

OBÉSITÉ, DIABÈTE DE TYPE 2, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DÉPRESSION :

UNE RELATION À DOUBLE SENS

SCHEEN AJ (1, 2)

RÉSUMÉ : Les troubles métaboliques, notamment l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique, sont souvent associés à un syndrome dépressif, voire à une dépression sévère. En fait, la relation est bidirectionnelle : les troubles métaboliques favorisent la dépression et la dépression accroît le risque de désordres métaboliques, ce qui peut conduire à un cercle vicieux. Les raisons de cette association, *a priori* étonnante, sont multiples : un terrain de prédisposition génétique, des anomalies biochimiques communes dont une inflammation de bas grade, un style de vie inadapté combinant mauvaise alimentation et sédentarité, une observance thérapeutique défailante. Les médicaments à visée métabolique peuvent influencer favorablement l'état dépressif, avec des données récentes prometteuses, mais encore préliminaires, avec les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1. Par ailleurs, les antidépresseurs peuvent influencer les troubles métaboliques, cependant de façon variable selon le type de médicaments : leurs effets respectifs seront analysés dans un prochain article.

MOTS-CLÉS : *Dépression - Diabète - Obésité - Prise de poids - Syndrome métabolique*

OBESITY, TYPE 2 DIABETES, METABOLIC SYNDROME AND DEPRESSION : A TWO-WAY RELATIONSHIP

SUMMARY : Metabolic disorders, especially obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome, are frequently associated with depressive symptomatology, including severe depression. In fact, there is a two-way relationship : metabolic disorders could promote depression and depression could favour metabolic disorders, which may lead to a vicious circle. The reasons for this astonishing relationship are diverse : a genetic predisposition, shared biochemical abnormalities including low-grade inflammation, bad habits that combine unhealthy food and excessive sedentary lifestyle, poor therapeutic compliance. Medications that target metabolic disorders may positively impact depression, with recent promising, yet preliminary, data with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Moreover, antidepressants may also influence metabolic disorders, depending on the type of medications : their respective metabolic effects will be analyzed in a next article.

KEYWORDS : *Antidepressant - Depression - Diabetes - Metabolic syndrome - Weight gain*

INTRODUCTION

Obésité, diabète de type 2 (DT2), syndrome métabolique (MetS) coexistent avec un état dépressif, voire une dépression sévère, dans une frange non négligeable de la population. Une vulnérabilité génétique et des mécanismes physiopathologiques communs, comme ceux conduisant à l'activation de processus immuno-métaboliques et hormonaux, pourraient expliquer la coexistence fréquente des désordres métaboliques et des troubles psychiatriques (1). Cette congruence mécanistique a été bien démontrée pour ce qui concerne la schizophrénie (2, 3), mais elle concerne également la dépression (4-6). Par ailleurs, un style de vie inadapté (alimentation désorganisée et sédentarité marquée) ainsi qu'une moins bonne observance thérapeutique parmi les patients avec troubles psychologiques ou maladies psychiatriques contribuent sans doute aussi à augmenter le risque de perturbations métaboliques. Enfin,

certaines psychotropes, dont des médicaments antidépresseurs, peuvent impacter négativement les troubles métaboliques, en favorisant une prise de poids, parfois associée à un MetS ou un DT2 *de novo* ou en aggravation (7).

Le but de cet article est d'analyser les relations entre les troubles métaboliques (obésité, DT2, MetS) et la dépression. Nous discuterons également brièvement les effets des traitements anti-obésité et antidiabétiques sur l'évolution du syndrome dépressif. En particulier, nous rapporterons des résultats prometteurs récemment rapportés avec les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1). Quant aux effets des antidépresseurs sur les désordres métaboliques, ils seront analysés dans un prochain article (7).

