

Depresia și riscul de dezvoltare a bolilor somatice – recenzie sistematică și meta-analiză

- Aceste meta-analize arată în mod constant că depresia crește **riscul de mortalitate globală (RR = 1,81)** și dezvoltarea consecințelor cardiovasculare, cum ar fi **bolile de inimă (RR = 1,81), diabet (RR = 1,60), hipertensiune (RR = 1,42), accident vascular cerebral (RR = 1,34) și obezitate (RR = 1,58)**. Meta-analizele indica faptul ca depresia crește riscul de apariție a **bolii Alzheimer (RR = 1,66)** și, într-o măsură mai mică, chiar și a **cancerului (RR = 1,29)**.

Penninx et al. *BMC Medicine* 2013, **11**:129
<http://www.biomedcentral.com/1745-7015/11/129>



REVIEW

Open Access

Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile

Brenda WJH Penninx^{1,3*}, Yuri Milaneschi¹, Femke Lamers² and Nicole Vogelzangs¹

LA GRANIȚA DINTRE SPECIALITĂȚI



CE E DEPRESIA?

Depresia este **complexă și eterogenă**– este de așteptat să existe **afecțiuni multiple, simptome** care se **întrepătrund**, **etiologii diverse**.¹

Acest mix de simptome poate explica de ce depresia este de multe ori **subdiagnosticată** de medicii din alte specialități.²

¹ Belmaker RH, Agam G. 2008-Major Depressive Disorder-belmaker. N Engl J Med. 2008;1(358).

² Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. Lancet. 2009;374(9690).

CE E DUREREA?



„ O experiență senzorială și emoțională asociată cu, sau părând a fi asociată cu, leziuni tisulare potențiale sau constituite.”

Dezechilibrul fiecărui NT implicat în patologia depresiei generează o simptomatologie specifică

Serotonina

anxietate
vinovăție
ideeație suicidară
insomnie
modificări de
apetit și greutate
iritabilitate
frică
singurătate

Noradrenalina

apatie,
oboseală,
**dificultăți de concentrare și
atenție**
simptome somatice:
DUREREA

cefalee,
dureri musculare,
dureri toracice,
intestin iritabil, dureri
de stomac...

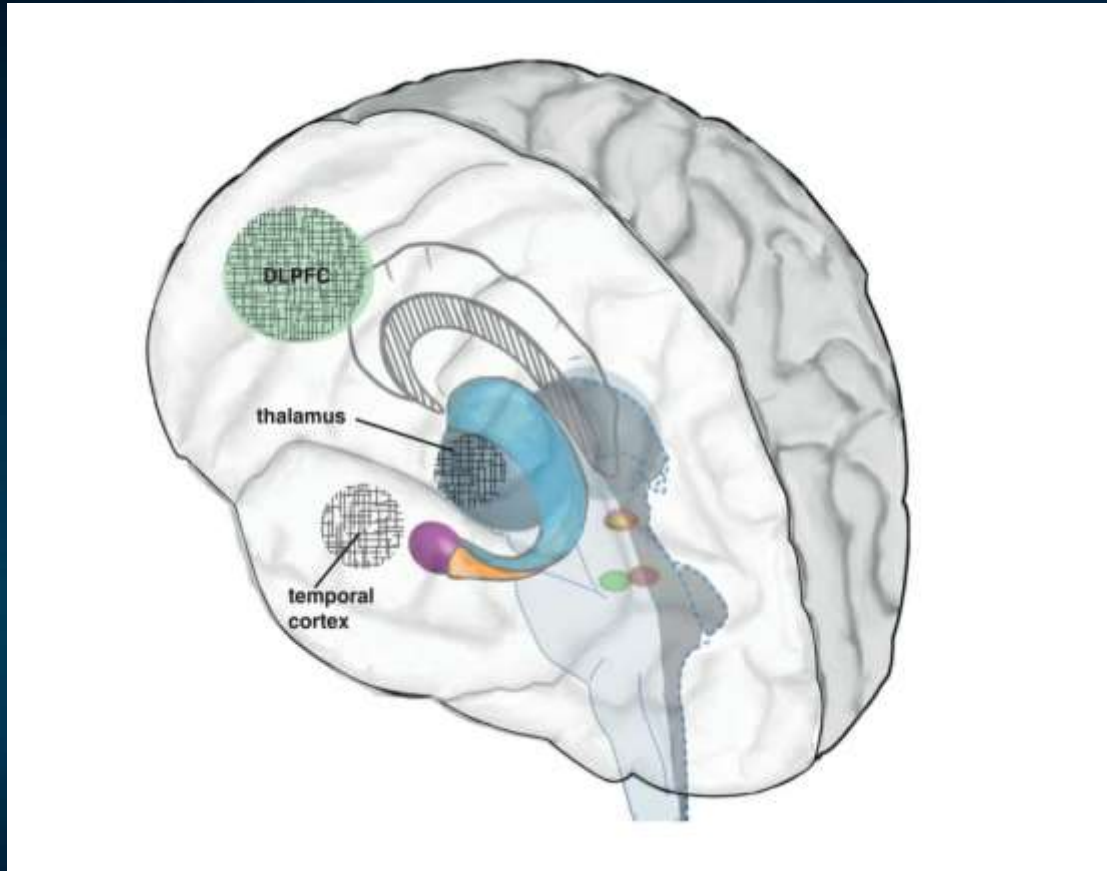
Dopamina

Anhedonie
(lipsa plăcerii)
disfuncții cognitive
demotivare

CE PROBLEME DORIM SĂ ADRESĂM ?

3. Există o legătură bidirecțională între depresie și alte afecțiuni somatice ?

Durerea în depresie: o boala a creierului



- În mod specific, există date care indică **pierderea de substanță cenușie în cortexul prefrontal doroslateral (DLPFC), talamus și cortexul temporal la pacienții cu afecțiuni dureroase cronice.**

→ utilizarea excesivă a neuronilor DLPFC cu moartea celulelor excitotoxice în această regiune a creierului,
→ reducerea "frânei" cortico-talamice din căile nociceptive,
→ activarea excesivă a axului HHS → hipercortizolemie primară
→ reducerea sintezei de BDNF

Disfuncții cognitive

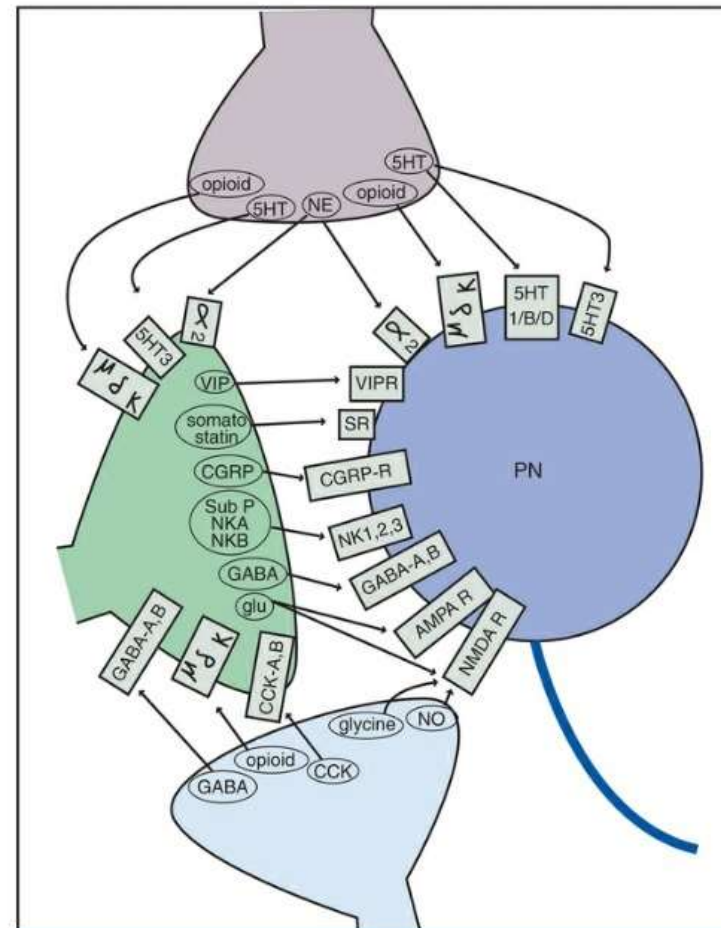
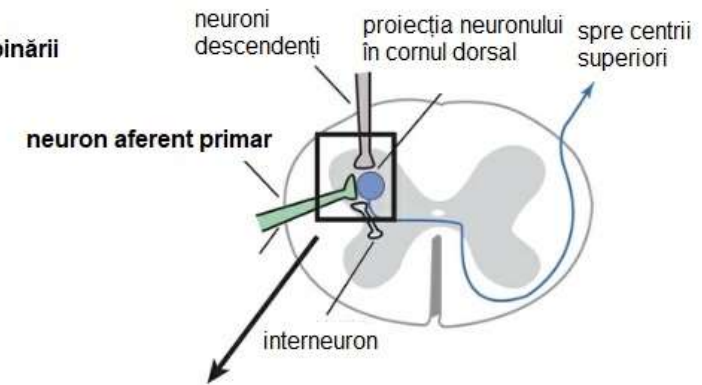
Durerea – o boală a SNC (I)

Neurotransmițătorii din cornul dorsal pot fi eliberați de neuronii primari aferenți, de neuroni de reglare descendenți, de neuroni din cornul dorsal (PN) și de interneuroni.

Neurotransmițătorii prezenți în cornul dorsal, care au fost cel mai bine studiați în termeni de transmitere a durerii, includ:

- **substanțele P** (receptori NK1, 2 și 3),
- **endorfinele** (receptorii opioizi μ),
- **norepinefrina** (receptorii α 2-adrenergici)
- **serotonina** ($5HT_{1B/D}$ și $5HT_3$).

