

GLP-1aren analogoen erabilerari lotutako eragina pazienteen osasun mentalean

The impact of GLP-1 analogue use on patients' mental health

Uxue Cazalis¹, Guadalupe Rivero^{1,2,3}

¹Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea

²CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red-Salud Mental)

³Biobizkaia Osasun Ikerketa Institutua

guadalupe.rivero@ehu.eus

Laburpena

Obesitatea mundu-mailako epidemia bilakatu da azken urteotan, horrek dakarren hilkortasunaren eta erikortasunaren igoera nabarmenarekin. Obesitateak eta depresioak bi noranzkoko harremana daukatela aurkitu da. GLP-1aren analogoek, besteak beste, pisuarekin lotuta erakutsi dituzten onuren bidez, nahaste depresiboetan onuragarriak izateko potentziala daukate. Hala ere, 2023an Islandiako Medikamentuen Agentziak suizidioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak jakinarazi zituen GLP-1aren analogoen erabiltzaileetan. Berrikuspen bibliografiko honen helburua da GLP-1aren analogoek pazienteen osasun mentalean izan ditzaketen eraginak aztertzea.

Azken bost urteetan argitaratutako saiakuntza kliniko ausazkotuak, behaketazko kohorteak eta kasu-kontrol ikerketak aztertu dira. Depresioarekin edo suizidioarekin erlazionatutako sintoma edota eragin kaltegarriak hartu dira aldagai nagusitzat.

Lau ikerketak erakutsi dute depresio-arriskuaren beherakada GLP-1aren analogoen erabiltzaileen artean. Horietako bitan eragin babeslea oso arina edo klinikoki ez-esanguratsua da. Aitzitik, GLP-1aren analogoen erabilera antidepresiboak erostearekin erlazionatu da, baina badago beste ikerketa bat, non ez den erlazio esanguratsurik aurkitu. Beste lau ikerketatan erlazionatu dira ideia gintza suizida edo suizidio-arriskuaren murrizketarekin, horietako bitan aurrekari psikiatrikoak zituzten pazienteetan zehazki. Gainera, baten autolesio-arriskuaren murrizketa ikusi da. Eraitza esanguratsurik ez duten kasuak, adierazle positibo bezala interpreta daitezke, ez baitute frogatu ez onurarik ez kalterik. Epe luzeko eraginak aztertzean, ikerketa batean, tratamenduarekin hasi eta bost urtera depresioaren, antsietatearen eta jokabide suizidaren arriskua modu progresiboan areagotzen dela ikusi da. Bestetik, epe luzera, ez da abstinentsia edo errebotetzko efektu psikiatrikorik ikusi.

Oro har, depresioaren, ideia gintza suizidaren eta suizidioaren arriskuaren murrizketa ikusi da. Hala ere, gertaera larrien inguruan ari garenez, garrantzitsua da osasun-profesionalek pazienteen egoerak indibidualizatzea, baita aldarte-aldaketen edo suizidioarekin erlazionatutako jarreraren agerpenak monitorizatzen jarraitzea.

Gako-hitzak: GLP-1aren analogoak, obesitatea, 2 motako diabetes mellitusa (DM2), depresioa, suizidioa, ideia gintza suizida.

Abstract

Obesity has become a global epidemic in recent years. Obesity and depression have a two-way relationship. GLP-1 analogues may have a potential benefit in depressive disorders through, among others, the benefits on weight management. However, in 2023 adverse effects associated with suicide on GLP-1 analog users were reported. The purpose of this review was to study the potential effects of GLP-1 analogues on patients' mental health. Randomized clinical trials and/or observational cohorts and case control studies published in the past five years were evaluated. Symptoms and adverse events related to depression or suicide were taken as main variables.

Four studies showed a decrease in depression risk among GLP-1 analog users, the effect being clinically insignificant in two of them. Antidepressant consumption was found to increase in one study but other found no relationship. Four other studies reported a reduction in suicide variables, including two that assessed patients with psychiatric history. Studies with no significant results may be interpreted as positive indicators, as they proved neither benefit nor harm. Looking at long-term effects, a study found that the risk of depression, anxiety and suicidal behavior increased progressively after five years of treatment. But, no abstinence or rebound psychiatric effects were observed.

