

Influence of selected drugs used in the treatment of type 2 diabetes and cardiovascular diseases on depressive disorders in elderly patients

Wpływ wybranych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia na zaburzenia depresyjne u pacjentów w wieku podeszłym

Daria Słomińska, Katarzyna Manikowska, Marta Hoszman, Przemysław Łukasz Mikołajczak, Hanna Winiarska

Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

ABSTRACT

Objectives. In geriatric patients, cardiovascular diseases and type 2 diabetes are considered the most common chronic health problems. Moreover, increasing the prevalence of depression, which significantly reduces the quality of life and increases disability in this group, has also been observed. This paper aims to review the literature on the relationship between drugs from selected

pharmacological groups used in the treatment of diabetes and cardiovascular diseases and depression, both with respect to their depressive and antidepressant effects.

Literature review. The increased risk of the prevalence and the severity of depression is associated with strongly lipophilic beta-blockers and insulin therapy. In contrast, drugs that block the RAA system reduce the risk of developing and worsening symptoms of depression and improve cognitive function in elderly patients. Literature reports indicate the antidepressant effect of commonly used antidiabetic drugs such as metformin and incretin drugs (GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors). The potential anti-depressive effect of intranasal insulin administration requires further research.

Conclusions. Based on the review, it should be stated that due to the frequent occurrence of mood disorders in elderly patients, the selection of drugs used in the therapy of somatic diseases should allow for the risk of causing or worsening symptoms of depression. However, the possibility of their beneficial effect on mood disorders should also be considered.



Received: 26.02.2020

Accepted: 8.12.2020

KEYWORDS

- depression
- geriatric patient
- beta-blockers
- anti-diabetic drugs
- RAA system blockers

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja
- pacjent geriatryczny
- beta-blokery
- leki przeciwcukrzycowe
- leki blokujące układ RAA

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Daria Słomińska
Department of Pharmacology, Poznan University
of Medical Sciences
5a Rokietnicka str., 60-806 Poznań, Poland
email: slominska.daria@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel. W populacji chorych w wieku podeszłym do najczęściej występujących chorób somatycznych zalicza się schorzenia układu krążenia oraz cukrzycę typu 2. Coraz częściej zwraca się również uwagę na depresję, czynnik,

który istotnie obniża jakość życia i nasila niepełnosprawność w tej grupie wiekowej. Z uwagi na typową dla pacjentów w wieku podeszłym wielochorobowość i wynikającą z tego polipragmazję wzrasta więc w tej grupie wiekowej ryzyko wzajemnego oddziaływania złożonych farmakoterapii, tak w aspekcie interakcji lekowych, jak i nasilania objawów poszczególnych schorzeń, w tym rozwoju i nasilania objawów depresji. Celem niniejszej pracy jest przegląd dostępnego specjalistycznego piśmiennictwa dotyczącego występowania związku pomiędzy lekami z wybranych grup farmakologicznych stosowanymi w leczeniu cukrzycy oraz chorób układu krążenia a depresją, zarówno w odniesieniu do ich depresjogennego, jak i przeciwdepresyjnego działania.

Przegląd piśmiennictwa. Wzrost ryzyka wystąpienia i nasilania depresji jest związany ze stosowaniem silnie lipofilnych beta-blokerów oraz insulinoterapii. Natomiast leki blokujące układ RAA, a zwłaszcza antagoniści

receptora dla angiotensyny, zmniejszają ryzyko wystąpienia oraz nasilania objawów depresji, jak również poprawiają funkcje poznawcze u pacjentów w wieku podeszłym. W doniesieniach literaturowych podkreśla się działanie przeciwdepresyjne powszechnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina czy leki inkretynowe (analogi GLP-1 oraz inhibitory DPP-4), natomiast skuteczność donosowego podania insuliny w znoszeniu objawów i zapobieganiu depresji wymaga dalszych badań.

Wnioski. Na podstawie przedstawionego przeglądu należy stwierdzić, iż z uwagi na częste występowanie zaburzeń nastroju u chorych w wieku podeszłym dobór leków stosowanych w terapii chorób somatycznych powinien uwzględniać z jednej strony ryzyko wywołania lub pogłębienia objawów depresji, z drugiej zaś możliwość korzystnego ich oddziaływania na zaburzenia nastroju.

Introduction

Modern medicine is facing a serious challenge of an ageing population. According to the latest data of the United Nations, by 2050, more than 16% of the world's population will have been over the age of 65 (Department of Economic and Social Affairs, 2019). The most common somatic diseases occurring in patients at this age include cardiovascular diseases, i.e., arterial hypertension (AH), coronary artery disease (CAD), or heart failure (HF), which is often a consequence of both these conditions (Wieczorowska-Tobis, 2011). It is assumed that over 20% of geriatric patients have type 2 diabetes (T2D) (Sinclair *et al.*, 2012). Depression is also commonly considered an illness that significantly reduces the quality of life and increases disability in this age group (Aziz & Steffens, 2013). The prevalence of depression in the elderly population ranges from 4.25% (Sjöberg *et al.*, 2017) to 25.1% (Forlani *et al.*, 2014), depending on the diagnostic tools used, characteristics of the study population (ethnic groups, sex, marital status, socio-economic status), and comorbidities. Moreover, diabetes and depression are chronic conditions predicted to be among the five most serious challenges for the health systems worldwide, alongside cardiovascular diseases (Tabák *et al.*, 2014).

Due to the typical multiple morbidities of elderly patients and the resulting polypharmacy, the risk of interactions of complex pharmacotherapies, both in terms of drug interactions and exacerbation of the individual condition's symptoms, including the development and severity of depressive symptoms, increases in this age group (Salive, 2013; Masnoon *et al.*, 2017). Therefore, this study aims to review the literature on the association between

the most commonly used drugs in geriatric patients and depression. The drugs will be analysed regarding their depressogenic and antidepressant effects.

Literature review

Selected groups of drugs used in type 2 diabetes therapy and depression

It is known that 90% of diabetic patients are suffering from T2D (Zheng *et al.*, 2017). A bilateral relationship between T2D and depression is now increasingly indicated. The risk of depression is estimated to be twice as high in patients with T2D (Nouwen *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2019) compared to the healthy population. On the other hand, depression multiplies the risk of the onset of metabolic disorders from pre-diabetic status to clinically manifested T2D (Mezuk *et al.*, 2008). Most Diabetes Societies (Diabetes Poland, 2020) recommend a gradual increase in the treatment intensity for patients with T2D, depending on the possibility of achieving therapeutic goals. The available strategies include lifestyle modification, monotherapy (mainly with metformin), and combined therapy with oral and parenteral antidiabetic drugs, including insulin therapy.

Insulin therapy

The initiation of insulin in the treatment of patients with T2D usually indicates a more clinically advanced form of T2D, more severe insulin resistance (IR), and an increased risk of developing mood disorders (Lyra *et al.*, 2019). It is well known that insulin receptors (IRs) are

also located in the brain, also in regions considered to be important in mood regulation, such as the nucleus accumbens, ventral tegmental area, amygdala, or raphe nuclei (Banks *et al.*, 2012). The association between central IR and depression has been demonstrated in both animal models (Kleinridders *et al.*, 2015; Grillo *et al.*, 2011) and humans (Mansur *et al.*, 2018). The mechanisms leading to the development of insulin resistance in the brain include, among others, (1) impaired insulin transport across the blood-brain barrier (Rhea and Banks, 2019); (2) post-receptor impairment of Akt/GSK3 β pathway activation; or (3) impaired expression of insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF-1, IGF-2) (Pomytkin *et al.*, 2018). It has also been suggested that insulin, by acting on the neuronal receptor, influences neuroplasticity by regulating the uptake, release, and distribution of neurotransmitters, such as norepinephrine and dopamine, and by controlling the sensitisation of post-synaptic receptors (Grillo *et al.*, 2015).