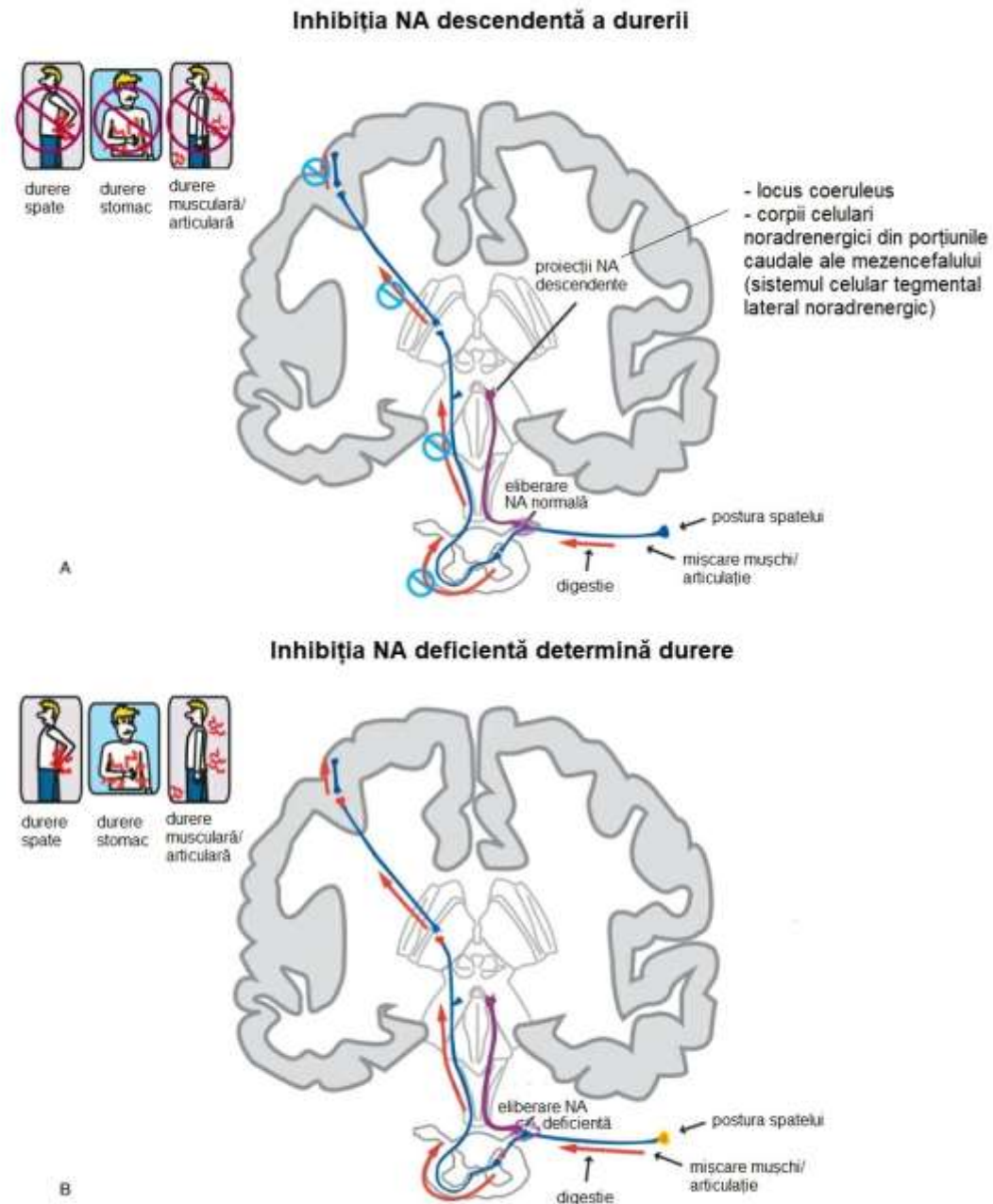
Neurotransmițătorii multipli modulează procesarea durerii la nivelul măduvei spinării



Sinapsele spinale descendente din cornul dorsal și tratamentul durerii cronice – căile noradrenergice NA (I)

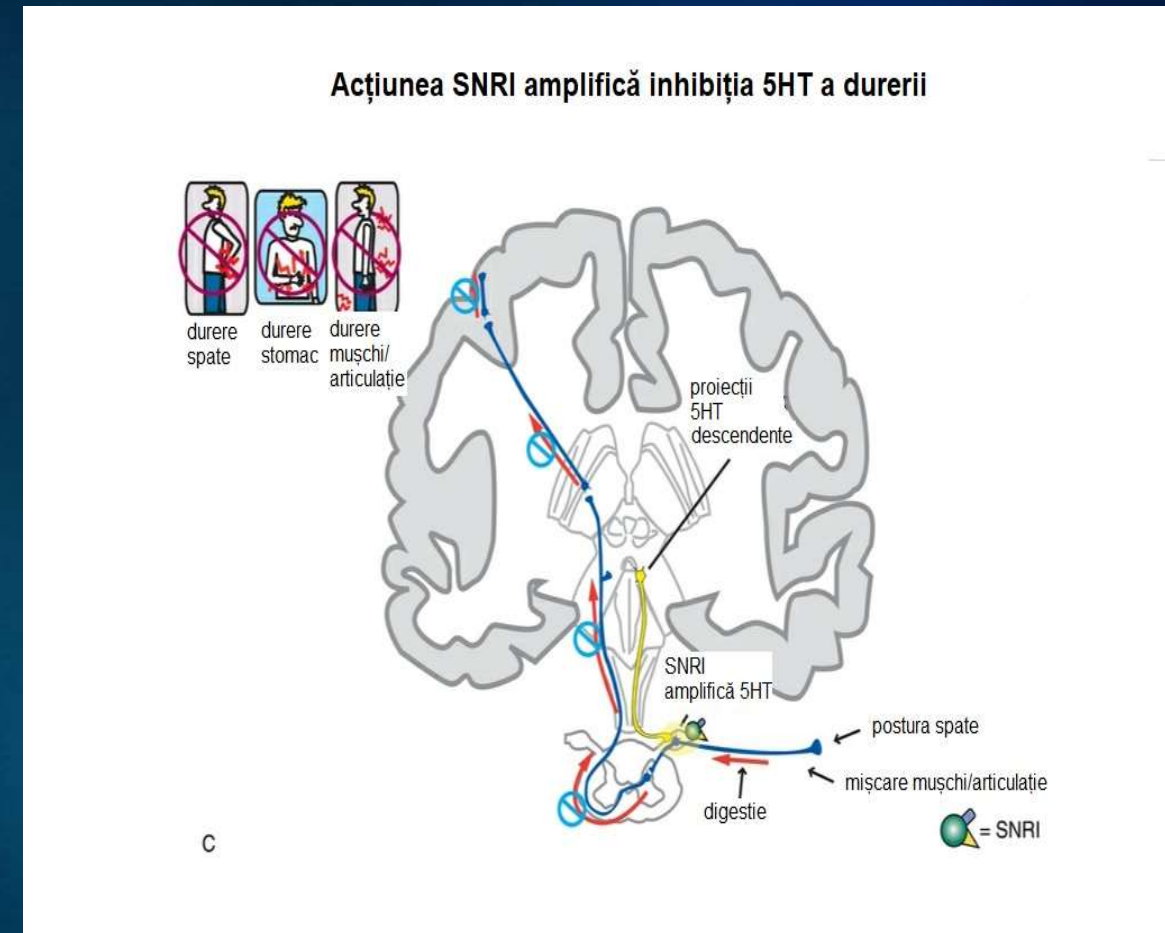
(A) Neuronii spinali descendenți noradrenergici (NA) inhibă eliberarea neurotransmițătorilor de la nivelul neuronilor primari aferenți prin receptorii α_2 -adrenergici presinaptici și inhibă activitatea neuronilor cornului dorsal prin receptorii α_2 -adrenergici postsinaptici. Acest lucru împiedică inputurile corporale (de exemplu, în ceea ce privește mușchii / articulațiile sau digestia) să ajungă la nivelul creierului și astfel împiedică interpretarea acestora ca fiind dureroase.

(B) Dacă inhibiția NA descendentă este deficitară, atunci este posibil să nu fie suficientă mascarea intrării nociceptive irelevante, ducând la percepția durerii de la input, care este în mod normal ignorată. Acesta poate fi un factor care contribuie la simptomele somatice dureroase în fibromialgie, depresie, sindromul intestinului iritabil și tulburările de anxietate.



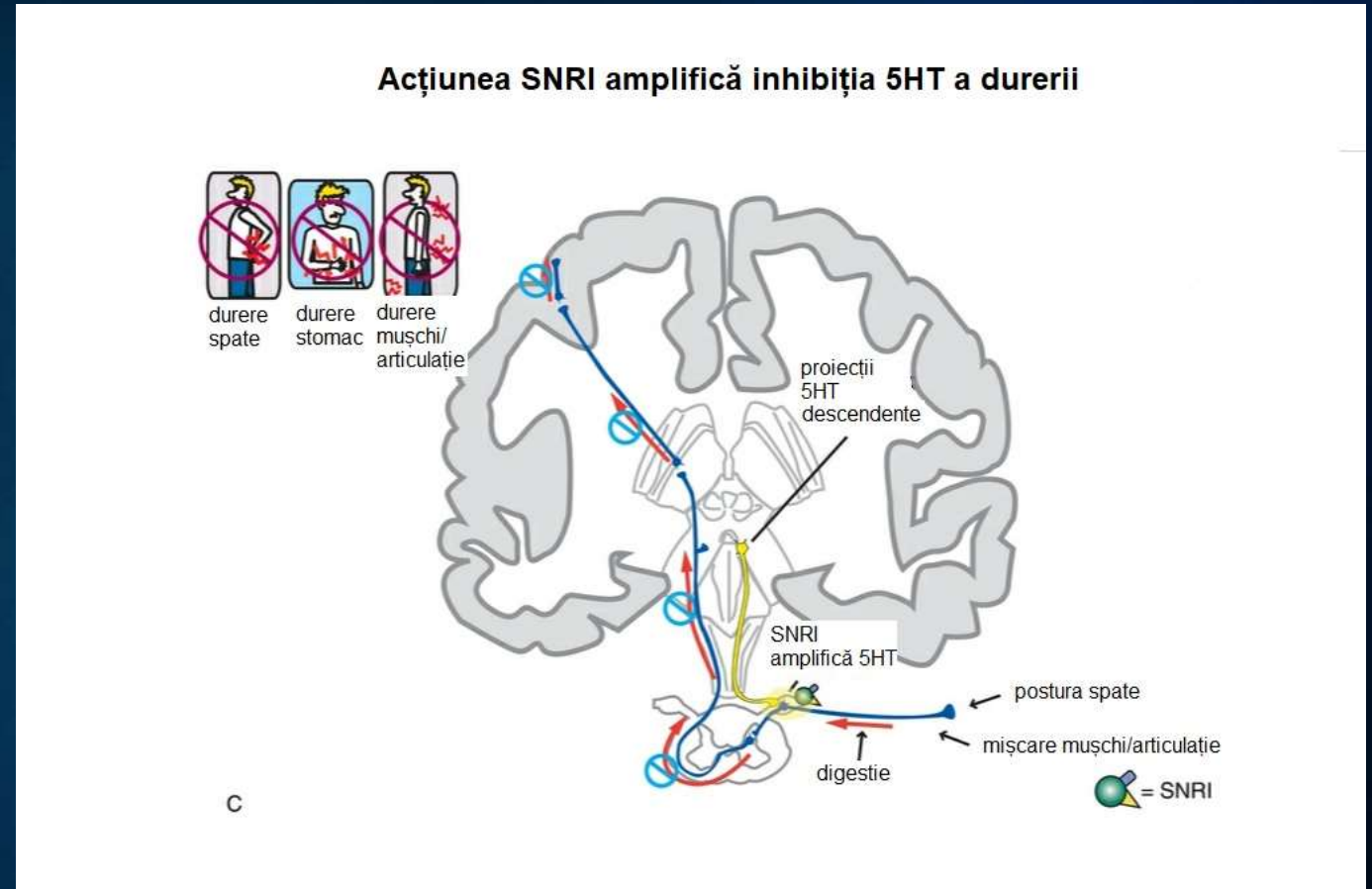
Sinapsele spinale descendente din cornul dorsal și tratamentul durerii cronice – căile serotonergice 5HT (I)