Studies show a tendency for a reduction in the risk of depression and suicide variables. However, health professionals should individualize patient's treatment and monitor mood changes or attitudes related to suicide.

Keywords: GLP-1 analogs, obesity, type 2 diabetes, depression, suicide, suicidal ideation.

Bidalia: 25/07/02

Onartua: 25/10/23

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.2.2025.6025>

1. Sarrera

1.1. Obesitatea

Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) arabera, obesitatea gaixotasun kroniko konplexua da, eta haren bereizgarri nagusia gehiegizko gantz-pilaketa da. Gainpisua eta obesitatea gorputz-masaren indizea (GMI) kontuan hartuta defini daitezke adin-talde baterako (1). Helduengan GMI ≥ 25 kg/m² izanez gero, gainpisu bezala definitzen da, aldiz, GMIa 30 kg/m²-tik gorakoa bada, obesitate bezala sailkatzen da. Definizio hau eta, batez ere, obesitateari erreferentzia egiteko "gaixotasun" hitza erabiltzea, egun, osasun-zientzietan dagoen eztabaida bizia da. Hizkuntzaren eta beste alderdi batzuen beharrezko bilakaeraz jabetuta ere, lan honen helburuak populazio-talde jakin batzuetan tratamendu farmakologikoa berrikustea dakarrenez, obesitatearen definiziorako OMEren jarraibideei jarraitu diegu.

Obesitatea mundu-mailako osasun publikoko arazo garrantzitsua bilakatu da azken urteotan. Egungo egoera teknologiko aurreratuak zein baldintza sozioekonomikoek bultzatutako bizimoduaren ondorioz prebalentziak nabarmen egin du gora, bai haurren bai helduen artean. Izan ere, garatutako herrialdeetan kutsakorra ez den gaixotasun kroniko metaboliko eta nutrizional ohikoenetarikoa da (1). Espainiako Osasun Ministerioaren datuen arabera (2), 2020an 18 urtetik gorako populazioaren % 16k obesitatea pairatzen zuen (gizonezkoen %16,5ek eta emakumezkoen %15,5ek). Obesitateak beste komorbiditate batzuk pairatzeko arriskua bai eta hilkortasuna areagotzen ditu. Azken horri dagokionez, Europar Batasunean, badirudi obesitatea daukaten pertsonen bizi-itxaropena 5 urte motzagoa dela GMI < 25 kg/m² daukateneekin alderatuta (3). Hala ere, neurketak egiteko zailtasun eta mugen ondorioz, obesitateari lotutako heriotzak azpiestimatu egin daitezkeela uste da. Obesitate abdomi-

nala, beste hainbat osasun-arazoren eragiletzat hartzen da (1), hala nola gaixotasun kardiobaskularrak, asaldura metabolikoak (batez ere prediabetesa eta 2 motako diabetes mellitusa (DM2)), arnas aparatuko gaixotasun kronikoak, giltzurrun-gaixotasun kronikoa, digestio-aparatuko erasana, artrosia, zenbait minbizi mota (bularrekota edo kolon-ondestekoa, adibidez) eta osasun mentaleko arazoak.

1.2. Obesitatea eta depresioa

Obesitateak edo gainpisuak eta depresioak batera agertzeko joera erakutsi dute, eta bi noranzkoko harremana daukatela aurkitu da: GMI altua izateak depresioa pairatzeko arriskua areagotzen du, eta alderantziz (4). Haien fisiopatologian, bizi-ohiturek, mekanismo sozial eta biologiko komunek parte hartzen dute. Zenbait faktore biologiko identifikatu dira, hala nola genetikoak, neuroendokrinoak, immunologikoak eta hanturazkoak, baita hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatza eta garuneko zenbait alde ere inplikatu dira (4). Bestalde, pertsona gizenek sistematikoki jasaten dituzten diskriminazioak eta gutxiespen sozialak ere inpaktu nabaria izan dezakete haien egoera psikologikoan eta bizi-kalitatean.