In the meta-analysis by Bai *et al.* (2018), insulin therapy was found to be associated with a higher likelihood of developing depression in T2D patients compared to the treatment with oral antidiabetic drugs (OAD) and diet. The factors that could influence the outcome of the analysis included ethnic differences (more significant influence of studies conducted in Asia), sample size (the studies with fewer than 1,000 participants showed no statistical difference), depression diagnostic tools (the more significant influence of self-reported depression), age of the participants (the greater prevalence of depression in younger populations) and gender distribution (the greater risk of developing depression in women). It is important to note that the limitations of this meta-analysis include the lack of comparison of insulin therapy with OAD individual groups and the lack of the number of daily insulin injections. The study by Surwit *et al.* (2005) showed that the risk of depression increases with the number (>3) of daily insulin injections. It has also been shown that insulin monotherapy and the addition of insulin to already used oral antidiabetic drugs can increase the risk of depression (Salinero-Fort *et al.*, 2018). In contrast, Berge *et al.* (2015) noticed the lack of relationship between insulin therapy and depression in a relatively small group of patients with diabetes. This study's significant limitation was the inability to distinguish diabetes type, which might significantly affect the conclusion, indicating a higher risk of depression in the younger group of patients starting treatment with OAD.

An essential factor that should also be taken into account while considering the association between insulin therapy and depression is patients' negative attitude towards using combined therapy with insulin plus OAD or insulin monotherapy (Iversen *et al.*, 2015). This psychological resistance to insulin is defined as an objection to insulin therapy due to the fear of repeated injections, hypoglycemic incidents, weight gain, the need for strict

glucose plasma level monitoring, or losing control over one's life (Pettrak *et al.*, 2013).

The studies on intranasal insulin administration provided remarkable data on the role of insulin, or rather insulin deficiency, in the pathogenesis of cognitive disorders and depression. Intranasal application is known to allow crossing of the blood-brain barrier easily and rapidly, independent of the blood-brain barrier transport impairment observed in patients with Alzheimer's disease (Ribe *et al.*, 2016). Moreover, this way of insulin administration does not lead to a significant increase of blood insulin levels and is not associated with the risk of hypoglycemia (Hanson and Frey, 2008). Intranasal insulin has been shown to have beneficial effects of alleviating symptoms in patients with depression (Hallschmid *et al.*, 2008), as well as in Alzheimer's dementia patients (Craft *et al.*, 2012). However, such a therapy is not effective in improving mood, cognitive functions, or quality of life in patients with drug-resistant major depressive disorder (Cha *et al.*, 2017). It has been suggested that insulin-dependent improvement of cognitive functions is based on molecular mechanisms such as (1) the protection against the damaging effects of amyloid-beta on neural pathways (De Felice *et al.*, 2009); (2) the reduction of tau protein phosphorylation (Yarchoan *et al.*, 2014); (3) the stimulation of amyloid-beta transport across the blood-brain barrier (Craft *et al.*, 1998); (4) increasing expression of the Kv1.3 potassium channel (Marks *et al.*, 2009); or (5) maintaining normal brain cells mitochondrial homeostasis (Rueggsegger *et al.*, 2019a).

In conclusion, the relationship between insulin therapy and the risk of depression development in T2D patients seems to be the result of the clinical stage of the disease and the presence of its late complications, including increasing central IR, the applied therapeutic regimen, and the patient's attitude/motivation for the treatment. However, intranasal insulin administration's potential use as a drug that affects cognitive impairment and key depressive symptoms requires further studies.

Metformin

Metformin is a commonly used first-line drug in T2D pharmacotherapy, especially in patients with obesity and insulin resistance (Diabetes Poland, 2020). In addition to its effects on reducing IR in peripheral tissues, it also shows neuroprotective and anti-inflammatory effects in the brain (He *et al.*, 2009; Łabuzek *et al.*, 2010). The potential use of metformin to improve cognitive function in T2D patients has received increasing attention in recent years. Guo *et al.*'s (2014) study in patients with T2D, depression, and cognitive impairment showed improved cognitive function and reduced depressive symptoms after 24 weeks of metformin administration. Similarly, the observations in a population of geriatric patients diagnosed with T2D have indicated a significantly lower incidence of depression in metformin users compared to

those who used other hypoglycemic medications or no medication at all (Chen *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2017). Moreover, this drug has been shown to be effective in preventing metabolic disorders, such as weight gain, IR, or hyperlipidemia induced by antipsychotics (Jarskog *et al.*, 2013).

The suggested mechanism of metformin action in the brain is very complex. The drug-dependent effects include reducing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction of brain cells. Data on the effects of metformin on mitochondrial homeostasis of brain cells are derived mainly from experimental animal studies. Pintana *et al.* (2012) showed that use of metformin improves mitochondrial dysfunction in brain cells by decreasing the production of free radicals, preventing mitochondrial membrane depolarisation, and protecting against mitochondrial swelling. This drug also increases mitochondrial ATP production, promotes pathways related to mitochondrial biogenesis and antioxidant defense (Zuliani *et al.*, 2020). It has been suggested that this beneficial effect of metformin on brain cell mitochondrial homeostasis, impaired by central insulin resistance, partially depends on the sensitisation of insulin receptors (Rueggesser *et al.*, 2019b).

Another mechanism of metformin action in the central nervous system is decreasing blood levels of branched-chain amino acids (which regulate brain uptake of tryptophan) and enhancing serotonergic neurotransmission in the hippocampus (Zemdegs *et al.*, 2019). There are also a growing number of observations on the neuroprotective, neurogenesis-promoting effects of metformin. It is suggested that these effects are dependent on the activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), phosphorylation of atypical protein kinase C ζ (aPKC ζ) and IRS-1 (Tanokashira *et al.*, 2018) or effects on signaling pathways dependent on cAMP response element-binding/brain-derived neurotrophic factor (CREB/BDNF) or protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 (Akt/GSK3) (Keshavarzi *et al.*, 2019).

The anti-inflammatory effect of metformin has been shown to affect brain structures, such as the prefrontal cortex, pituitary gland, hypothalamus, cerebellum, and hippocampus (Łabuzek *et al.*, 2010), so brain areas that are responsible for cognitive functions and may be considered as one of the mechanisms explaining the effectiveness of this drug in the treatment of neurodegenerative diseases (Markowicz-Piasecka *et al.*, 2017).

The results of the studies mentioned above suggest that in the group of geriatric patients, metformin may be considered as a promising strategy enhancing conventional forms of pharmacotherapy of depression in patients with coexisting T2D, not only because of the frequent co-occurrence of metabolic and mood disorders but also because of its potential neuroprotective effect that slows down the brain ageing process.