- Neuronii descendenți serotonergici (5HT) inhibă direct activitatea neuronilor cornului dorsal, predominant prin receptorii 5HT_{1B} / D.
- Acest lucru împiedică inputurile corporale (de exemplu, în ceea ce privește mușchii / articulațiile sau digestia) să ajungă la nivelul creierului și astfel împiedică interpretarea acestora ca fiind dureroasă.
- (B) Dacă inhibiția 5HT descendente este deficitară, este posibil să nu fie suficientă mascarea intrării nociceptive irelevante, potențial ducând la percepția durerii de la intrare care este în mod normal ignorată.
- Acesta poate fi un factor care contribuie la **simptomele somatice dureroase în fibromialgie, depresie, sindromul intestinului iritabil și tulburările de anxietate.**



Sinapsele spinale descendente din cornul dorsal și tratamentul durerii cronice – căile serotonergice 5HT (II)

Un inhibitor al recaptării serotoninei-norepinefrinei (SNRI) poate crește neurotransmisia serotonergică în calea descendentă a măduvei spinării la nivelul cornului dorsal și, astfel, poate intensifica inhibarea inputurilor corporale astfel încât să nu ajungă la creier și să fie interpretate ca durere. Cu toate acestea, efectele noradrenergice ale SNRI pot fi mai relevante pentru supresia intrării nociceptive.



Polineuropatia periferică dureroasă este cel mai puternic predictor al depresiei la pacienții cu diabet

2X Creștere a prevalenței depresiei la pacienții cu diabet

Comorbiditatea depresie și diabet înrăutățește prognosticul

Depresia la diabetici afectează grija de sine, aderența și consecutiv riscul de complicații vasculare, calitatea vieții, controlul glicemic, morbiditatea, mortalitatea și costurile în sistemul de sănătate.

NDP dureroasă e asociată cu un risc crescut de depresie

44 % din pacienții cu **NDP dureroasă** comparativ cu **26%** din pacienții cu neuropatie diabetică periferică nedureroasă și **10%** din pacienții diabetici fără neuropatie.

CE SPUN GHIDURILE TERAPEUTICE ?

NICE
National Institute for
Health and Care Excellence
2020

Linia I

Daca medicația de primă
linie în **monoterapie** nu este
eficientă sau nu este tolerată

PREGABALINA, GABAPENTINA*
DULOXETINA**, VENLAFAXINA
AMITRIPTILINA

luați în considerare alegerea altei molecule din cele
rămase de linia I

Linia II

De luat în considerare

TRAMADOL singur sau în asociere
cu paracetamol

Capsaicina cremă

*Gabapentina numai pentru neuropatia periferică, **Duloxetina este aprobată numai pentru neuropatia diabetică periferică

CE SPUN GHIDURILE TERAPEUTICE ?