1.3. GLP-1aren analogoak eta obesitatea

GLP-1a ("glucagon-like peptide-1") inkretina endogeno bat da, jan ostean heste meheko L zeluletan sintetizatzen den hormona anorexigeniko fisiologikoa. Oso erdibizitza motza dauka, 2 minutukoa gutxi gorabehera, dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) entzimak azkar degradatzen baitu zirkulazio-sisteman. GLP-1ak, besteak beste, garunean, bihotzean, sistema baskularrean, immunitate-sisteman eta giltzurrunetan eragiten du, ondorioz, garrantzi handia dauka metabolismoaren homeostasian (4). GLP-1aren analogoek molekula endogenoaren ekintza imitatuko lukete. Talde farmakologiko honen barruan farmako ugari daude, ekintza-mekanismo oso antzekoarekin baina erdibizitza eta egitura kimiko ezberdinekin.

Gaur egun Espainian merkaturatuta dauden GLP-1aren analogoak hiru dira: liraglutida, dulaglutida eta semaglutida. Liraglutida eta semaglutida DM2aren eta obesitatearen maneirako daude indikatuta, izen komertzial desberdinekin eta dosifikazio desberdinetara; dulaglutida, aldiz, soilik diabetesaren tratamendurako dago indikatuta. Nahiz eta DMrik ez daukaten pazienteentzat finantzatuta ez egon, GLP-1aren analogoen erabilera nabarmen igo da azken urteotan, bai komunitate zientifikoan bai gizarte-mailan irabazi duten ospea dela eta. Hauetaz gain, badaude ekintza-mekanismo anizkoitza aurkeztzen duten molekulak, GLP-1ez gain, beste hormona erregulatzaileen analogoak baitira. Horien artean, Espainian eskuragarri dagoen tirzepatida nabarmendu daiteke.

Obesitatearen maneirako indikatuta dauden liraglutida (Saxenda) eta semaglutidaren (Wegovy) eraginkortasuna saiakuntza kliniko ausazkotuetan (SKA) aztertu ziren. Plazeboarekin alderatuta, liraglutida edota semaglutidarekin paziente gehiagok lortu zuten pisuaren $\geq 5\%$ zein $\geq 10\%$ galtzea. Hala ere, kontuan hartu behar da terapia farmakologikoa bukatutakoan pisua berreskuratzeko arriskua dagoela (5). Gainera, obesitatearekin erlazionatutako beste egoera batzuk ere hobetzen dituztela behatu da (5, 6): DMA, gibel koipetsua, dislipemia, hipertentsio arteriala, ateriosklerosiagatiko odol-hodietako gaixotasuna, bihotz-gutxiegitasuna eta giltzurrun-gaixotasun kronikoa. Pisu-galerarekin lotuta, hobekuntzak ikusi dira loaldiko apnea buxatzailean, artrosian, obulutegi polikistikoen sindromean eta errefluxu gastroesofagikoagatiko gaixotasunean. Azkenik, onurak iradoki dira nahasmendu neurokognitiboetan ere (6).

Orain arte, farmako hauek erakutsi dituzten eragin kaltegarri garrantzitsuenak urdaileko hustuketa moteltzeari lotutakoak izan dira, batez ere, goragaleak. Halaber, pankreatitis akutuarekin, tiroideko gaixotasunekin (neoplasia gaiztoak batez ere) eta arteritikoa ez den aurrealdeko neuropatia optiko iskemikoarekin (NAION: 'nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy') ere erlazionatuta egon daitezkeela uste da, baina ez da erlazio kausal zuzenik frogatu oraingoz (7).

2023ko uztailan, Islandiako Medikamentuen Agentziak suizidioarekin lotutako ideia gintza eta portaera- kasuak jakinarazi zituen semaglutida edo liraglutida erabiltzen ari ziren pazienteetan. Kasu horien harira, Europako Medikamentuen Agentziak (EMA; 8), Elikagai eta Sendagaien Administrazioak (FDA; 9) eta Medikamentuen eta Osasun-arretarako Produktuen Agentzia Erregulatzailer Britainiarrak (10) suizidioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak aztertzeke ikerketak jarri zituzten abian. Oraingoz, ez da erlazio kausalik aurkitu (7). Hala ere, GLP-1aren analogoen erabileraren hazkuntza dela eta, depresio edo suizidioarekin erlazionatutako eragin kaltegarrien inguruan ikertzen jarraitzea premiazkoa da.