COEXISTENCE DES DÉSORDRES MÉTABOLIQUES ET DE LA DÉPRESSION

L'inflammation de bas grade constitue un lien entre obésité, T2D et MetS, comme discuté en détail par ailleurs (8, 9). Dans une revue systématique et méta-analyse de 30 études, 27 % (intervalle de confiance [IC] 95 % 21-34 %) des patients avec dépression avaient une concentration de C-réactive protéine (CRP) > 3 mg/l, avec un odds ratio de 1,46 (IC 95 % CI 1,22-1,75) par rapport à une population témoin sans

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.

(2) Unité de Pharmacologie clinique, CIRM, ULiège, Belgique.

dépression (10). L'inflammation de bas grade représente donc une anomalie commune aux désordres métaboliques et à la dépression (Figure 1).

OBÉSITÉ ET DÉPRESSION

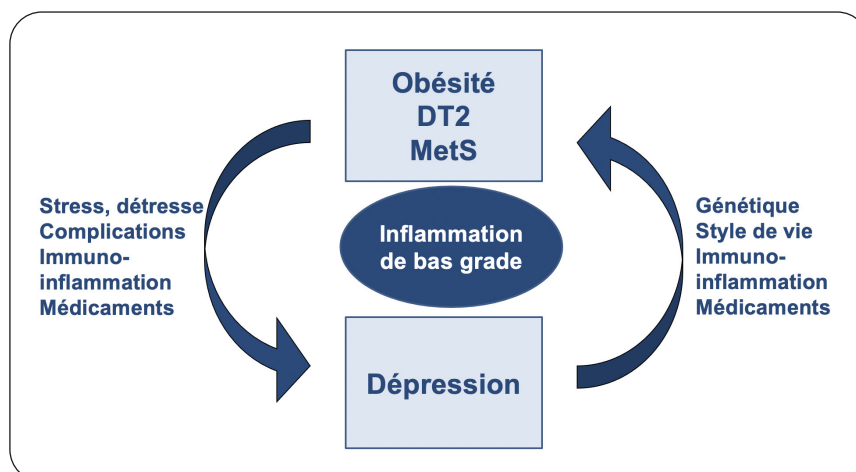
De nombreuses personnes obèses présentent des symptômes dépressifs (11, 12). L'intrication peut être bidirectionnelle. D'une part, l'obésité peut favoriser la dépression, même si l'évidence est finalement assez limitée (13). Les raisons sous-jacentes sont vraisemblablement complexes et combinent, sans doute, des mécanismes biochimiques (par exemple, contribution d'une inflammation de bas grade) et des causes sociétales (mauvaise image, stigmatisation et sentiment d'exclusion) (12). D'autre part, la dépression peut favoriser l'obésité. En effet, elle peut stimuler une prise alimentaire excessive, notamment des sucreries, mécanisme bien connu en tant que phénomène de «récompense» (14). Elle peut aussi réduire l'activité physique, voire conduire à une sédentarité majeure, notamment en cas de dépression sévère (15). Une méta-analyse combinant 16 études longitudinales a montré un plus grand risque de développer une obésité chez les patients avec dépression en comparaison à des sujets sans dépression, avec un risque particulièrement accru chez les jeunes femmes (odds ratio: 2,57, IC 95 % CI 2,27-2,91) (16). Il existe d'ailleurs souvent un cercle vicieux qui rend la prise en charge thérapeutique plus difficile (17-19).

DIABÈTE DE TYPE 2 ET DÉPRESSION

Un syndrome dépressif est assez souvent présent chez les patients avec un DT2 et la co-existence d'une dépression est associée à un moins bon pronostic de la maladie diabétique (20). Il semble exister une courbe en J en fonction de la durée d'évolution du DT2. Dans les premiers mois, la dépression est plus fréquente car les patients doivent faire face à la détresse liée au diagnostic et aux contraintes de la prise en charge tandis qu'après une longue évolution de la maladie, les patients sont davantage fragilisés sur le plan psychologique en raison de la survenue de complications qui altèrent leur qualité de la vie (20). Dans une étude originale suédoise testant des jumeaux, le risque de dépression chez les sujets avec un DT2 est particulièrement élevé, avec un odds ratio s'élevant à 3,48 (IC 95 % 3,25-3,72) par rapport aux personnes sans diabète, plaidant pour la contribution d'une prédisposition génétique en plus de facteurs environnementaux (1).