Neuropatia periferică diabetică dureroasă



Linia I

PREGABALINA, GABAPENTINA
DULOXETINA, VENLAFAXINA
AMITRIPTILINA

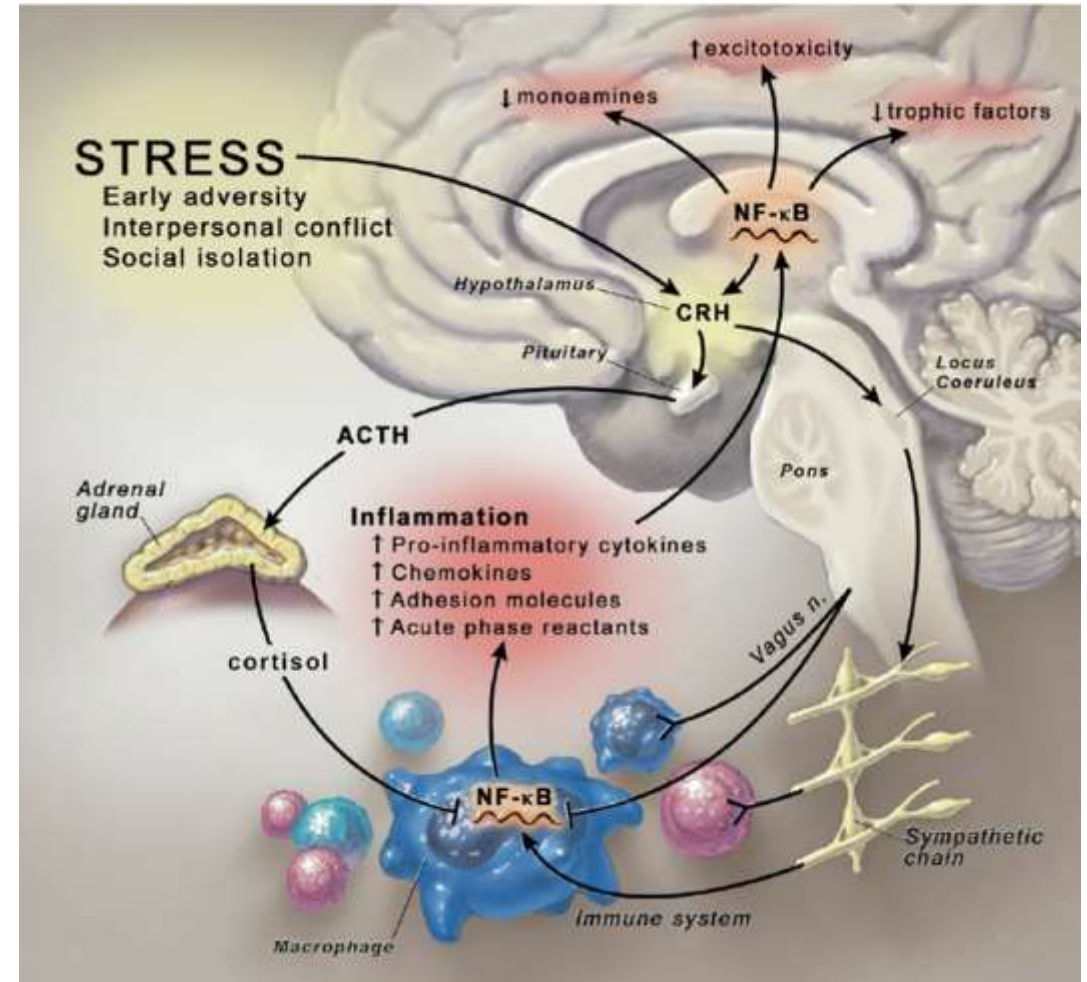
Linia II

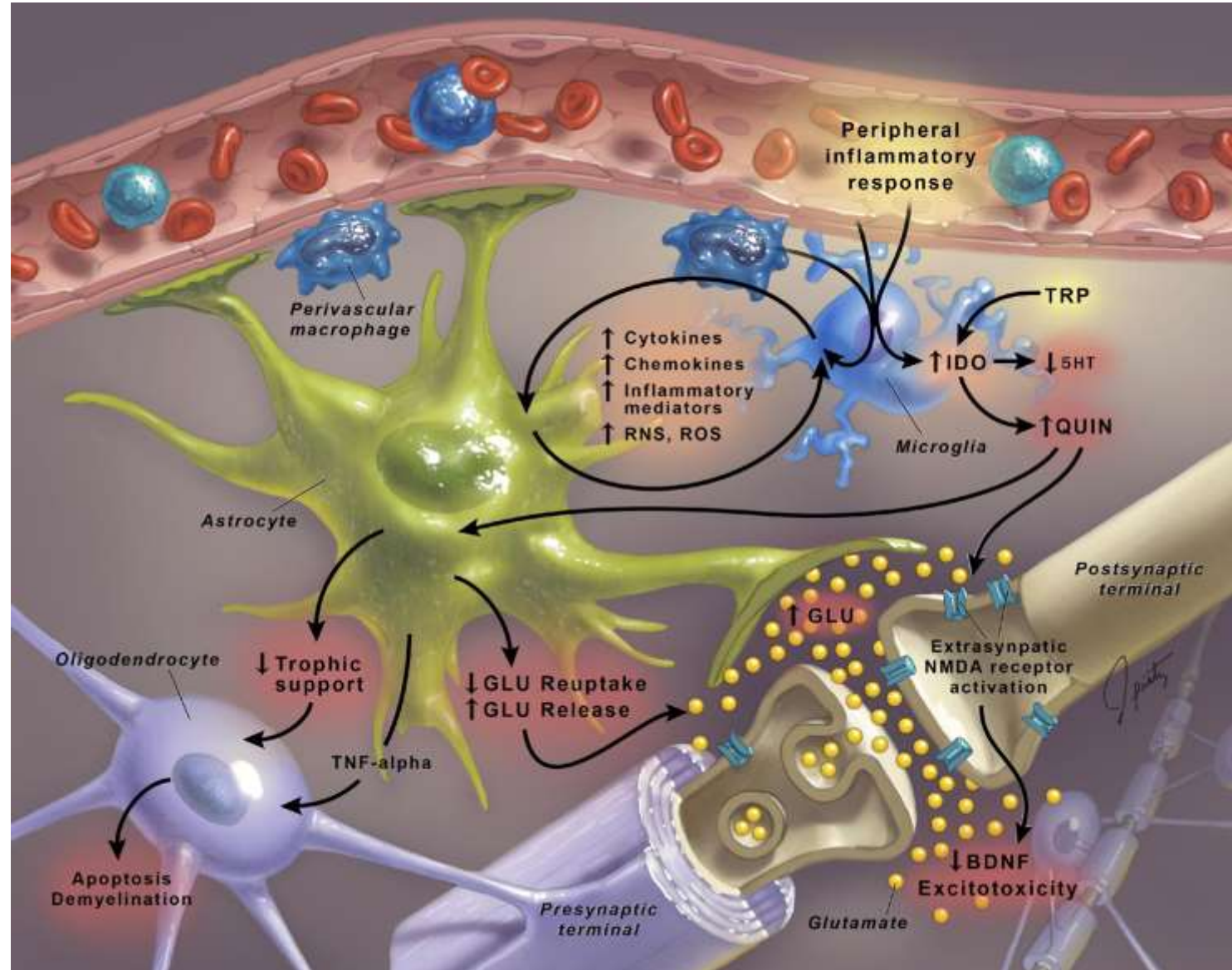
*OPIOIDE, TRAMADOL**

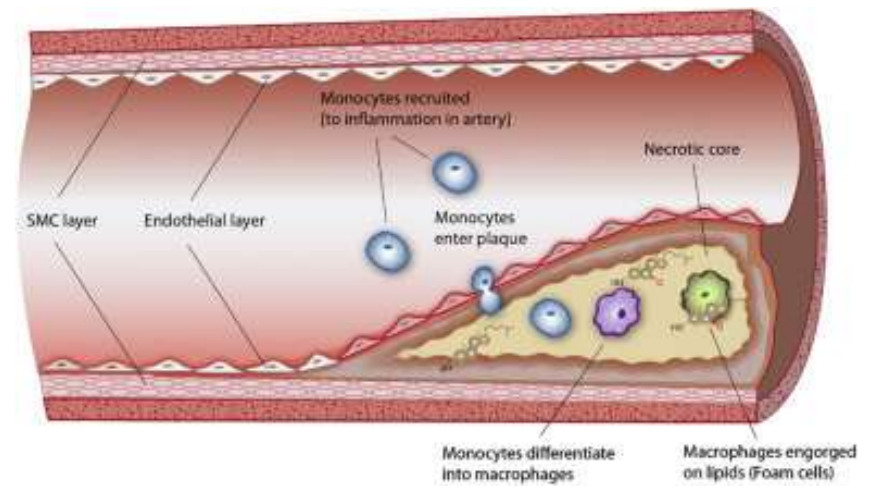
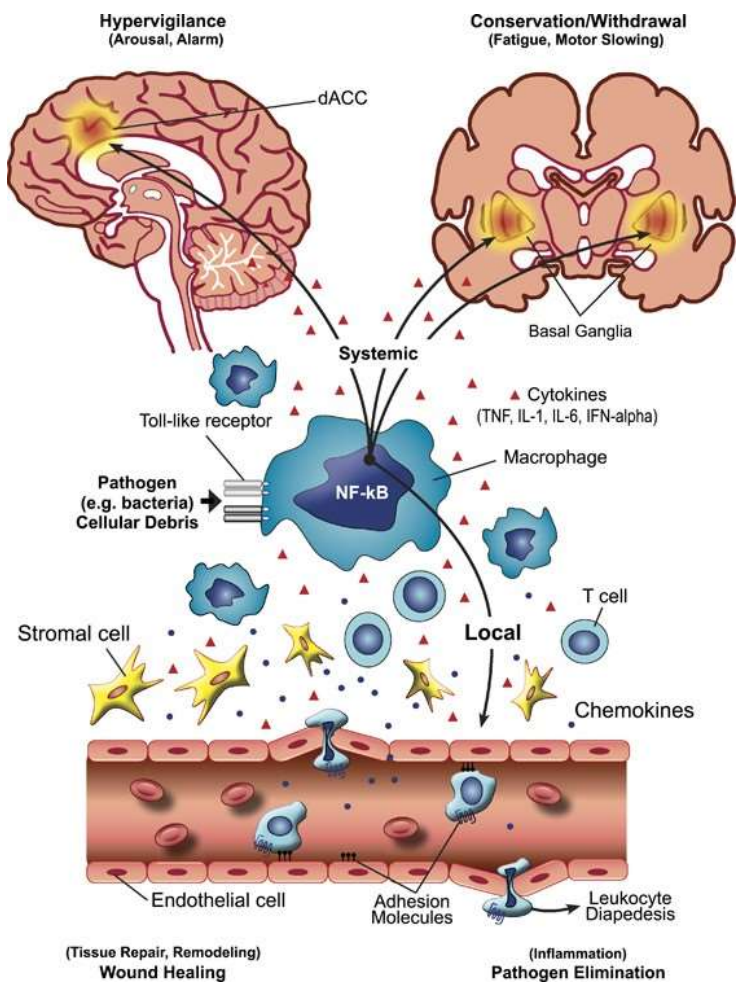
*poate fi considerat prima linie la pacienții cu exacerbări acute ale durerii și / sau care prezintă predominant dureri coexistente non-neuropatice

STRES PSIHOSOCIAL – DEPRESIE – BOLI SOMATICE (UN MODEL INTEGRATIV BIO-PSIHOLOGIC)

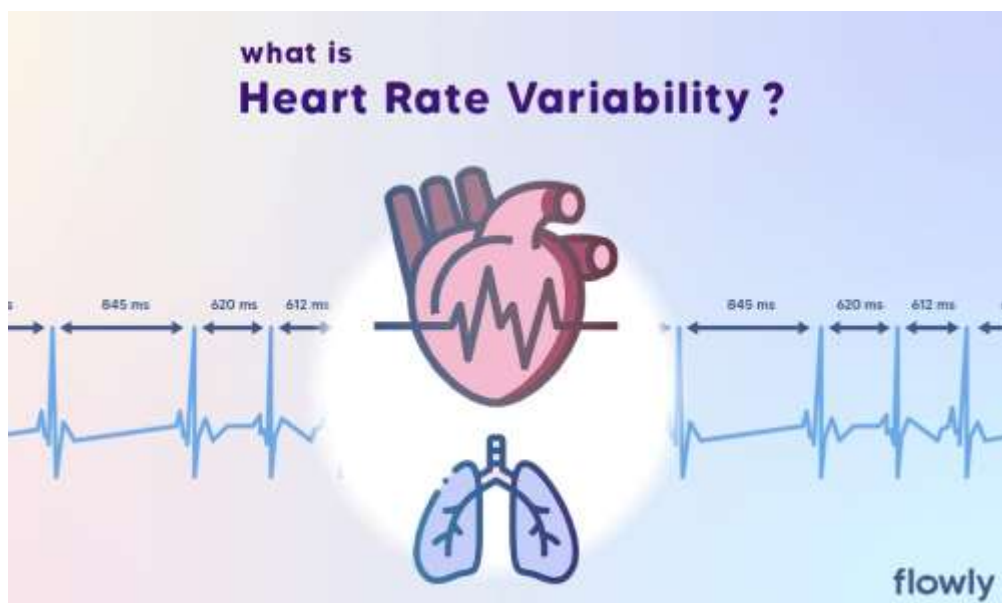
- În ultimele decenii, mai multe cercetări au evidențiat că ar putea fi o legătură între depresie și inflamație, și astfel interacțiunile creierului-imunitate ar putea fi implicate în patogeneza depresiei majore dar și a altor tulburări psihice, prin scăderea nivelurilor de serotonină și noradrenalină și prin atrofia unor regiuni cerebrale, cu predilecție a hipocampului.