Incretin drugs

Currently, incretins, i.e. analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), a multifunctional exopeptidase responsible, among others, for the breakdown of endogenous GLP-1, are raising high hopes among clinicians, both because of their multidirectional pharmacodynamic effects and because they reduce mortality in this group of patients (Kristensen *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2019). Regarding depression, increased DPP-4 activity has been shown to positively correlate with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) scores and depression severity in T2D patients (Zheng *et al.*, 2017). A retrospective cohort study in a large group of patients with T2D showed that chronic (minimum of 30 days) use of DPP-4 inhibitors might reduce the risk of depression (Akimoto *et al.*, 2019). These drugs, responsible for inhibiting GLP-1 degradation, are thought to indirectly increase neuronal receptors' activation for this peptide (GLP-1R), which can easily cross the blood-brain barrier (Hunter and Hölscher, 2012). GLP-1R has indeed been found in brain areas responsible for energy balance and those involved in mood and emotion regulation (amygdaloid body, hippocampus, raphe nuclei) (Heppner *et al.*, 2015). Stimulation of central GLP-1 receptors is associated with its neuroprotective effects in neurodegenerative disorders such as Parkinson's and Alzheimer's disease (Athauda and Foltynie, 2016). Manaye *et al.* (2005) demonstrated the occurrence of neurodegenerative processes in the course of severe depression. It suggests that the use of DPP-4 inhibitors or GLP-1 analogues and, as a result, activation of GLP-1 receptors in the brain may potentially reduce the risk of depression in geriatric patients with T2D. Extremely interesting information on the central modulation of emotions and depressive symptoms by GLP-1 analogues was provided by an experimental animal study by Anderberg *et al.* (2016), in which divergent time-dependent effects of these drugs were observed in rats. It was observed that a single administration of exendin-4, a GLP-1R agonist, caused an increase in anxiety, probably through a serotonin-dependent mechanism in the amygdaloid body, whereas chronic stimulation of these receptors reduced the depressive behavior of the animals studied. In turn, a study with a group of T2D patients tested for depressive disorders using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) found that 6-month use of exenatide was associated with a lower score on this questionnaire compared to patients who took insulin (Grant *et al.*, 2011). Furthermore, it has been observed that GLP-1 analogues can reduce the likelihood of such side effects of antidepressants and other antipsychotics as obesity and hyperlipidemia (Sharma *et al.*, 2015). In contrast, a population-based cohort study conducted in the UK found no significant effect of incretin therapies on the severity of depressive symptoms (Gamble *et al.*, 2018). Nevertheless, it seems

that the use of GLP-1 analogues or DPP-4 inhibitors in elderly patients with comorbid diabetes and depression may be an effective strategy to reduce the risk and severity of depressive disorders.

Selected groups of drugs used in the treatment of cardiovascular diseases and depression

Among the drugs used in treating cardiovascular disorders, the two most commonly used groups of drugs characterised by different effects on the risk and severity of depression were selected.

Beta-blockers

The widespread use of beta-blockers (BBs) in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases makes the risk of adverse effects, including those from the central nervous system (CNS), an essential factor influencing drug selection for elderly patients (Mann, 2017; Verbeek *et al.*, 2011).

Among the rather diverse group of BBs in terms of pharmacodynamic and physicochemical properties, only those characterised by high lipophilicity (e.g., highly lipophilic: propranolol, metoprolol; moderately lipophilic: carvedilol, bisoprolol; low lipophilic nebivolol) easily pass into the CNS, which may lead to the appearance of central effects, i.e., sleep disturbances, fatigue, slowing down or lowering of mood, or even depression (Sinha *et al.*, 2006; Verbeek *et al.*, 2011). In the study conducted in a group of elderly patients (66–85 years) with AH, it was shown that patients taking lipophilic BBs were significantly more likely to have scores indicating moderate mood lowering (4–9 points) on the PHQ-9 questionnaire compared to patients who were not given these drugs (Ringoir *et al.*, 2014). Moreover, even low daily doses of BB (25 mg of metoprolol) can induce mood depression in the elderly (Ahmed *et al.*, 2010). However, there is growing evidence that does not support BBs' effect on the development of depression (Lvijendijk *et al.*, 2011), even in the geriatric population (van Melle *et al.*, 2006; Peters *et al.*, 2020). Similarly, Ranchord *et al.* (2016) showed that BB therapy initiation in patients after myocardial infarction is not associated with reduced mood. Thus, it appears that the often necessary use of BB in elderly patients is possible despite some concerns about the potential development of depressive disorders in such patients.

Drugs that affect the RAA system

As often as BBs, drugs that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system are used to treat cardiovascular diseases, especially in patients with coexisting diabetes (Ma *et al.*, 2010). It is now suggested that the renin-angiotensin (RA) system may be involved in the pathogenesis of depression, mainly due to the action of angiotensin II (AT-II). It has been observed that blocking

RA with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) may provide beneficial antidepressant effects (Gong *et al.*, 2019; Vian *et al.*, 2017). Mechanisms linking the RA system to depression include activation of inflammation and oxidative stress (de Souza Gomes *et al.*, 2015), the presence of a specific angiotensin receptor genotype that increases sensitivity to AT-II (Saab *et al.*, 2007), ACE gene polymorphism inducing lower ACE activity (Fan *et al.*, 2018), or over-activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Pavlatou *et al.*, 2008).

A study in a large group of patients with AH (Boal *et al.*, 2016) demonstrated the efficacy of both ACE-Is and ARBs in reducing the risk of developing depression. Similarly, a meta-analysis (Vian *et al.*, 2017) covering an extensive period (1974–2017) suggests a potential antidepressant effect of both drug groups. In contrast, a large retrospective cohort study (Cao *et al.*, 2019) showed different effects for ACE-Is and ARBs. Namely, the frequency of depression was significantly higher in patients taking ACE-Is than in those treated with ARBs. The authors point to differences in pharmacodynamic effects, i.e. inhibition of AT-II synthesis vs. blockage of AT1 receptor (AT1R), as the reason for these drugs' different effects. They also point to a potential role for the AT2 receptor (AT2R) in brain areas involved in mood regulation (Jackson *et al.*, 2018) in mediating ARB-dependent effects. In the study by Lenart *et al.* (2019), AT1R blockage in the hippocampus was shown to be associated with neuroprotective and antidepressant effects by a mechanism of increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In conclusion, the use of drugs blocking the RA system reduces the risk of onset or worsening of depressive symptoms, with ARBs appearing to be the more promising group in this regard.

Conclusions

The frequent co-occurrence of somatic diseases with depression in the population of geriatric patients makes it necessary to take into account their influence on the risk of onset and progression of psychiatric symptoms (insulin, highly lipophilic BBs) among the factors determining the choice of appropriate medication. On the other hand, the potential antidepressant effects exerted by drugs reserved for the treatment of organic disorders (metformin, incretins, drugs that block the RAA system) represent a promising possibility to prevent the development of mood disorders or to enhance the effects of antidepressants. Neuroprotective effects of the groups of drugs mentioned above should also be emphasised. These effects seem to be particularly important concerning the brain ageing processes and cognitive disorders in elderly patients. ■

Wstęp

Współczesna medycyna staje przed poważnym wyzwaniem, jakim jest starzenie się społeczeństwa. Według najnowszych danych Organizacji Narodów Zjednoczonych do 2050 roku ponad 16% światowej populacji będą stanowiły osoby w wieku powyżej 65. roku życia (Department of Economic and Social Affairs, 2019). Najczęstszymi chorobami somatycznymi występującymi u pacjentów w tym wieku są m.in. choroby układu krążenia, tj. nadciśnienie tętnicze (NT), choroba niedokrwienna serca (ChNS) czy też, będąca często konsekwencją obu tych schorzeń, niewydolność serca (NS), (Wieczorowska-Tobis, 2011). Przyjmuje się, że ponad 20% pacjentów geriatrycznych cierpi na cukrzycę typu 2 (CT2) (Sinclair i wsp., 2012). Coraz częściej zwraca się również uwagę na depresję jako chorobę, która istotnie obniża jakość życia i nasila niepełnosprawność w tej grupie wiekowej (Aziz i Steffens, 2013). Częstotliwość występowania depresji w populacji osób w wieku podeszłym waha się od 4,25% (Sjöberg i wsp., 2017) do 25,1% (Forlani i wsp., 2014) w zależności od zastosowanych narzędzi diagnostycznych, charakterystyki badanej populacji (grupy etniczne, zależność od płci, stanu cywilnego, statusu socjoekonomicznego), a także współwystępowania chorób towarzyszących. Co więcej, cukrzyca i depresja to przewlekłe schorzenia, co do których przewiduje się, że będą, obok chorób układu sercowo-naczyniowego, zaliczać się do pięciu najpoważniejszych obciążeń systemów zdrowotnych na świecie (Tabák i wsp., 2014).