Dans une revue systématique publiée en 2012, la prévalence de la dépression est environ doublée chez les personnes avec un DT2 par rapport aux personnes sans diabète (19,1 % *versus* 10,7 %), alors qu'elle serait environ triplée chez les patients avec un diabète de type 1 (21). Dans une méta-analyse plus récente de 20 études, l'odds ratio de présenter une dépression chez les patients diabétiques par comparaison aux personnes non diabétiques s'élève à 1,33 (IC 95 % 1,18-1,51), sans différences significatives entre les différents types d'études (22). Enfin, d'après une autre méta-analyse reprenant

Figure 1. Relation à double sens entre troubles métaboliques et dépression



DT2: diabète de type 2. MetS: syndrome métabolique.

un total de 248 études, 28 % (IC 95 % 27-29) des patients avec un DT2 souffrent de troubles dépressifs à des degrés divers. La proportion est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (34 % *versus* 23 %) et chez les patients âgés de moins de 65 ans comparés aux sujets plus âgés (31 % *versus* 21 %) (23).

SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DÉPRESSION

Les personnes avec surpoids ou obésité et les patients avec DT2 présentent souvent un MetS (24). Il existe une co-existence accrue entre le MetS et la dépression. Différentes données animales et humaines suggèrent que l'inflammation dans le système immunitaire central et périphérique représente un lien entre le MetS et la dépression sévère (5, 25). Dans une méta-analyse de 49 études observationnelles, le risque de présenter un MetS était légèrement plus élevé chez les personnes déprimées comparées à celles sans dépression (26). Dans les études transversales, le risque de MetS chez les personnes déprimées est environ deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, mais ce risque diminue avec l'avancée en âge (26). Si l'on considère les différentes composantes du MetS, l'association de la dépression apparaît généralement plus forte avec l'obésité abdominale et la dyslipidémie qu'avec l'hypertension artérielle. Un style de vie malsain et une mauvaise adhésion aux recommandations médicales qui sont plus fréquemment observés dans la population psychiatrique contribuent certainement au risque accru de MetS. Ce dernier, avec les conséquences somatiques bien connues notamment en termes de complications cardiovasculaires, justifie une prévention, un monitoring régulier et, le cas échéant, un traitement approprié pour améliorer le pronostic des patients avec dépression et MetS (25).

MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET DÉPRESSION

L'obésité abdominale, le DT2 et le MetS sont tous des facteurs de risque indépendants pour les maladies cardiovasculaires. Comme ils sont plus fréquemment observés chez les patients avec dépression et comme leur ségrégation habituelle augmente considérablement le risque, il n'est pas étonnant que les patients dépressifs présentent un sur-risque de pathologies en relation avec l'athéromatose (27, 28).

La dépression est considérée comme un facteur de risque prévalent pour la survenue de la maladie coronarienne et pour un moins bon pronostic à terme chez les patients avec une coronaropathie avérée (29). Plusieurs mécanismes biologiques et comportementaux ont été

impliqués dans la relation entre dépression et maladie coronaire. Cependant, aucun d'entre eux ne semble jouer un rôle majeur dans l'augmentation globale du risque (29). Néanmoins, l'inflammation de bas grade représente un facteur de risque commun et est connue pour être intimement liée aux maladies cardiovasculaires (30) (Figure 1).

