi usava contemporaneamente farmaci antidepressivi. Paragonati a risperidone i più recenti antipsicotici non riducevano il rischio.

Altri studi sull'argomento

Numerosi studi, generalmente di piccole dimensioni, avevano già evidenziato il rischio di insorgenza di diabete nei pazienti in trattamento con SGA¹⁻³. Uno studio di coorte pubblicato nel 2010 ha evidenziato un'incidenza di disordini del metabolismo glucidico pari all'8.9 per 1000 [95% IC 6.6%-11.8%] nei sei mesi successivi all'inizio della terapia negli adolescenti trattati con SGA contro il 4.9 per 1000 [95% IC 3.9%-6.2%] in adolescenti non trattati⁴. Uno studio retrospettivo su 4070 bambini e adolescenti del South Carolina con DM e con prevalenza di depressione e psicosi rispettivamente del 10% e <4% ha evidenziato che l'uso di antipsicotici o antidepressivi da soli o in associazione aumenta il rischio da 1.3 a 2 volte di diagnosi di DM2 e di altre comorbidità (obesità, dislipidemia, ipertensione)⁵. Uno studio di coorte ha raccolto retrospettivamente i dati su oltre 28mila bambini e adolescenti in terapia con antipsicotici e confronto con oltre 14mila controlli in terapia con altri farmaci psicoattivi. Successivamente sono stati raccolti i dati prospettici di nuove diagnosi di DM2. L'utilizzo di antipsicotici ha aumentato di tre volte il rischio di comparsa di DM2 (numero necessario per osservare l'effetto di 633) con un aumento del rischio proporzionale alla durata del trattamento e persistente anche dopo un anno dalla sospensione della terapia. Una debolezza di questo studio è la mancanza di uno screening sui pazienti per la possibilità di una intolleranza al glucosio non riconosciuta sintomatologicamente con una possibile sottovalutazione del danno⁶⁻⁷. Molti studi riportano che sono poco osservate le linee guida che raccomandano il controllo regolare dei parametri metabolici durante la terapia con questi farmaci⁸. Non sono ancora chiari i meccanismi biochimici alla base delle alterazioni metaboliche. E' stata ipotizzata una predisposizione genetica individuale allo sviluppo di effetti collaterali di tipo metabolico⁹.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio rafforza in modo inequivocabile, data la numerosità dei soggetti e la durata del follow-up, le segnalazioni già note relative al rischio di insorgenza di Diabete nei pazienti in trattamento con SGA.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: i criteri di inclusione ed esclusione e la modalità di arruolamento sono descritti chiaramente. Alcuni fattori confondenti (es. obesità ed alterata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi) non sono considerati nell'analisi dei risultati. Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo nel quale i casi ed i controlli sono stati arruolati ogni mese a partire dai registri Medicaid. In tal modo le analisi sono state fatte su una serie di trials non randomizzati iniziati ogni mese. In una fase iniziale, per imitare la randomizzazione e per bilanciare le caratteristiche di base, sono stati utilizzati dei propensity score models per stimare la probabilità di esposizione ogni mese. Questi modelli includevano sesso, età, razza/etnia, condizione Medicaid, censo, diagnosi di salute mentale, una diagnosi di alterazioni lipidiche o di malattie metaboliche o ipertensione, storia di patologie croniche complesse, utilizzo di altri farmaci psicotropi nel mese in corso o nei tre precedenti. E' stata poi fatta una stima ponderata in base a queste caratteristiche in modo che queste assomigliassero a quelle dei soggetti trattati. Punti di forza dello studio sono la numerosità del campione in trattamento con antipsicotici, le condizioni di real practice e l'attenzione posta dagli autori nell'aggiustamento dei fattori confondenti.

Esiti: gli esiti analizzati sono significativi, per la gravità e cronicità della patologia indagata e anche per l'incremento continuo delle prescrizioni dei farmaci presi in esame.

Conflitto di interesse: gli autori non riportano conflitto di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la numerosità dei soggetti trattati in USA (0,5% della popolazione pediatrica iscritta a Medicaid) non è comparabile con la nostra.

Tipo di intervento: i risultati sono riconducibili alla nostra realtà. E' raccomandabile un monitoraggio dei parametri metabolici nei pazienti in trattamento con SGA, come peraltro indicato dalle linee guida.

1. Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(8):600-20.
2. Eapen V, John G. Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we know and where do we go? *Australas Psychiatry.* 2011;19(3):232-5.
3. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Jan;34(1):60-71.
4. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(4):344-51.
5. Jerrell JM, Tripathi A, Rizvi AA, et al. The risk of developing type 2 diabetes mellitus associated with psychotropic drug use in children and adolescents: a retrospective cohort analysis. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(1)
6. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(10):1067-1075
7. Samaras K, Correll CU, Mitchell AJ, et al. Diabetes risk potentially underestimated in youth and children receiving antipsychotics. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(2):209-10
8. Raebel MA, Penfold R, McMahon AW, et al. Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1308-14
9. Ngai YF, Sabatini P, Nguyen D, et al. Quetiapine treatment in youth is associated with decreased insulin secretion. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(3):359-64