Z uwagi na typową dla pacjentów w wieku podeszłym wielochorobowość i wynikającą z tego polipragmatyzację wzrasta w tej grupie wiekowej ryzyko wzajemnego oddziaływania złożonych farmakoterapii, tak w aspekcie interakcji lekowych, jak i nasilania objawów poszczególnych schorzeń, w tym rozwój i nasilenie objawów depresji (Salive, 2013; Masnoon i wsp., 2017). Dlatego też celem niniejszej pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego występowania związku pomiędzy lekami z wybranych grup farmakologicznych stosowanymi w najczęściej występujących schorzeniach u pacjentów geriatrycznych a depresją, zarówno w odniesieniu do ich depresjogenności, jak i przeciwdepresyjnego działania.

Przegląd piśmiennictwa

Wybrane grupy leków stosowane w terapii cukrzycy typu 2 a depresja

Spośród chorych na cukrzycę aż 90% stanowią osoby cierpiące na CT2 (Zheng i wsp., 2017). Obecnie coraz częściej wskazuje się na dwustronną zależność pomiędzy CT2 a depresją. Z jednej strony, szacuje się, że ryzyko wystąpienia depresji jest dwukrotnie wyższe u chorych

z CT2 (Nouwen i wsp., 2010; Wang i wsp., 2019) w porównaniu ze zdrową populacją. Z drugiej strony, obecność depresji wielokrotnie zwiększa ryzyko pojawienia się zaburzeń metabolicznych o różnym stopniu nasilenia, od stanu przedcukrzycowego do jawnej klinicznie CT2 (Mezuk i wsp., 2008). Zalecenia większości Towarzystw Diabetologicznych (Diabetes Poland, 2020) rekomendują stopniowe zwiększanie intensywności leczenia chorych z CT2 w zależności od możliwości osiągnięcia celów terapeutycznych. Wśród dostępnych strategii wymienia się modyfikację stylu życia, monoterapię (głównie z zastosowaniem metforminy) oraz leczenie skojarzone z wykorzystaniem tak doustnych, jak i stosowanych pozajelitowo leków przeciwcukrzycowych, w tym insulinoterapii.

Insulinoterapia

Włączenie insuliny do leczenia chorych z CT2 świadczy zazwyczaj o jej bardziej zaawansowanej klinicznie postaci, a więc także bardziej nasilonej insulinoporności (IO), a co za tym idzie – zwiększonym ryzyku rozwoju zaburzeń nastroju (Lyra i wsp., 2019). Wiadomo, że receptory insulinowe (RI) są zlokalizowane również w mózgu, w tym w regionach uważanych za istotne w regulacji nastroju, takich jak jądro półleżące, brzuszne pole nakrywki, ciało migdałowe czy też jądra szwu (Banks i wsp., 2012). Związek pomiędzy ośrodkową IO a depresją wykazano zarówno w modelach zwierzęcych (Kleinriders i wsp., 2015; Grillo i wsp., 2011), jak i u ludzi (Mansur i wsp., 2018). Wśród mechanizmów wiodących do rozwoju oporności na działanie insuliny w mózgu wymienia się m.in.: (1) zaburzenia transportu insuliny przez barierę krew-mózg (Rhea i Banks, 2019), (2) postreceptorowe zaburzenia aktywacji ścieżki Akt/GSK3 β , czy też (3) zaburzenia ekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 i 2 (*insulin-like growth factor*, IGF-1, IGF-2), (Pomytkin i wsp., 2018). Wiele wyników badań sugeruje także, że insulina, oddziałując na receptor neuronowy, wpływa na neuroplastyczność poprzez regulowanie wychwytu, uwalnianie i rozkład neuroprzekaźników, takich jak noradrenalina i dopamina, oraz poprzez regulację uwrażliwienia (sensytyzacji) receptorów postsynaptycznych (Grillo i wsp., 2015).

W metaanalizie, której dokonali Bai i wsp. (2018), wykazano, że insulinoterapia jest związana z większym prawdopodobieństwem rozwoju depresji w grupie chorych z CT2 w porównaniu z leczeniem doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (DLP) i dietą. Wśród czynników mogących wpływać na wynik analizy wskazano na: różnice etniczne (większy wpływ badań przeprowadzonych w Azji), wielkość próby (badania obejmujące mniej niż 1000 osób wykazywały brak różnic statystycznych), narzędzia diagnostyczne służące rozpoznaniu depresji (większy wpływ samooceny), wiek badanych (większa częstość depresji w młodszych populacjach) oraz rozkład płci (większe ryzyko rozwoju depresji u kobiet). Trzeba podkreślić, że do ograniczeń tej metaanalizy należy brak

porównania insulinoterapii z poszczególnymi grupami DLP, jak również brak możliwości uwzględnienia liczby dziennych iniekcji insuliny. W badaniach, które przeprowadzili Surwit i wsp. (2005), wykazano bowiem, że ryzyko depresji wzrasta wraz z liczbą (>3) dobowych wstrzyknięć tego hormonu. Wykazano także, że nie tylko monoterapia insuliną, ale także dołączenie insuliny do już stosowanych doustnych leków przeciw cukrzycowych może zwiększać ryzyko depresji (Salinero-Fort i wsp., 2018). Z kolei na brak zależności pomiędzy insulinoterapią a depresją zwrócili uwagę Berge i wsp. (2015) w badaniach obejmujących stosunkowo nieliczną grupę chorych z cukrzycą. Istotnym ograniczeniem tego badania był brak możliwości wyróżnienia typu cukrzycy, co mogło istotnie wpłynąć na ostateczny wniosek, wskazujący na większe ryzyko depresji w młodszej grupie pacjentów rozpoczynających leczenie DLP.

Istotnym czynnikiem, który należy także wziąć pod uwagę, rozważając istnienie związku pomiędzy insulinoterapią a depresją, jest negatywne nastawienie pacjentów do zamiany lub dołączenia do już stosowanego leczenia doustnego wstrzyknięć insuliny (Iversen i wsp., 2015). Ta psychologiczna oporność na insulinę jest definiowana jako sprzeciw wobec insulinoterapii wynikający z lęku przed wielokrotnymi iniekcjami, koniecznością ścisłego monitorowania glikemii, incydentami hipoglikemii, wzrostem masy ciała czy też utratą kontroli nad własnym życiem (Pettrak i wsp., 2013).