EFFETS DES MÉDICAMENTS À VISÉE MÉTABOLIQUE SUR L'ÉTAT DÉPRESSIF

MÉDICAMENTS ANTI-OBÉSITÉ

Des approches thérapeutiques ciblant l'obésité peuvent améliorer la qualité de vie et réduire les symptômes anxieux et dépressifs (31). Cependant, certains médicaments anti-obésité peuvent occasionner diverses manifestations indésirables neuropsychiatriques, selon le type de molécules utilisées (32). L'insomnie est fréquemment observée avec les médicaments ciblant les monoamines comme le bupropion. Par contre, ces médicaments peuvent avoir des effets positifs sur l'humeur et l'anxiété. La sédation et la fatigue sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les médicaments ciblant les récepteurs opioïdes de type μ comme la naltrexone. Rappelons que le rimonabant, un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB1, efficace sur les troubles métaboliques associés à l'obésité, a été retiré du marché en raison de symptômes d'anxiété et de dépression, pouvant conduire à des idées suicidaires (32, 33).

Les études analysant les effets des médicaments anti-obésité sur les symptômes dépressifs sont cependant rares. Une étude observationnelle récente de 52 semaines, menée en Australie, a montré que les médicaments anti-obésité peuvent s'avérer efficaces pour faire perdre du poids, corriger certaines mauvaises habitudes alimentaires et améliorer les désordres métaboliques associés chez les personnes avec maladies psychiatriques; elle attire cependant l'attention sur le fait que le topiramate, utilisé dans cette indication, pourrait impacter négativement la santé mentale des individus (34).

MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES

Plusieurs médicaments anti-hyperglycémiques ont démontré des propriétés antidépressives dans des essais cliniques. L'explication réside, sans doute, dans les mécanismes

physiopathologiques que partagent la dépression et le DT2 (35). Diverses données scientifiques ont insisté sur le rôle de déficits de facteurs neurotrophiques, sur une homéostasie perturbée entre le système nerveux central et les systèmes immuno-endocriniens, sur des troubles du métabolisme énergétique cérébral ou encore sur des dysfonctions de l'axe intestin-cerveau dans la pathogénie de la dépression, tous mécanismes sur lesquels un traitement efficace du DT2 pourrait s'avérer positif. Cependant, les résultats sont assez hétérogènes. Dans une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques, la pioglitazone - mais pas la metformine - a été associée à une amélioration des symptômes dépressifs, un effet qui ne s'expliquait guère par les effets sur la glycémie et sur l'insulinorésistance (36). Au contraire, dans une grande étude observationnelle sur la population danoise, l'utilisation prolongée de la metformine, seule ou en combinaison avec d'autres antidiabétiques, était associée à une diminution de l'incidence de la dépression, alors que d'autres agents anti-hyperglycémiant (les sulfamides, mais aussi la pioglitazone) ou encore l'insuline n'ont pas montré cet effet positif sur la dépression (37). Dans une étude de population et dans une étude cas-témoins chez des patients DT2, de faibles doses de metformine, de gliptine, d'ARGLP-1 et de gliflozine étaient associées à un risque plus faible de dépression par comparaison aux non-utilisateurs de ces médicaments; le risque était particulièrement diminué chez ceux traités par des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) (odds ratio = 0,55; IC 95 % 0,44-0,70) (38).

AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Le GLP-1 exerce divers effets pléiotropes, dont certains pourraient s'avérer bénéfiques dans le cadre des maladies psychiatriques (39), ce qui ouvre des perspectives pour le recours à des ARGLP-1 (40). Ainsi, les ARGLP-1 pourraient exercer des effets antidépresseurs en raison de leurs effets positifs sur la neuroprotection, l'inflammation, la réponse au stress, le métabolisme énergétique et les interrelations intestin-cerveau (41-43). Dans une méta-analyse des études n'ayant pas exclu les patients DT2 avec dépression, les ARGLP-1 ont montré des effets antidépresseurs significativement plus importants que les autres médicaments anti-hyperglycémiant pris comme contrôles (44). Cependant, dans une étude de cohorte utilisant le «UK Clinical Practice Research Datalink», les thérapies ciblant les incrétines (à la fois les inhibiteurs de la DPP-4 et les ARGLP-1) n'ont pas montré de réduction du