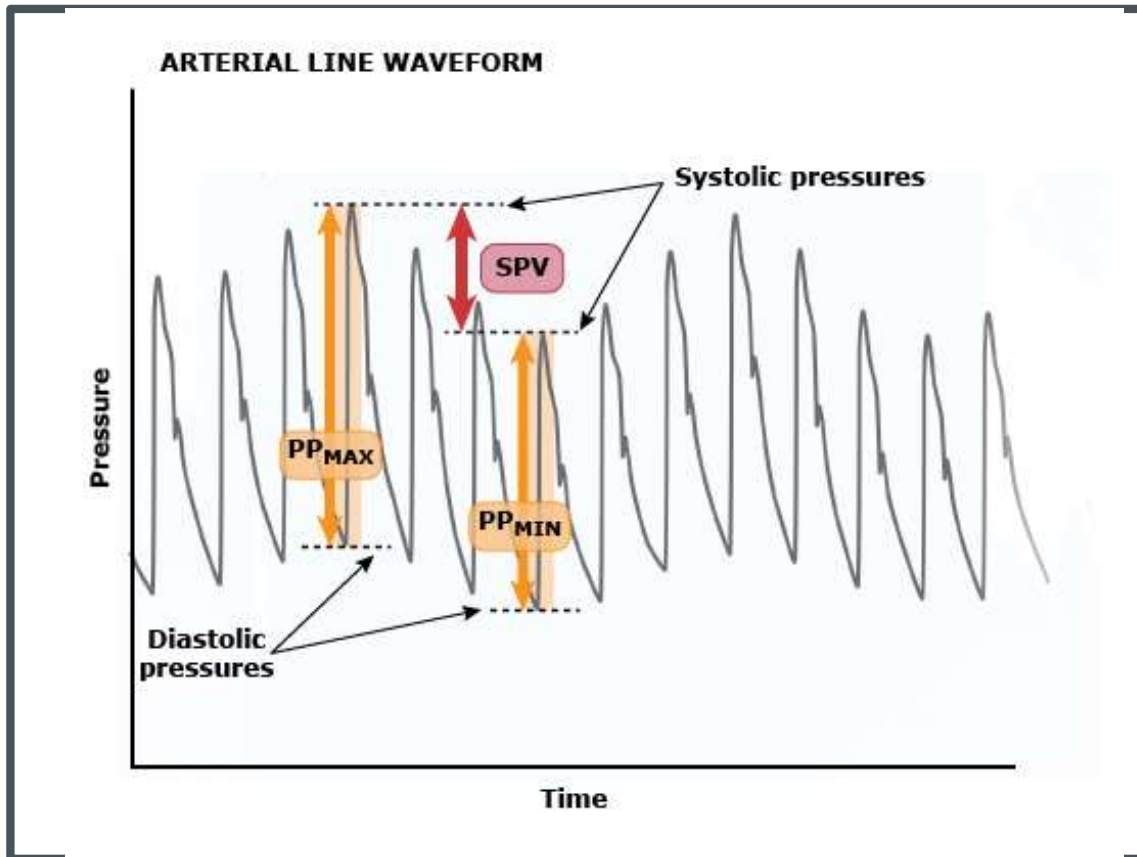


DEPRESIA ȘI VARIABILITATE RITMULUI CĂRDIAC



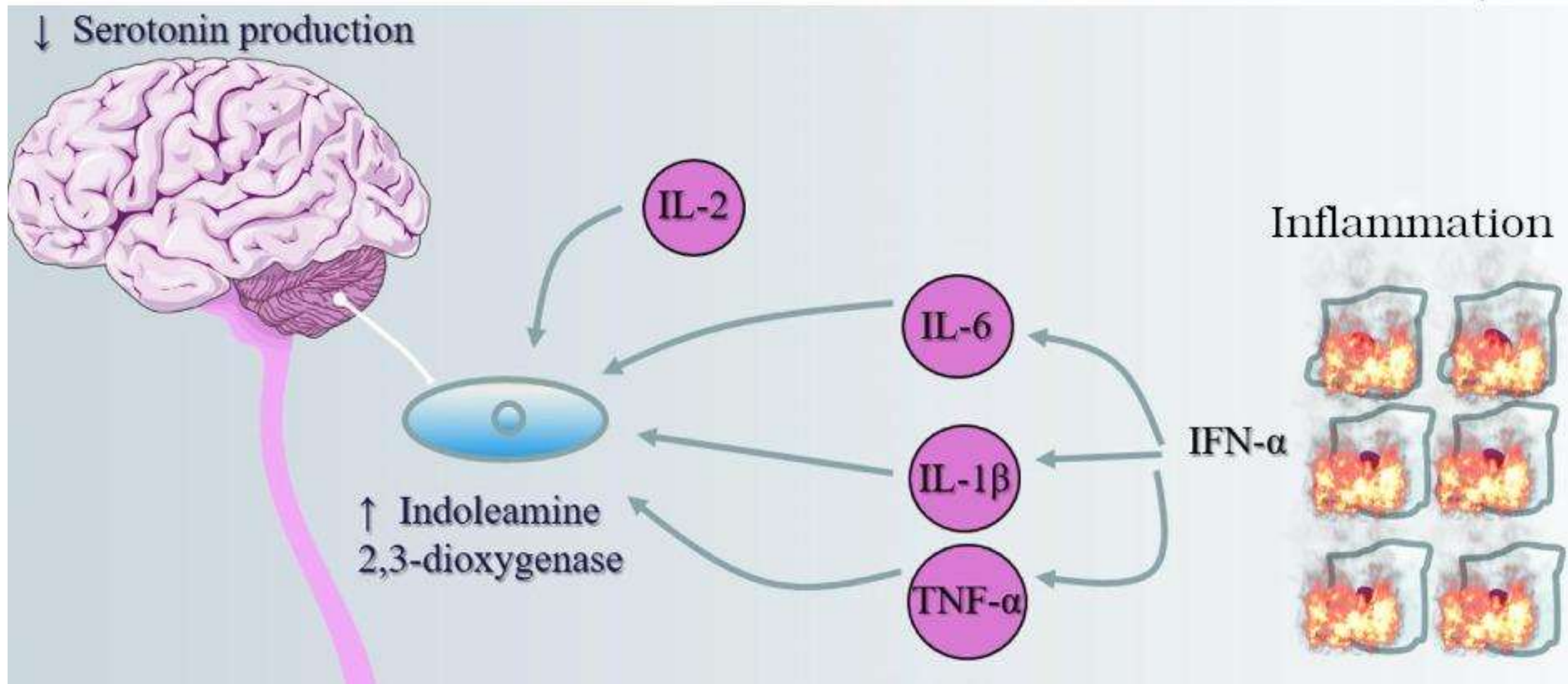
- O metodă non-invazivă pentru evaluarea dereglării vegetative este variabilitatea ritmului cardiac (HRV), în special în cazul intervalului de frecvență respiratorie, ca indicator al controlului vagal al ritmului cardiac. HRV reflectă capacitatea individuală de inhibiție parasimpatică a tonusului/activității vegetative pe parcursul exprimării și reglării emoționale, și este un predictor important pentru boli cardiovasculare și mortalitate.
- Se asumă ipoteza că depresia implică un sistem nervos vegetativ care este într-o stare relativă de mai multă activare simpatică și mai puțină activare parasimpatică. Conform cu teoria polivagală, acest lucru se datorează parțial faptului că deficiențele legate de tonusul vagal scăzut sunt asociate cu un angajament social redus și un răspuns comportamental mai puțin flexibil la schimbările de mediu.

DEPRESIA ȘI VARIABILITATEA PRESIUNII PULSULUI

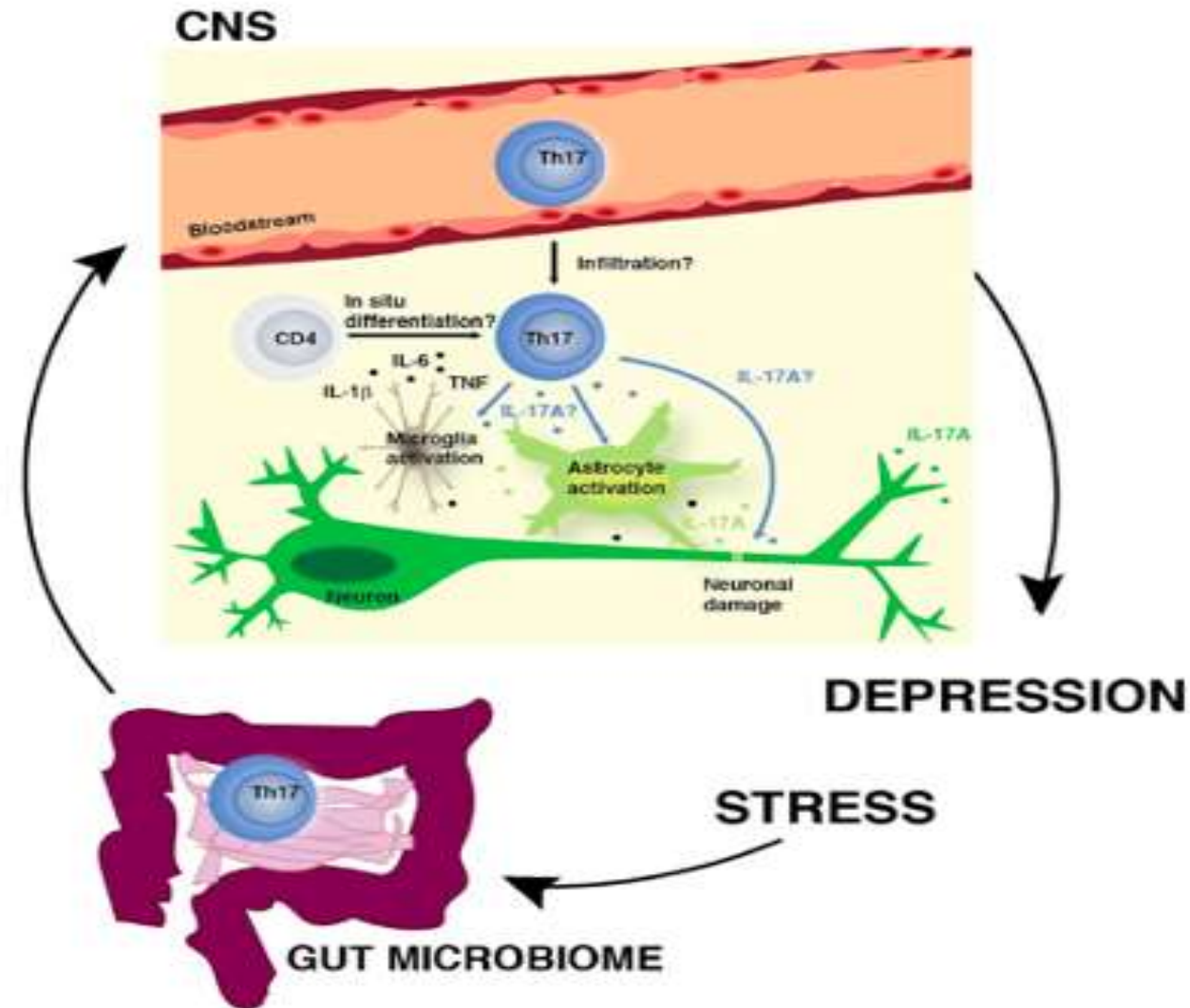


- Este determinată genetic (vulnerabilitate genetică comună a patologiei dispoziției afective și patologia cardiovasculară).
- O recenzie a literaturii a evidențiat că persoanele cu boli mintale sunt asociate în mod semnificativ cu o creștere a BPV, indiferent de vârstă. Deoarece bolile mintale pot contribui la deteriorarea funcției vegetative (HRV, BPV), intervenția terapeutică timpurie în bolile mintale poate preveni bolile asociate cu dereglarea vegetativă și poate reduce probabilitatea unor efecte cardiace negative.