Z kolei interesujących informacji co do roli insuliny, a raczej jej niedoboru, w patogenezie zaburzeń poznawczych i depresji dostarczają badania nad donosowym podawaniem tego leku. Wiadomo, że donosowa aplikacja pozwala na łatwe i szybkie pokonanie bariery krew-mózg, niezależnie od zaburzeń transportu przez barierę krew-mózg obserwowanych u chorych z chorobą Alzheimera (Ribe i wsp., 2016), a także bez istotnego zwiększania stężenia insuliny we krwi i związanego z tym ryzyka hipoglikemii (Hanson i Frey, 2008). Wykazano korzystne – w zakresie łagodzenia objawów – działanie tak aplikowanej insuliny u chorych z depresją (Hallschmid i wsp., 2008), jak również w grupie pacjentów cierpiących na otępienie typu Alzheimera (Craft i wsp., 2012). Nie stwierdzono jednak skuteczności takiej terapii w odniesieniu do poprawy nastroju, funkcji poznawczych lub też jakości życia u chorych z opornymi na leczenie ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (Cha i wsp., 2017). Wśród molekularnych mechanizmów działania insuliny zaangażowanych w poprawę funkcji poznawczych sugeruje się: (1) ochronę przed uszkadzającym połączenia nerwowe działaniem beta-amyloidu (De Felice i wsp., 2009), (2) zmniejszenie fosforylacji białka tau (Yarchoan i wsp., 2014), (3) stymulację transportu beta-amyloidu przez barierę krew-mózg (Craft i wsp., 1998), (4) zwiększenie ekspresji kanału potasowego Kv1.3 (Marks i wsp., 2009) czy też (5) utrzymanie prawidłowej homeostazy mitochondrialnej komórek mózgowych (Rueggsegger i wsp., 2019a).

Podsumowując, związek pomiędzy insulinoterapią a ryzykiem rozwoju depresji u chorych z CT2 wydaje się być wypadkową pomiędzy zaawansowaniem klinicznym choroby i obecnością jej późnych powikłań, w tym narastającą IO ośrodkową, a zastosowanym schematem terapeutycznym i nastawieniem/motywacją chorego do leczenia. Natomiast potencjalne wykorzystanie donosowego podawania insuliny jako leku pozytywnie oddziałującego na zaburzenia poznawcze i kluczowe objawy depresji wymaga dalszych badań.

Metformina

Metformina jest powszechnie stosowanym lekiem pierwszego rzutu w farmakoterapii CT2, szczególnie u pacjentów z otyłością i insulinoopornością (Diabetes Poland, 2020). Poza działaniem zmniejszającym IO w tkankach obwodowych, wykazuje także działanie neuroprotektoryjne oraz przeciwzapalne w obrębie mózgu (He i wsp., 2009; Łabuzek i wsp., 2010). W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na potencjalne wykorzystanie metforminy w celu poprawy funkcji poznawczych u pacjentów z CT2. Badania Guo i wsp. (2014) przeprowadzone w grupie chorych z CT2, depresją oraz zaburzeniami kognitywnymi wykazały poprawę funkcji poznawczych oraz zmniejszenie objawów depresji po 24-tygodniowym podawaniu metforminy. Podobnie obserwacje dotyczące populacji pacjentów geriatrycznych z rozpoznaną CT2 wskazały na zdecydowanie rzadsze występowanie depresji u osób stosujących metforminę w porównaniu z tymi, którym podawano inne leki hipoglikemizujące bądź nie podawano ich wcale (Chen i wsp., 2019; Wang i wsp., 2017). Co więcej, wykazano skuteczność tego leku w zapobieganiu zaburzeniom metabolicznym, takim jak przyrost masy ciała, IO czy hiperlipidemia, wywoływanym przez leki przeciwpsychotyczne (Jarskog i wsp., 2013).

Mechanizm działania metforminy jest bardzo złożony. Do zależnych od tego leku efektów należą m.in. zmniejszanie stresu oksydacyjnego i zapobieganie dysfunkcji mitochondrialnej komórek mózgowych. Dane dotyczące wpływu metforminy na homeostazę mitochondrialną komórek mózgowych pochodzą głównie z badań eksperymentalnych na zwierzętach. Pintana i wsp. (2012) wykazali, że stosowanie metforminy poprawia dysfunkcję mitochondrialną komórek mózgowych poprzez obniżenie produkcji wolnych rodników, zapobieganie depolaryzacji błony mitochondrium oraz ochronę przed obrzękiem mitochondriów. Lek ten zwiększa także mitochondrialną produkcję ATP, promuje szlaki związane z biogenezą mitochondriów i obroną antyoksydacyjną (Zuliani i wsp., 2020). Sugeruje się, że ten korzystny wpływ metforminy na zaburzoną przez ośrodkową insulinooporność homeostazę mitochondrialną komórek mózgowych częściowo zależy od uwrażliwiania receptorów insulinowych na działanie tego hormonu (Rueggsegger i wsp., 2019b).

Kolejnym brany pod uwagę mechanizmem działania metforminy jest obniżanie stężenia aminokwasów rozgałęzionych (regulujących pobieranie tryptofanu przez mózg) we krwi oraz nasilenie neuroprzekazywania serotoninergicznego w hipokampie (Zemdegs i wsp., 2019). Rośnie także liczba obserwacji mówiących o neuroprotektynym, promującym neurogenezę, działaniu metforminy. Sugeruje się, że działanie to jest zależne od aktywacji kinazy białkowej aktywowanej AMP (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK), fosforylacji atypowej kinazy białkowej C ζ (*atypical protein kinase C ζ* , aPKC ζ) oraz IRS-1 (Tanokashira i wsp., 2018) czy też oddziaływania na szlaki sygnałowe zależne od CREB/BDNF (*cAMP response element binding / brain-derived neurotrophic factor*) lub Akt/GSK3 (*protein kinase B / glycogen synthase kinase 3*), (Keshavarzi i wsp., 2019).

Wykazano, że działanie przeciwzapalne metforminy dotyczy takich struktur mózgu, jak kora przedczołowa, przysadka mózgowa, podwzgórze, mózdzek i hipokamp (Łabuzek i wsp., 2010), a więc obszarów mózgu odpowiedzialnych m.in. za funkcje poznawcze, i może być uznawane za jeden z mechanizmów tłumaczących skuteczność tego leku w terapii chorób neurodegeneracyjnych (Markowicz-Piasecka i wsp., 2017).

Wyniki powyższych badań sugerują, że w grupie pacjentów geriatrycznych metformina może być rozważana jako obiecująca strategia wzmacniająca konwencjonalne formy farmakoterapii depresji u pacjentów ze współistniejącą CT2 z uwagi nie tylko na częste współwystępowanie zaburzeń metabolicznych i nastroju, ale także ze względu na potencjalne – spowalniające procesy starzenia się mózgu – działanie neuroprotektynne.

Leki inkretynowe

Obecnie w farmakoterapii CT2 zastosowanie znalazły również tzw. leki inkretynowe, tj. analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), wielofunkcyjnej egzopeptydazy odpowiedzialnej m.in. za rozkład endogennego GLP-1, budzące obecnie duże nadzieje wśród klinicystów, tak ze względu na wielokierunkowe efekty farmakodynamiczne, jak i z uwagi na zmniejszanie śmiertelności w tej grupie chorych (Kristensen i wsp., 2020; Liu i wsp., 2019). W odniesieniu do depresji wykazano, że zwiększona aktywność DPP-4 pozytywnie koreluje z wynikami testu PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) oraz nasileniem depresji u chorych z CT2 (Zheng i wsp., 2017). W retrospektywnych, kohortowych badaniach przeprowadzonych w dużej grupie chorych z CT2 zaobserwowano, iż przewlekłe (minimum przez 30 dni) stosowanie inhibitorów DPP-4 może obniżyć ryzyko występowania depresji (Akimoto i wsp., 2019). Uważa się, że leki te, odpowiedzialne za hamowanie rozkładu GLP-1, pośrednio zwiększają aktywację neuronalnych receptorów dla tego peptydu (GLP-1R), łatwo przekraczającego barierę krew-mózg