risque de dépression en comparaison aux sulfamides hypoglycémiant pris comme référence (45). Une étude observationnelle d'une cohorte nationale réalisée à Taiwan a montré qu'un traitement par ARGLP-1 entraîne une réduction plus marquée de l'anxiété que de la dépression (46). Il apparaît donc important de pouvoir disposer de nouvelles études analysant les effets potentiels des ARGLP-1 sur les symptômes dépressifs, chez les patients avec DT2 et dans la population obèse sans diabète. Un essai clinique contrôlé est actuellement en cours pour analyser les effets des ARGLP-1 sur la santé mentale et la sensation de bien-être en général (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05492305).

CONCLUSION

Divers désordres métaboliques, tels que l'obésité abdominale, le DT2 et le MetS, sont fréquemment associés à la dépression. Les raisons de cette association sont complexes, combinant une prédisposition génétique, des anomalies biochimiques communes comme une inflammation de bas grade, et des habitudes de style de vie dont une alimentation déséquilibrée et une sédentarité marquée. La relation est à double sens : les troubles métaboliques favorisent la dépression et *vice versa*. Des médicaments anti-obésité et antidiabétiques ont montré des effets favorables sur les symptômes dépressifs, même si les données sont encore parcellaires et parfois contradictoires. Un intérêt tout particulier s'est porté ces dernières années sur les ARGLP-1, bien connus pour leurs effets positifs sur le poids corporel et le contrôle glycémique, mais pouvant se révéler également intéressants dans le contexte de la dépression. Les effets des antidépresseurs sur les troubles métaboliques seront analysés dans un prochain article (7).

BIBLIOGRAPHIE

1. Leone M, Kuja-Halkola R, Leval A, et al. Genetic and environmental contribution to the co-occurrence of endocrine-metabolic disorders and depression: a nationwide Swedish study of siblings. *Am J Psychiatry* 2022;**179**:824-32.
2. Mizuki Y, Sakamoto S, Okahisa Y, et al. Mechanisms underlying the comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;**24**:367-82.
3. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV, et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry* 2015;**2**:452-64.
4. Nguyen MM, Perlman G, Kim N, et al. Depression in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of blood inflammatory markers. *Psychoneuroendocrinology* 2021;**134**:105448.