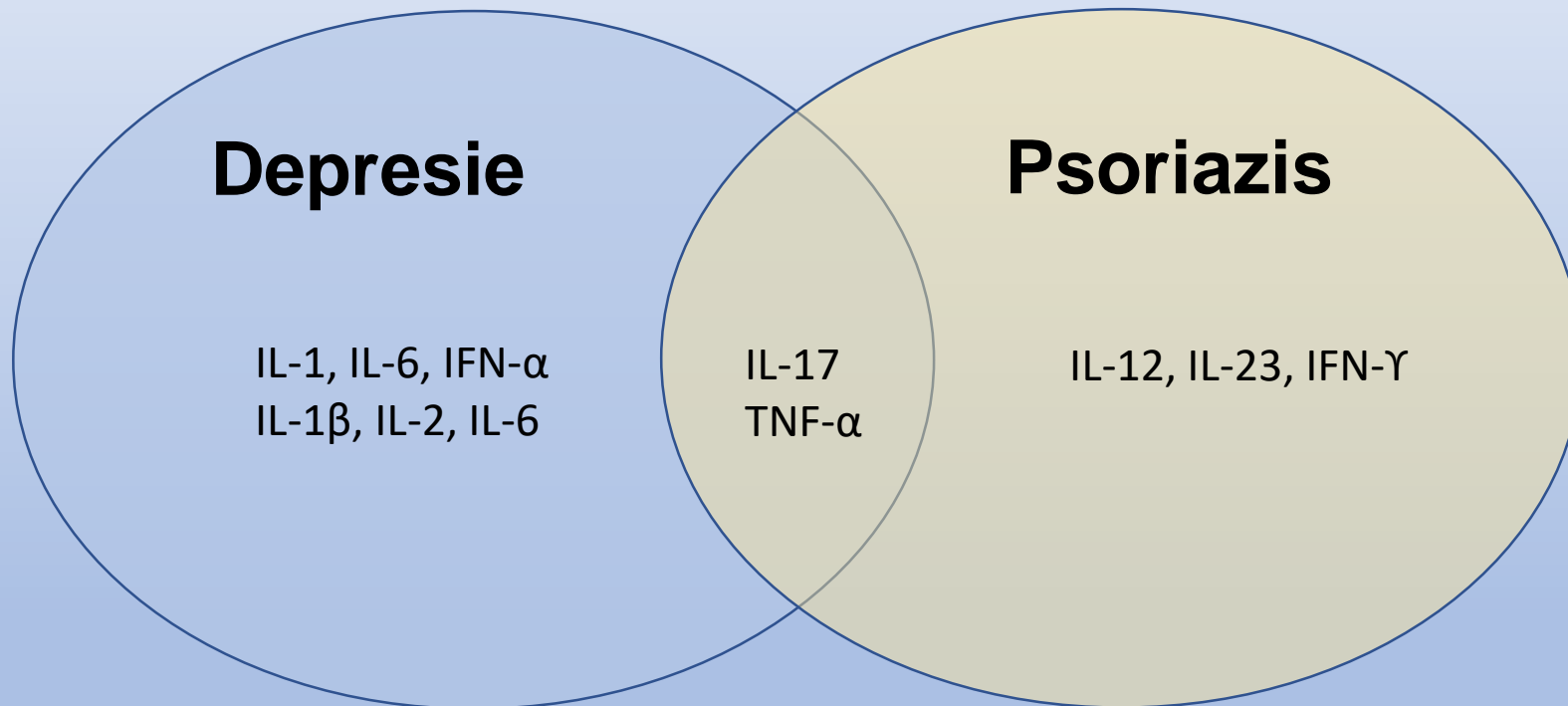
Inflamație – depresie - anxietate



Stress – microbiom - depresie



Posibile mecanisme care explică comorbiditatea între psoriazis și depresie (IV)



- Deși psoriazisul și depresia își păstrează propriul set unic de citokine în patogeneza lor, interleukina (IL) -17 și factorul de necroză tumorală (TNF) sunt prezente în ambele boli.

Depression outcomes in psoriasis patients

Questionnaires reporting mean values for depressive symptoms	Number of studies	Pooled mean and 95% CI ¹
HADS	26	5.86 (5.05–6.67)
BDI	21	13.34 (11.18–15.51)
Hamilton DS	6	6.50 (4.37–8.64)
CRSD	6	13.41 (11.99–14.84)
Zung-SDS	2	31.68 (6.28–57.08)
CESD	2	23.56 (20.39–26.74)
MADRS	1	6.09 (4.17–8.01)
Questionnaires reporting proportion of patients with depressive symptoms	Number of studies	Pooled rate and 95% CI ¹
HADS, % patients with a score ≥ 8	19	23% (19–27%)
BDI, % patients with a score ≥ 10	10	36% (26–46%)
Hamilton DS, % patients with a score > 7	2	25% (22–28%)
Zung-SDS, % patients with a score > 50	2	37% (29–46%)
CESD, % patients with a score > 16	3	55% (31–77%)
All questionnaires ²	33	28% (22–34%)
Clinical outcome measures for depression	Number of studies	Pooled rate and 95% CI ¹
ICD	10	12% (8–18%)
DSM IV	4	19% (12–29%)
Antidepressant use	10	9% (6–14%)
MINI interview	2	21% (12–35%)
General health	Number of studies	Pooled rate and 95% CI ¹
GHQ, mean value	4	4.93 (3.96–5.89)
GHQ, % patients with a score ≥ 2	5	49% (39–58%)

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CI, confidence interval; CRSD, Carroll Rating Scale for Depression; DSMIV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; GHQ, General Health Questionnaire; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; Hamilton DS, Hamilton Depression Score; ICD, International Classification of Diseases; MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview; NOS, Newcastle-Ottawa Scale; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; Zung-SDS, Zung Self-Rating Depression Scale.

¹All estimates were calculated using the method of DerSimonian and Laird and the random-effects model.

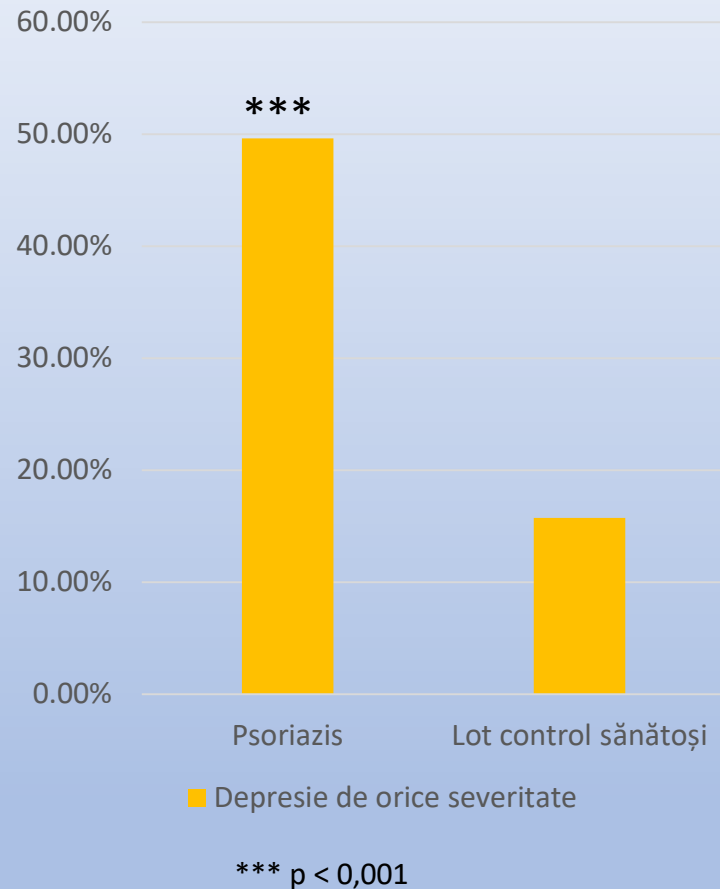
²Meta-regression was conducted for this analysis: age: -0.03 (-0.08 to 0.01); gender: -0.004 (-0.02 to 0.01); PASI 0.04 (-0.008 to 0.09); NOS score: -0.09 (-0.28 to 0.10).

**Prevalența
simptomelor
depressive și a
depresiei clinice la
pacienții cu
psoriazis – o
recenzie
sistematică a
literaturii și o meta-
analiză ce a inclus
98 de studii**

Dowlathshahi EA et al. Journal of Investigative Dermatology (2014) 134, 1542–1551.

Depresia auto-raportată la pacienții cu psoriazis

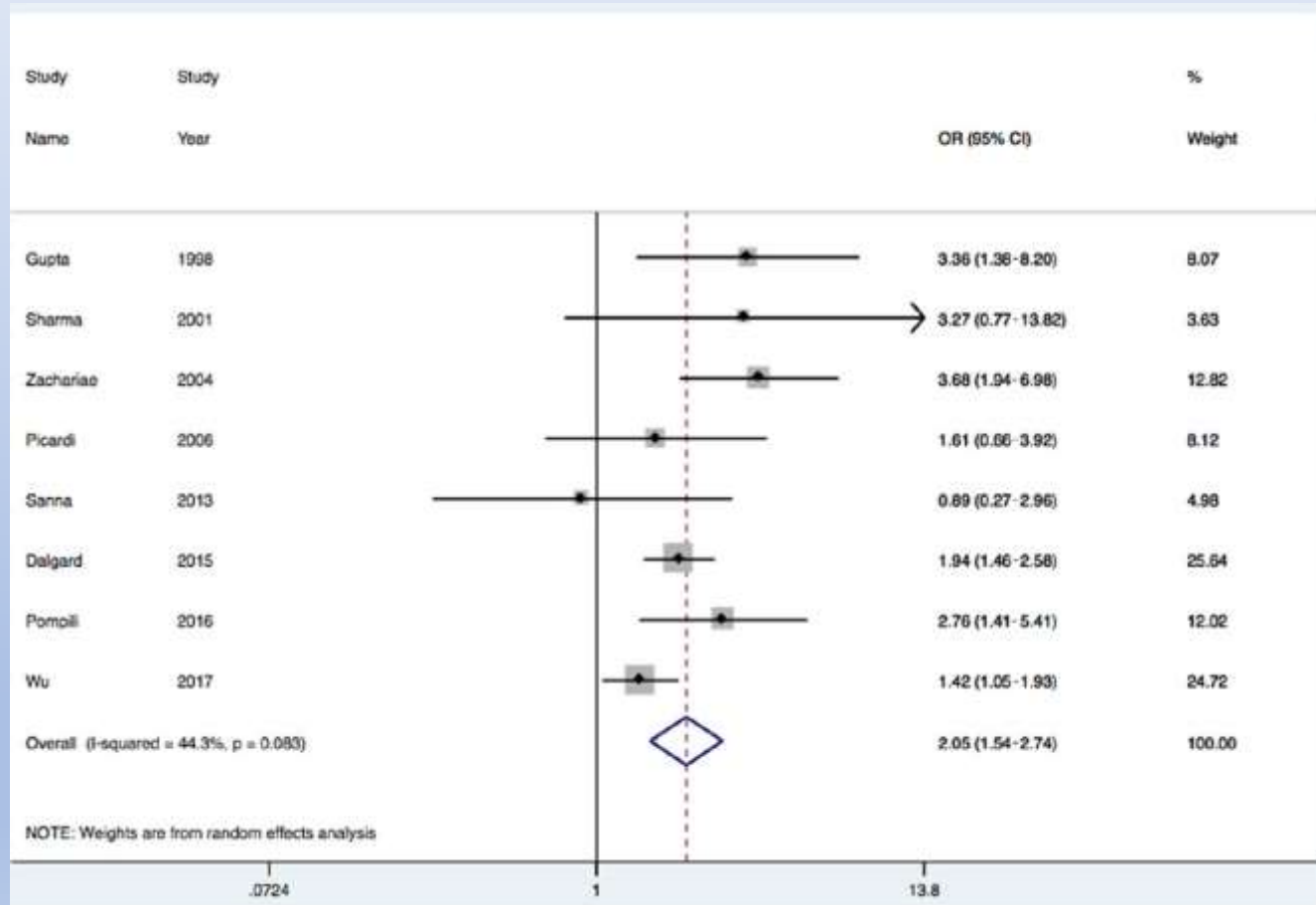
Studiu transversal tip caz-control ce a inclus N = 239 pacienți cu psoriazis și N = 123 de subiecți sănătoși de control, depresia auto-raportată cu scala BDI



Predictors of depression among participants of the study; results of univariate and multivariate analysis.