(Hunter i Hölscher, 2012). GLP-1R znaleziono bowiem nie tylko w obszarach mózgu odpowiedzialnych za równowagę energetyczną, ale także w tych zaangażowanych w regulację nastroju i emocji (ciało migdałowe, hipokamp, jądra szwu), (Heppner i wsp., 2015). Pobudzenie ośrodkowych receptorów GLP-1 jest związane z ich działaniem neuroprotektynym w schorzeniach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy Alzheimerera (Athauda i Foltynie, 2016). Manaye i wsp. (2005) wykazali występowanie procesów neurodegeneracyjnych w przebiegu ciężkiej depresji. Pozwala to przypuszczać, że stosowanie inhibitorów DPP-4 lub analogów GLP-1 oraz powiązana z tym aktywacja receptorów GLP-1 w mózgu może odgrywać potencjalne znaczenie w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia depresji u pacjentów geriatrycznych z CT2. Niezwykle ciekawych informacji na temat ośrodkowego modulowania emocji i objawów depresji przez analogi GLP-1 dostarczyły badania na zwierzętach doświadczalnych przeprowadzonych przez Anderberg i wsp. (2016), w których zaobserwowano rozbieżne efekty zależne od czasu stosowania tych leków u szczurów. Zauważono bowiem, że jednorazowe podanie eksenedyny-4, agonisty GLP-1R, powodowało wzrost lęku, prawdopodobnie w mechanizmie serotoninino-zależnym w obrębie ciała migdałowego, podczas gdy przewlekła stymulacja tych receptorów zmniejszała prodepresyjne zachowanie badanych zwierząt. Z kolei w badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów z CT2 testowanych na obecność zaburzeń depresyjnych za pomocą skali HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) wykazano, że 6-miesięczne stosowanie eksenatydu było związane z uzyskaniem niższego wyniku w tym kwestionariuszu w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali insulinę (Grant i wsp., 2011). Ponadto zaobserwowano, iż analogi GLP-1 mogą zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań niepożądanych leków antydepresyjnych i innych leków przeciwpsychotycznych, jak otyłość czy hiperlipidemia (Sharma i wsp., 2015). Z kolei w populacyjnych badaniach kohortowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii nie stwierdzono istotnego wpływu terapii inkretynowych na nasilenie objawów depresji (Gamble i wsp., 2018). Niemniej wydaje się, że stosowanie analogów GLP-1 lub inhibitorów DPP-4 u pacjentów w podeszłym wieku ze współwystępującą cukrzycą i depresją, może być skuteczną strategią mającą na celu zmniejszenie ryzyka i nasilenia objawów zaburzeń depresyjnych.

Wybrane grupy leków stosowane w terapii chorób układu krążenia a depresja

Spośród leków stosowanych w terapii schorzeń układu krążenia wybrano dwie najczęściej stosowane grupy leków charakteryzujące się odmiennym wpływem na ryzyko i nasilenie depresji.

Beta-blokery

Szerokie zastosowanie beta-blokerów (BB) w farmakoterapii chorób układu krążenia sprawia, że ryzyko pojawienia się działań niepożądanych, w tym również ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stanowi istotny czynnik wpływający na dobór leków dla pacjentów w wieku podeszłym (Mann, 2017; Verbeek i wsp., 2011).

Wśród dość zróżnicowanej pod względem właściwości farmakodynamicznych i fizykochemicznych grupy BB tylko te charakteryzujące się wysoką lipofilnością (np. wysoce lipofilne: propranolol, metoprolol; średnio lipofilne: karwedilol, bisoprolol; nisko lipofilny nebiwolol) łatwo przechodzą do OUN, co może prowadzić do pojawienia się ośrodkowych efektów, tj. zaburzenia snu, zmęczenia, spowolnienia czy obniżenia nastroju, a nawet depresji (Sinha i wsp., 2006; Verbeek i wsp., 2011). W badaniach przeprowadzonych w grupie starszych pacjentów (66–85 lat) z NT wykazano, że pacjenci przyjmujący lipofilne BB znacznie częściej uzyskiwali wyniki oznaczające umiarkowane obniżenie nastroju (4–9 punktów) w kwestionariuszu PHQ-9 w porównaniu z pacjentami, którym leków tych nie podawano (Ringoir i wsp., 2014.). Co więcej, nawet niskie dobowe dawki BB (metoprolol w dawce 25 mg) mogą wywołać obniżenie nastroju u osób starszych (Ahmed i wsp., 2010). Jednak coraz częściej pojawiają się dane, które nie potwierdzają wpływu BB na rozwój depresji (Lvijendijk i wsp., 2011) nawet w populacji geriatrycznej (van Melle i wsp., 2006; Peters i wsp., 2020). Podobnie Ranchord i wsp. (2016) wykazali, że inicjowanie terapii BB u pacjentów po przebytym zawale serca nie jest związane z obniżeniem nastroju. Zatem wydaje się, że często konieczne stosowanie BB u pacjentów w wieku podeszłym jest możliwe pomimo pewnych obaw związanych z możliwością potencjalnego wystąpienia u takich pacjentów zaburzeń depresyjnych.

Leki wpływające na układ RAA

Równie często jak BB w terapii schorzeń układu krążenia stosuje się leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), szczególnie w grupie chorych ze współistniejącą cukrzycą (Ma i wsp., 2010). Obecnie sugeruje się, że układ renina-angiotensyna (RA) może być zaangażowany w patogenezę depresji, zwłaszcza ze względu na działanie angiotensyny II (AT-II). Zauważono bowiem, że blokowanie RA z wykorzystaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny II (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACE-I) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (*angiotensin receptor blockers*, ARB) może przynieść korzystne efekty przeciwdepresyjne (Gong i wsp., 2019; Vian i wsp., 2017). Wśród mechanizmów łączących układ RA z depresją wymienia się aktywację procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego (de Souza Gomes i wsp., 2015), obecność specyficznego, zwiększającego wrażliwość na

AT-II, genotypu receptora dla angiotensyny (Saab i wsp., 2007), polimorfizm genu ACE indukujący mniejszą jego aktywność (Fan i wsp., 2018), czy też nadmierną aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (Pavlatou i wsp., 2008).

Badania przeprowadzone w dużej grupie pacjentów z NT (Boal i wsp., 2016) wykazały skuteczność tak ACE-I, jak i ARB w zmniejszaniu ryzyka rozwoju depresji. Podobnie metaanaliza (Vian i wsp., 2017) obejmująca rozległy obszar czasowy (1974–2017) sugeruje potencjalne przeciwdepresyjne działanie obu grup leków. Z kolei w dużym, retrospektywnym badaniu kohortowym (Cao i wsp., 2019) wykazano odmienne efekty dla ACE-I i ARB. Mianowicie, częstotliwość występowania depresji była istotnie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących ACE-I w porównaniu z tymi, których leczono ARB. Autorzy wskazują na różnice w wywieranych efektach farmakodynamicznych, tj. hamowanie syntezy AT-II vs. blokowanie receptora AT1 (AT1R), jako przyczynę odmiennych efektów wywieranych przez te leki. Wskazują także na potencjalną rolę receptora AT2 (AT2R) zlokalizowanego w obszarach mózgu zaangażowanych w regulację nastroju (Jackson i wsp., 2018) w mediowaniu zależnych od ARB efektów. W badaniach, które przeprowadzili Lenart i wsp. (2019), wykazano, że blokowanie AT1R w hipokampie jest związane z działaniem neuroprotekcynnym i przeciwdepresyjnym w mechanizmie zwiększenia ekspresji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Podsumowując, stosowanie leków blokujących układ RA zmniejsza ryzyko wystąpienia czy nasilenia objawów depresji, przy czym bardziej obiecujące pod tym względem wydają się ARB.