5. Chan KL, Cathomas F, Russo SJ. Central and peripheral inflammation link metabolic syndrome and major depressive disorder. *Physiology (Bethesda)* 2019;**34**:123-33.
6. Zhang M, Chen J, Yin Z, et al. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry* 2021;**11**:633.
7. Scheen AJ. Obésité, diabète de type 2, syndrome métabolique : quel est l'impact des antidépresseurs ? *Rev Med Liege* 2023;**78**:sous presse.
8. Esser N, Legrand-Poels S, Piëtte J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**105**:141-50.
9. Esser N, Paquot N. Inflammation, obésité et diabète de type 2. Rôle de l'inflammasome NLRP3 et du microbiote intestinal. *Rev Med Liege* 2022;**77**:310-5.
10. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019;**49**:1958-70.
11. Romain K, Webb T, Kumar M. Depression and obesity: can the cycle be broken? *BJ Psych Advances* 2018;**24**:132-4.
12. Fulton S, Decarie-Spain L, Fioramonti X, et al. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab* 2022;**33**:18-35.
13. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes (Lond)* 2008;**32**:881-91.
14. Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol* 2014;**5**:925.
15. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;**210**:139-50.
16. Blaine B. Does depression cause obesity? A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *J Health Psychol* 2008;**13**:1190-7.
17. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;**67**:220-9.
18. Blasco BV, Garcia-Jimenez J, Bodoano I, et al. Obesity and depression: its prevalence and influence as a prognostic factor: a systematic review. *Psychiatry Investig* 2020;**17**:715-24.
19. Milano W, Ambrosio P, Carizzone F, et al. Depression and obesity: analysis of common biomarkers. *Diseases* 2020;**8**:23.
20. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, et al. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018;**11**:333-43.
21. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;**142**(Suppl):S8-21.
22. Chireh B, Li M, D'Arcy C. Diabetes increases the risk of depression: a systematic review, meta-analysis and estimates of population attributable fractions based on prospective studies. *Prev Med Rep* 2019;**14**:100822.
23. Khaledi M, Haghghatdoost F, Feizi A, et al. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta Diabetol* 2019;**56**:631-50.
24. Rorive M, De Flines J, Paquot N, et al. Prise en charge d'une personne obèse avec syndrome métabolique. *Rev Med Liege* 2009;**64**:651-6.
25. Penninx B, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;**20**:63-73.
26. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, et al. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol* 2021;**7**:4.
27. Zhu M, Li Y, Luo B, et al. Comorbidity of type 2 diabetes mellitus and depression: clinical evidence and rationale for the exacerbation of cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:861110.
28. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;**35**:1365-72.
29. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:145-55.
30. Shao M, Lin X, Jiang D, et al. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. *Psychiatry Res* 2020;**285**:112802.
31. Hachula M, Kosowski M, Zielanska K, et al. The impact of various methods of obesity treatment on the quality of life and mental health-A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;**20**:2122.
32. Scheen AJ, De Flines J, Paquot N. Médicaments anti-obésité : des déceptions aux espoirs. *Rev Med Liege* 2023;**78**:147-52.
33. Nathan PJ, O'Neill BV, Napolitano A, et al. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS Neurosci Ther* 2011;**17**:490-505.
34. Tham M, Chong TWH, Jenkins ZM, et al. The use of anti-obesity medications in people with mental illness as an adjunct to lifestyle interventions - Effectiveness, tolerability and impact on eating behaviours: A 52-week observational study. *Obes Res Clin Pract* 2021;**15**:49-57.
35. Woo YS, Lim HK, Wang SM, et al. Clinical evidence of antidepressant effects of insulin and anti-hyperglycemic agents and implications for the pathophysiology of depression-A literature review. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:6969.
36. Moulton CD, Hopkins CWP, Ismail K, et al. Repositioning of diabetes treatments for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2018;**94**:91-103.
37. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrom CT, et al. Antidiabetes agents and incident depression: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2020;**43**:3050-60.
38. Wium-Andersen IK, Osler M, Jorgensen MB, et al. Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression - A population-based cohort and nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology* 2022;**140**:105715.
39. Acar AS, Erbas O. Glucagon-like peptide-1 and psychiatric disorder. *J Exp Basic Med Sci* 2021;**2**:106-15.
40. Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, et al. Cognitive dysfunction and metabolic comorbidities in mood disorders: A repurposing opportunity for glucagon-like peptide 1 receptor agonists? *Neuropharmacology* 2018;**136**:335-42.
41. Detka J, Glombik K. Insights into a possible role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of depression. *Pharmacol Rep* 2021;**73**:1020-32.
42. Kim YK, Kim OY, Song J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function. *Front Pharmacol* 2020;**11**:1270.
43. Camkurt MA, Lavagnino L, Zhang XY, et al. Liraglutide for psychiatric disorders: clinical evidence and challenges. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2018;**36**:fjhm01.
44. Pozzi M, Mazhar F, Peeters G, et al. A systematic review of the antidepressant effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) functional agonists: Further link between metabolism and psychopathology. *J Affect Disord* 2019;**257**:S0165-327(19)30593-2.
45. Gamble JM, Chibrikov E, Midodzi WK, et al. 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**:e023830.
46. Tsai WH, Sung FC, Chiu LT, et al. Decreased risk of anxiety in diabetic patients receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a nationwide, population-based cohort study. *Front Pharmacol* 2022;**13**:765446.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be