Parameter	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Psoriasis	5.28 (3.03–9.19)	< 0.001	2.26 (1.11–4.60)	0.024
Age (years)	1.04 (1.02–1.06)	< 0.001	1.03 (1.01–1.05)	0.005
Female sex	2.60 (1.64–4.12)	< 0.001	2.73 (1.45–5.12)	0.002
Single marital status	1.18 (0.74–1.88)	0.487	–	–
Non-higher education	3.95 (2.18–7.16)	< 0.001	2.84 (0.84–5.92)	0.110
Occupational inactivity	2.53 (1.62–3.96)	< 0.001	2.28 (0.64–2.09)	0.184
BMI (kg/m ²)	1.10 (1.04–1.15)	< 0.001	1.03 (0.97–1.12)	0.146
SBP (mm Hg)	1.01 (1.00–1.03)	0.142	–	–
DBP (mm Hg)	1.02 (1.00–1.04)	0.113	–	–
Smoking	0.93 (0.61–1.42)	0.741	–	–
Number of cigarettes (n)	1.00 (0.97–1.04)	0.793	–	–
Skin lesions	2.75 (1.75–4.34)	< 0.001	2.12 (0.98–4.10)	0.099
Comorbidities	4.91 (2.95–8.18)	< 0.001	4.01 (0.88–8.08)	0.098
Arterial hypertension	3.53 (1.97–6.30)	< 0.001	3.43 (0.97–6.11)	0.094
Arthritis	2.54 (1.58–4.10)	< 0.001	1.98 (0.79–3.56)	0.103
Number of hospitalizations (n)	1.05 (1.02–1.08)	< 0.001	1.01 (0.90–1.07)	0.118
No family history of psoriasis	2.23 (1.23–4.03)	0.008	1.72 (0.65–3.88)	0.199

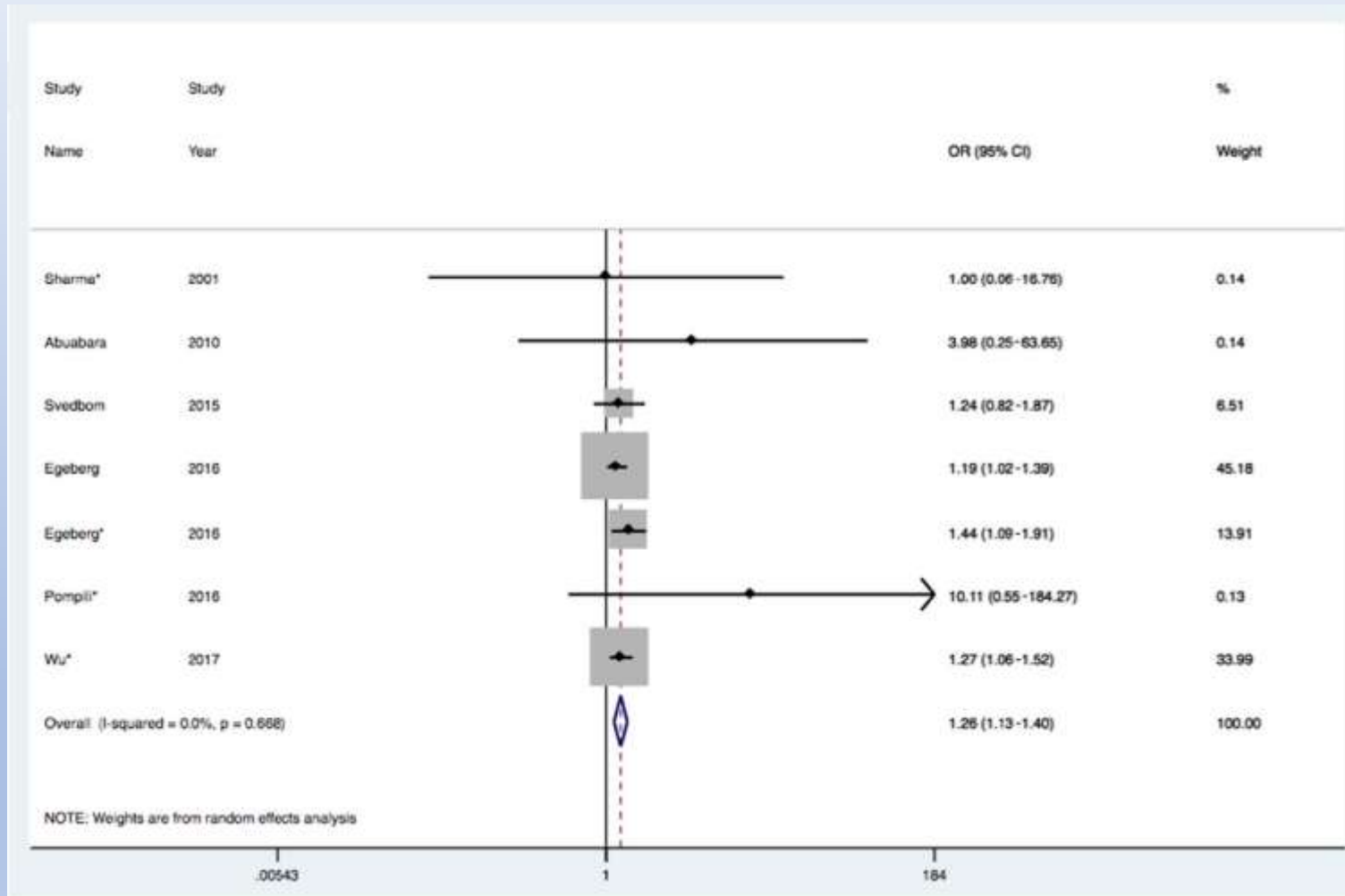
Prevalența ideeației suicidare – recenzie sistematică și meta-analiză



Prevalența ideii suicidare la pacienții cu psoriazis. Acesta este grafic care cuprinde studiile observaționale.

N = 18 studii

Prevalența comportamentului suicidar – recenzie sistematică și meta-analiză



Prevalența comportamentului suicidar (tentative suicidare și suicid finalizat) la pacienții cu psoriazis.

N = 18 studii

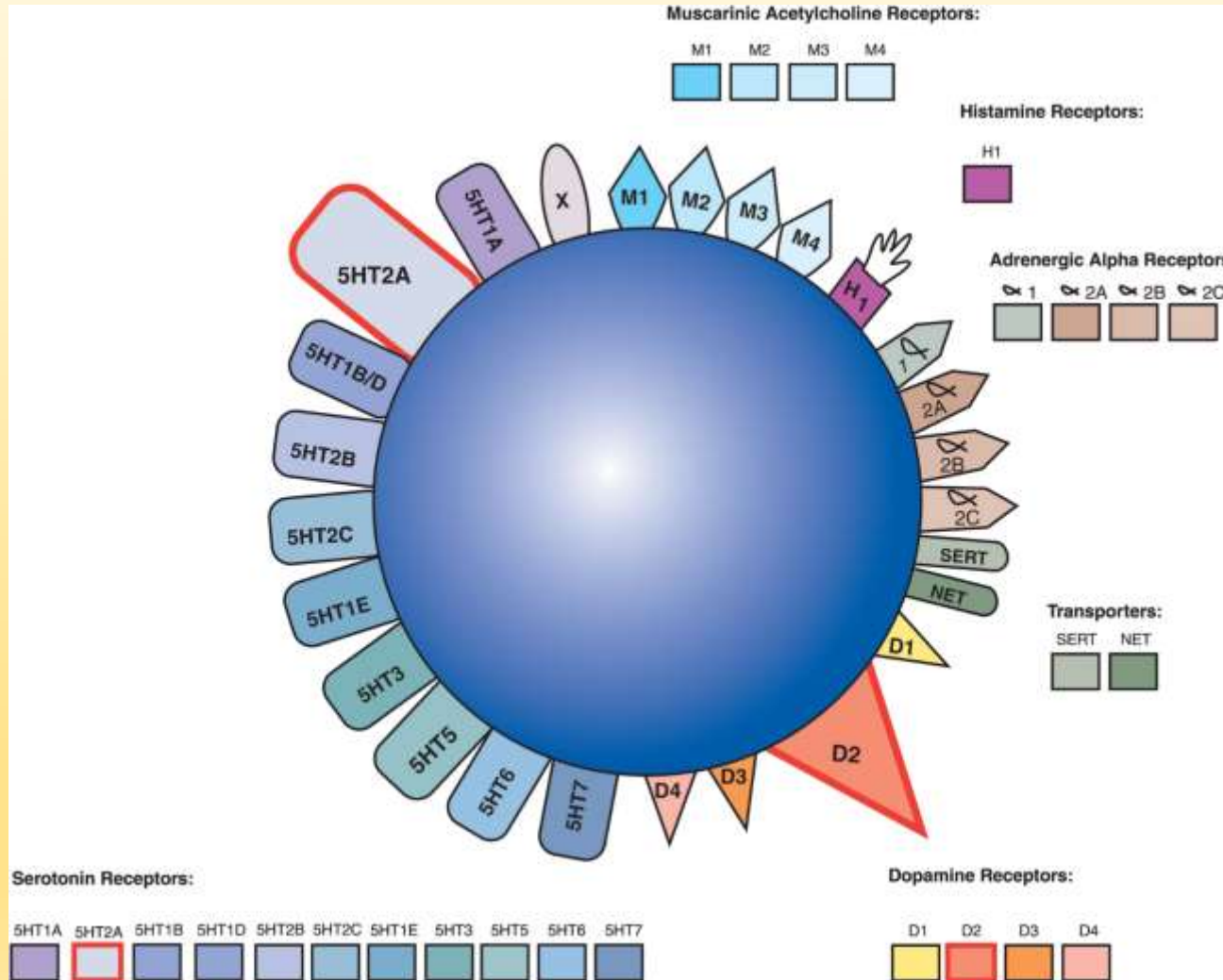
Tratamentul psihotrop în dermatologie

Main Psychotropic Drugs Used in Dermatology.