Wnioski

Częste współwystępowanie chorób somatycznych z depresją w populacji pacjentów geriatrycznych sprawia z jednej strony, że wśród czynników decydujących o wyborze leku należy uwzględniać ich wpływ na ryzyko wystąpienia i progresję objawów psychiatrycznych (insulina, wysoce lipofilne BB). Z drugiej strony, potencjalne antydepresyjne efekty wywierane przez leki zarezerwowane do leczenia schorzeń organicznych (metformina, leki inkretynowe, leki blokujące układ RAA) stanowią obiecującą możliwość zapobiegania rozwojowi zaburzeń nastroju czy też wzmacniania działania leków przeciwdepresyjnych. Należy także podkreślić występowanie działania neuroprotekcynnego powyższych grup leków, co wydaje się szczególnie istotne w odniesieniu do procesu starzenia się mózgu i zaburzeń poznawczych występujących u pacjentów w wieku podeszłym. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: DS – conceptual work, literature search, preparation of the article (the author's involvement: 50%) / koncepcja pracy, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie artykułu (procentowy udział: 50%); KM – participation in the analysis of information resulting from the literature review, participation in editing of the work (the author's involvement: 5%) / udział w analizie informacji wynikającej z przeglądu piśmiennictwa, udział w redakcji pracy (procentowy udział: 5%); MH – discussion on the concept of the work, participation in final editing of the work (the author's involvement: 10%) / dyskusja nad koncepcją pracy, udział w ostatecznej redakcji pracy (procentowy udział: 10%); PŁM – participation in the analysis of information resulting from the literature review (the author's involvement: 5%) / udział w analizie informacji wynikającej z przeglądu piśmiennictwa (procentowy udział: 5%); HW – conceptual work, final editing of the article (the author's involvement: 30%) / koncepcja pracy, ostateczna redakcja artykułu (procentowy udział: 30%)

References / Piśmiennictwo

- Ahmed AI, van Mierlo PJ, Jansen PA. Sleep disorders, nightmares, depression and anxiety in an elderly patient treated with low-dose metoprolol. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32(6): 646.e5-7.
- Akimoto H, Tezuka K, Nishida Y, Nakayama T, Takahashi Y, Asai S. Association between use of oral hypoglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and risk of depression: A retrospective cohort study. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7(6): e00536.
- Anderberg R, Richard J, Hansson C, Nissbrandt H, Bergquist F, Skibicka K. GLP-1 Is Both Anxiogenic and Antidepressant; Divergent Effects of Acute and Chronic GLP-1 on Emotionality. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 54-66.
- Athauda D, Foltyniec T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 2016; 21(5): 802-818.
- Aziz R, Steffens DC. What are the causes of late-life depression? *Psychiatr Clin North Am* 2013; 36(4): 497-516.
- Bai X, Liu Z, Li Z, Yan D. The association between insulin therapy and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8(11): e020062.
- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther* 2012; 136(1): 82-93.
- Berge LI, Riise T, Tell GS, Iversen MM, Østbye T, Lund A, Knudsen AK. Depression in persons with diabetes by age and anti-diabetic treatment: a cross-sectional analysis with data from the Hordaland Health Study. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127161.
- Boal AH, Smith DJ, McCallum L, Muir S, Touyz RM, Dominiczak AF *et al.* Monotherapy With Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. *Hypertension* 2016; 68(5): 1132-1138.
- Cao YY, Xiang X, Song J, Tian YH, Wang MY, Wang XW *et al.* Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting. A retrospective cohort study. *J Affect Disord* 2019; 259: 386-391.
- Cha DS, Best MW, Bowie CR, Gallaugh LA, Woldeyohannes HO, Soczynska JK *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating the effect of intranasal insulin on cognition and mood in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017; 210: 57-65.
- Chen F, Wei G, Wang Y, Liu T, Huang T, Wei Q *et al.* Risk factors for depression in elderly diabetic patients and the effect of metformin on the condition. *BMC Public Health* 2019; 19:1063.
- Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte DJr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998; 50(1): 164-168.
- Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Stennis Watson G, Claxton A *et al.* Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012; 69(1): 29-38.
- De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP *et al.* Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(6): 1971-1976.
- Department of Economic and Social Affairs, United Nations. World Population Prospects: the 2019 Revision; <https://population.un.org/wpp/> (last accessed on 28.02.2020).
- Diabetes Poland. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetes* 2020; 9, 1.
- Fan M, Cao T, Feng Y, Su M, Lin J, Ran MS *et al.* D allele of insertion/deletion polymorphism at angiotensin-converting enzyme gene is associated with reduced prevalence and severity of depression among Chinese adolescents at early stage after Wenchuan earthquake. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2018; 22(2): 136-142.
- Forlani C, Morri M, Ferrari B, Dalmonte E, Menchetti M, De Ronchi D *et al.* Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22(4): 370-380.
- Gamble JM, Chibrikov E, Midodzi WK, Twells LK, Majumdar SR. Examining the risk of depression or self-harm associated with incretin-based therapies used to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open* 2018; 8(10): e023830.
- Gong X, Hu H, Qiao Y, Xu P, Yang M, Dang R *et al.* The Involvement of Renin-Angiotensin System in Lipopolysaccharide-Induced Behavioral Changes, Neuroinflammation, and Disturbed Insulin Signaling. *Front Pharmacol* 2019; 10: 318.
- Grant P, Lipscomb D, Quin J. Psychological and quality of life changes in patients using GLP-1 analogues. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2011; 25: 244-246.
- Grillo CA, Piroli GG, Kaigler KE, Wilson SP, Wilson MA, Reagan LP. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res* 2011; 222(1): 230-235.
- Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, Wrihten SA, Green AJ, Wilson SP. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes* 2015; 64(11): 3927-3936.

25. Guo M, Mi J, Jiang QM, Tang YY, Tian G, Wang B. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2014; 41(9): 650-656.
26. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Born J, Kern W. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 275-282.
27. Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci* 2008; 9(3): S5.
28. He L, Sabet A, Djedjos S, Miller R, Sun X, Hussain MA *et al.* Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009; 137: 635-646.
29. Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C *et al.* Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (*Macaca mulatta*) brain. *Endocrinology* 2015; 156(1): 255-267.
30. Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* 2012; 13: 33.
31. Iversen MM, Nefs G, Tell GS, Espehaug B, Midthjell K, Graue M *et al.* Anxiety, depression and timing of insulin treatment among people with type 2 diabetes: Nine-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *J Psychosom Res* 2015; 79(4): 309-315.
32. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int J Mol Sci* 2018; 19(3): 876.
33. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N *et al.* Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2013; 170(9): 1032-1040.
34. Keshavarzi S, Kermanshahi S, Karami L, Motaghinejad M, Motevalian M, Sadr S. Protective role of metformin against methamphetamine induced anxiety, depression, cognition impairment and neurodegeneration in rat: The role of CREB/BDNF and Akt/GSK3 signaling pathways. *Neurotoxicology* 2019; 72: 74-84.
35. Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg S *et al.* Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(11): 3463-3468.
36. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar; 8(3): e2]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10): 776-785.
37. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, Bielecka A, Liber S, Okopień B. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62: 956-965.
38. Lenart L, Balogh DB, Lenart N, Barczy A, Hosszu A, Farkas T *et al.* Novel therapeutic potential of angiotensin receptor 1 blockade in a rat model of diabetes-associated depression parallels altered BDNF signalling. *Diabetologia* 2019; 62(8): 1501-1513.
39. Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; 20(1): 15.
40. Lvijendijk HJ, van den Berg JF, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BHC. β -Blockers and the Risk of Incident Depression in the Elderly. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(1): 45-50.
41. Lyra E, Silva NM, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R, De Felice FG. Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. *Front Psychiatry* 2019; 10: 57.
42. Ma TKW, Kam KKH, Yan BP and Lam Y. Renin-angiotensin-aldosterone System Blockade for Cardiovascular Diseases: Current Status. *British Journal of Pharmacology* 2010; 160: 1273-1292.
43. Manaye KF, Lei DL, Tizabi Y, Dávila-García MI, Mouton PR, Kelly PH. Selective neuron loss in the paraventricular nucleus of hypothalamus in patients suffering from major depression and bipolar disorder. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 224-229.
44. Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(1): 54-65.
45. Mansur RB, Fries GR, Subramaniapillai M, Frangou S, De Felice FG, Rasgon N *et al.* Expression of dopamine signaling genes in the post-mortem brain of individuals with mental illnesses is moderated by body mass index and mediated by insulin signaling genes. *J Psychiatr Res* 2018; 107: 128-135.
46. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases: Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Brambilla. *Pharm Res* 2017; 34(12): 2614-2627.
47. Marks DR, Tucker K, Cavallin MA, Mast TG, Fadool DA. Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *J Neurosci* 2009; 29(20): 6734-6751.
48. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17(230).
49. van Melle JP, Verbeek DE, van den Berg MP, Ormel J, van der Linde MR, de Jonge P. Beta-blockers and depression after myocardial infarction: a multicenter prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2209-2214.
50. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Hill Golden S. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383-2390.
51. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 2480-2486.
52. Pavlatou MG, Mastorakos G, Lekakis I, Liatis S, Vamvakou G, Zoumakis E *et al.* Chronic administration of an angiotensin II receptor antagonist resets the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and improves the affect of patients with diabetes mellitus type 2: preliminary results. *Stress* 2008; 11(1): 62-72.
53. Peters R, Yasar S, Anderson CS, Andrews S, Antikainen R, Arima H *et al.* Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology* 2020; 94(3): e267-e281.
54. Petrak F, Herpertz S, Stridde E, Pfützner A. Psychological insulin resistance in type 2 diabetes patients regarding oral antidiabetes treatment, subcutaneous insulin injections, or inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(8): 703-711.
55. Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Effects of metformin on learning and

- memory behaviors and brain mitochondrial functions in high fat diet induced insulin resistant rats. *Life Sci* 2012; 91(11-12): 409-414.
56. Pomytkin I, Costa-Nunes JP, Kasatkin V, Veniaminova E, Demchenko A, Lyundup A *et al.* Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2018; 24(9): 763-774.
 57. Ranchord AM, Spertus JA, Buchanan DM, Gosch KL, Chan PS. Initiation of beta-blocker therapy and depression after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2016; 174: 37-42.
 58. Rhea EM, Banks WA. Role of the Blood-Brain Barrier in Central Nervous System Insulin Resistance. *Front Neurosci* 2019; 13: 521.
 59. Ribe EM, Lovestone S. Insulin signalling in Alzheimer's disease and diabetes: From epidemiology to molecular links. *J Intern Med* 2016; 280(5): 430-442.
 60. Ringoir L, Pedersen SS, Widdershoven JWMG, Pouwer F, Keyzer JML, Romeijnders AC, Pop VJM. Beta-blockers and Depression in Elderly Hypertension Patients in Primary Care. *Fam Med* 2014; 46(6):447-453.
 61. Ruegsegger GN, Manjunatha S, Summer P, Gopala S, Zabeilski P, Dasari S *et al.* Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: a potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J* 2019; 33(3): 4458-4472 (a).
 62. Ruegsegger GN, Vanderboom PM, Dasari S, Klaus KA, Kabiraj P, McCarthy CB *et al.* Exercise and metformin counteract altered mitochondrial function in the insulin-resistant brain. *JCI Insight* 2019; 4(18): e130681 (b).
 63. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, Mfarrej B, El-Moalem H, Ingram MJ. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(5): 1113-1118.
 64. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, San Andrés-Rebollo FJ, Cárdenas-Valladolid J, Abánades-Herranz J, 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(9): e020768.
 65. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013; 35: 75-83.
 66. Sharma AN, Ligade SS, Sharma JN, Shukla P, Elased KM, Lucot JB. GLP-1 receptor agonist liraglutide reverses long-term atypical antipsychotic treatment associated behavioral depression and metabolic abnormalities in rats. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 519-527.
 67. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A *et al.* Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012; 13(6): 497-502.
 68. Sinha S, Goldstein M, Penrod J, Hochman T, Kamran M, Tenner C *et al.* Brief Report: Beta-Blocker Use Among Veterans With Systolic Heart Failure. *J Gen Intern Med* 2006; 21(12): 1306-1309.
 69. Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, Skoog I, Fratiglioni L, Wang HX. Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord* 2017; 221: 123-131.
 70. de Souza Gomes JA, de Souza GC, Berk M, Cavalcante LM, de Sousa GC, Budni J *et al.* Antimanic-like activity of candesartan in mice: Possible involvement of antioxidant, anti-inflammatory and neurotrophic mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(11): 2086-2097.
 71. Surwit RS, van Tilburg MA, Parekh PI, Lane JD, Feinglos MN. Treatment regimen determines the relationship between depression and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69(1): 78-80.
 72. Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimäki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 236-245.
 73. Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Kashiwada M, Takeuchi H *et al.* Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1 [published correction appears in *FEBS Open Bio.* 2018 Oct 22; 8(11): 1882-1883]. *FEBS Open Bio.* 2018; 8(7): 1104-1118.
 74. Verbeek DEP, van Riezen J, de Boer RA, van Melle J, de Jonge P. A Review on the Putative Association Between Beta-Blockers and Depression. *Heart Fail Clin* 2011; 7(1): 89-99.
 75. Vian J, Pereira C, Chavarria V, Köhler C, Stubbs B, Quevedo J *et al.* The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Medicine* 2017; 15: 144.
 76. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, Jo B, Espinoza SE. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2017; 31: 679-686.
 77. Wang F, Wang S, Zong QQ, Zhang Q, Ng CH, Ungvari GS *et al.* Prevalence of comorbid major depressive disorder in Type 2 diabetes: a meta-analysis of comparative and epidemiological studies. *Diabet Med.* 2019; 36(8): 961-969.
 78. Wiczorowska-Tobis K. Specyfika pacjenta starszego. W: *Fizjoterapia w geriatrici. Wiczorowska-Tobis K, Kostka T (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, 18-28.*
 79. Yarchoan M, Toledo JB, Lee EB, Arvanitakis Z, Kazi H, Han LY *et al.* Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Acta Neuropathol* 2014; 128(5): 679-689.
 80. Zemdegs J, Martin H, Pintana H, Bullich S, Manta S, Marqués MA *et al.* Metformin Promotes Anxiolytic and Antidepressant-Like Responses in Insulin-Resistant Mice by Decreasing Circulating Branched-Chain Amino Acids. *J Neurosci* 2019; 39(30): 5935-5948.
 81. Zheng T, Qin L, Chen B, Hu X, Zhang X, Liu Y *et al.* Plasma Dipeptidyl Peptidase-4 Activity, a Novel Biomarker or Even a Possible Therapeutic Target for Depression in Type 2 Diabetic Patients: Results from a Cross-Sectional Study in China. *Psychother Psychosom* 2017; 86(4): 254-256.
 82. Zuliani I, Urbinati C, Valenti D, Quattrini MC, Medici V, Cosentino L *et al.* The Anti-Diabetic Drug Metformin Rescues Aberrant Mitochondrial Activity and Restrains Oxidative Stress in a Female Mouse Model of Rett Syndrome. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1669.