Drug	Classification	FDA Indications	Dermatologic Indication	Side Effects	Starting Dose	Maintenance Dose
<i>Antidepressants</i>						
Fluoxetine	SSRI	OCD, MD, EBD, agoraphobia	Neurotic excoriation Dysmorphophobia Trichotillomania Chronic pruritus	Gastrointestinal effects Insomnia Sexual dysfunction No weight gain, except with paroxetine	20 mg/d	20-60 mg/d
Paroxetine	SSRI	OCD, MD, GAD, PTSD, agoraphobia, social phobia			20 mg/d	20-50 mg/d
Sertraline	SSRI	OCD, MD, PTSD, agoraphobia, social phobia			50 mg/d	50-200 mg/d
Citalopram	SSRI	MD			20 mg/d	20-60 mg/d
Escitalopram	SSRI	MD, GAD			10 mg/d	10-20 mg/d
Fluvoxamine	SSRI	OCD, social phobia			50 mg at night	100-300 mg at night
Amitriptyline	TCA	MD	Neurotic excoriation Generalized pruritus Chronic urticaria Postherpetic neuralgia with amitriptyline	Anticholinergic effects Sedation Increased IOP Prolongation QT interval Weight gain	25 mg at night	25-75 mg at night
Doxepine	TCA	MD, GAD, insomnia, chronic pruritus			25 mg at night	25-100 mg
Mirtazapine	TeCA	MD			15 mg at night	15-45 mg
<i>Anxiolytics</i>						
Alprazolam	Short-acting BZ	GAD, agoraphobia	Anxiety states related to chronic disease Short-term use (7-10 d)	Tolerance Dependence Sedation Anterograde amnesia Paradoxical reactions	0.125-0.250 mg up to 4 times/d	0.25-0.5 mg up to 3 times/d
Lorazepam	Intermediate acting BZ	Anxiety, insomnia			1-2 mg up to 2-3 times/d	1-2 mg up to 2-3 times/d, maximum dose 4 mg/d
Clorazepate dipotassium	Long-acting BZ	GAD, anxiety			10-45 mg up to 2-3 times/d	10-45 mg up to 2-3 times/d, Maximum dose 90 mg/d
<i>Antipsychotics</i>						
Pimozide	1st generation	Gilles de la Tourette syndrome	Delusional parasitosis	Extrapyramidal symptoms Anticholinergic effects Increased PRL Prolongation QT interval	0.5-1 mg/d	1-6 mg/d

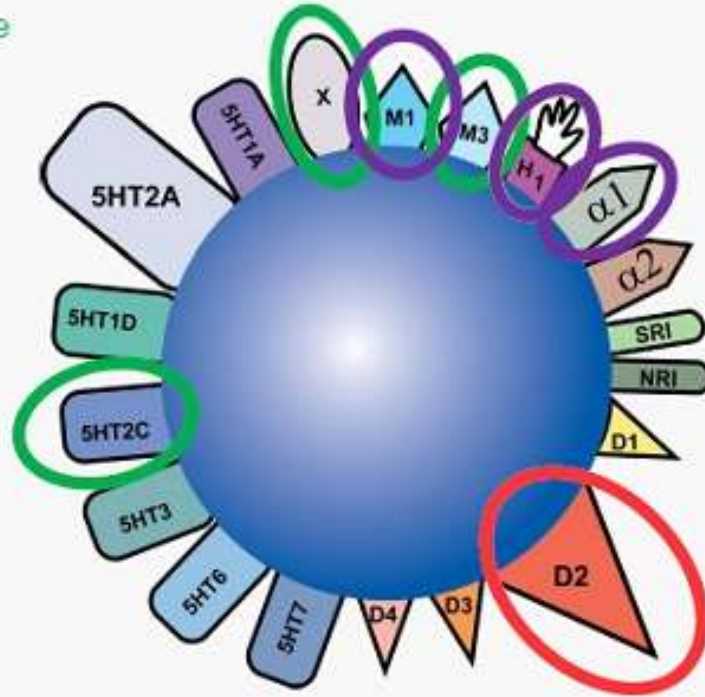
Abbreviations: BZ, benzodiazepine; EBD, eating behavior disorder; FDA, Food and Drug Administration of the United States; GAD, generalized anxiety disorder; IOP, intraocular pressure; MD, major depression; OCD, obsessive-compulsive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, Tricyclic antidepressant; TeCA, Tetracyclic antidepressant.

Antipsychotice atipice – profil receptoral



Antipsihotice atipice – efecte adverse

Cardiometabolic side effects, including weight gain, insulin resistance, and increased fasting triglycerides



Increased Prolactin



Tardive Dyskinesia



EPS



Antipsihotice atipice – profil receptoral efecte clinice adiționale

Efect antidepresiv

- Inhibiția recaptării 5-HT și/sau NA
- Antagonism α_2

Efect antimaniacal

- Antagonism D2 combinat cu antagonism 5HT_{2A}

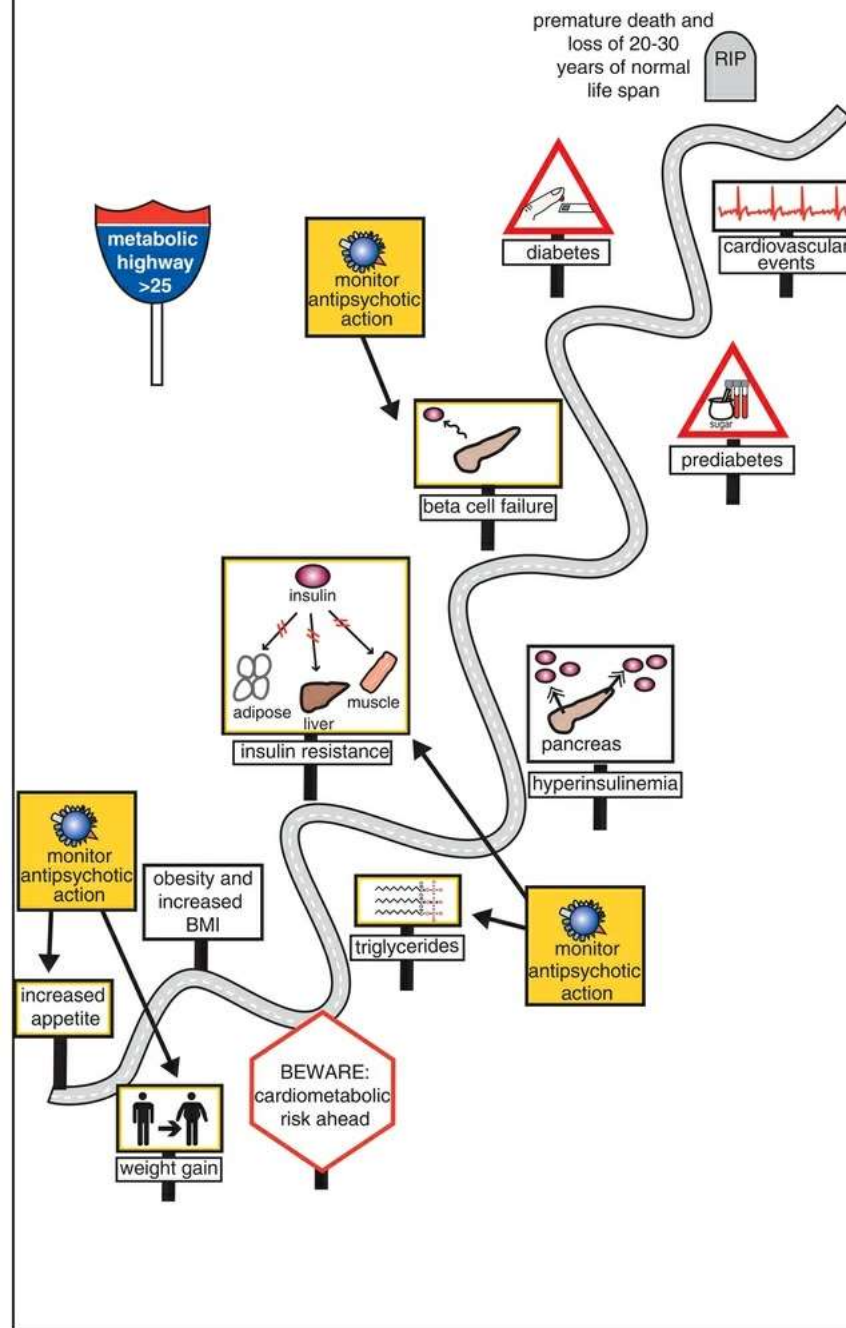
Efecte anxiolitice și sedativ-hipnotice

- Antagonism α_1 central
- Antagonism H1
- Antagonism M1

Efecte cardiometabolice

- Antagonism 5HT_{2C}
- Antagonism H1
- Acțiune pe receptorul X (țesut adipos, ficat, oase)
- Antagonism M3

Where on the Metabolic Highway Should Psychopharmacologists Monitor Antipsychotics?



Antipsihotice atipice – efect dismetabolic monitorizare



Curba IMC

Trigliceride
a jeun



Glicemia
a jeun



Fișă monitorizare Pacient X			
	Inițial	Control 1	Control 2
Greutate/IMC			
Trigliceride a jeun			
Glicemie a jeun			
TA			