2. Helburuak

Lan honetan, GLP-1aren analogoek erabiltzaileen osasun mentalean izan ditzaketen ondorioak aztertu dira. Alde batetik, hesi hematoentzefalikoa zeharkatzeko eta nerbio-sistema zentrolean eragin zuzena izateko gaitasuna daukatenez, garrantzitsua delako ikuspuntu psikiatriko batetik GLP-1aren analogoek izan ditzaketen eraginak aztertzea; bereziki, aurretik komertzializatutako obesitatearen aurkako beste hainbat botikak (OAB) erakutsi zituzten eragin kaltegarriak ikusita (5). Bestalde, obesitatearen edo gainpisuaren eta depresioaren artean dagoen harremana kontuan hartuta, bi horiek pairatzen dituzten pazienteetan farmako hauen eraginkortasuna aztertzeak tresna terapeutiko erabilgarri bat aurkitzea ekar dezakeelako. Azkenik, gaur egun bai obesitatearen tratamenduari bai osasun mentalari gizarte-mailan ematen zaion garrantzia dela eta, bi gaien arteko elkarrekintza interes publikoko gaia eta gaurkoa kontsideratu baitaiteke. Obesitatean bakarrik zentratzen den ikerketa kopuru txikia dela eta, lan honen helburu nagusia obesitatearen populaziora mugatzea zaila litzateke. Hortaz, farmako hauek osasun mentalean izan ditzaketen ondorioak aztertze aldera, helburua GLP-1aren analogoen erabiltzaileak barne hartzeko zabaldu da.

Honako hauek dira helburu espezifikoak:

- GLP-1aren analogoen eragin psikiatrikoak berrikustea obesitatea edota DM2a daukaten pazienteetan.
- Emaizak ikerketa-diseinuaren arabera aztertzea: analitikoak (meta-analisiak edo post hoc analisiak) edo behaketazkoak (kohorte edo kasu-kontrol ikerketak).

3. Materiala eta metodoak

Lan honen helburuak betetzeko, PubMed datu-base elektronikoan aurki daitezkeen jatorrizko lanen berrikuspen bibliografikoa egin zen. Horretarako, gako-hitzak erabiliz bilaketa aurreratuak egin ziren. 'AND' tresna erabilia, osagai aktiboen edo talde farmakologikoen eta osasun mentalekin erlazionatutako asalduren arteko konbinazio posible guztiak aztertu ziren:

- Lehen hitza, osagai aktiboa edo talde farmakologikoa: "semaglutide", "liraglutide", "dulaglutide", "GLP-1 receptor agonists", "GLP-1 analogs".
- Bigarren hitza, osasun mentaleko eragin kaltegarria: "depression", "depressed", "depressive", "suicide", "suicidality", "suicidal", "neuropsychiatric effects", "neuropsychiatric safety", "psychiatric", "mental health", "mood".

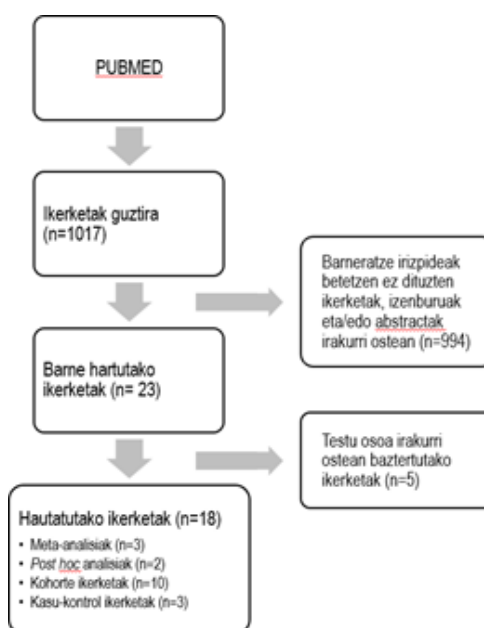
Aintzat hartu diren lanen barneratze-irizpideak izan ziren:

- Ingelesez idatzita egotea.
- 2020. urtetik aurrera argitaratuta egotea.
- Meta-analisiak, saiakuntza klinikoen post hoc analisiak, aurrera edo atzera begirako kohorte-ikerketak eta kasu-kontrol ikerketak izatea. Hau da, kasu-serieak eta kasu kliniko isolatuak baztertu dira.

- GLP-1aren analogoak erabiltzea, indikatuta dauden obesitatearen edo DM2aren maneiarako zein bestelako helbururekin.
- Suizidioarekin edo depresioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak zein bestelako eragin kaltegarri psikiatrikoak aztertzea.
- Euskal Herriko Unibertsitateko (EHUko) erabiltzailearen bitartez eskuragarri egotea.

Bilaketa egin ostean, zenbait artikulua baztertu dira barneratze-irizpideak ez betetzeagatik, gaiarekin guztiz lotuta ez egoteagatik edo interesekoak ziren aldagaiak zehazki ez aztertzeagatik. Horretaz gain, eskuzko bilaketak ere egin dira aukeratutako artikuluen erreferentzia bibliografikoetan. Eskuzko bilaketetan, interesekoak ziren artikuluetarako 2015. urtetik aurrera argitaratuta egotea onartu da. Aztertutako 18 ikerketa-lanak I-II ebidentzia-mailakoak eta A-B gomendio-mailakoak izan ziren.

1. irudia. Fluxu-diagrama. Berrikusketa bibliografikoa egiteko erabilitako ikerketa-lanen aukeraketa-prozesua.



4. Emaizak

Berrikuspena GLP-1aren analogoen hiru indikazio motatan banatu da: obesitatea, DM2a eta edozein indikazio. Izan ere, ez da lortu lan honen helburu nagusia obesitatedun populaziora mugatzea. Obesitatean bakarrik zentratzen diren ikerketa gutxi aurkitu ziren bitartean (guztira 5), diabetesa zuten pazienteetan arreta jartzen zuten ikerketa gehiago aurkitu ziren (guztira 8). Lan batzuek ez zuten indikazio-baldintza zehatzik ezartzen, beraz horiek ere barne hartu ziren (guztira 5).

4.1 Ikerketa esperimentalen meta-analisiak eta post hoc analisiak

Aztertu diren ikerketa esperimentalen eta bildutako emaitzen inguruko datu zehatzetarako, ikusi 1. taula.

4.4.1 Obesitatea daukaten pazienteak

2024an, Wadden eta kolaboratzaileen eskutik (11), IIIa faseko STEP 1, 2, 3 eta IIIb faseko 5 SKAen meta-analisisa argitaratu zen. STEP saiakuntzen post hoc analisiak barne-hartu ziren, non, semaglutida edo plazeboa hartzen zuten aurrekari psikopatologiko gabeko pazienteetan honako aldagaiak aztertu ziren: depresio-sintomak, ideagintza edo jokabide suizidarekin (IJS) erlazionatutako gertaerak eta bestelako eragin kaltegarri neuropsikiatrikoak. Kontuan hartu behar da lan honetan, IJSen gertaera gutxi erregistratu zirenez, ez zela horien inguruko analisi estatistikorik egin, bakarrik puntuazioen

arteko konparazio deskriptiboa egin zela. STEP saiakuntzak ausazkotuak zirenez, barne hartzen zuten lagina handia zenez ($n = 3.681$) eta tratamendua bertan behera uzteko alborapen-arriskua baxua zenez, datuen fidagarritasuna nahiko sendoa da. 'Patient Health Questionnaire-9' (PHQ-9) eta 'Columbia-Suicide Severity Rating Scale' (C-SSRS) eskalen bitartez ez zen sintoma depresiboak edo IJSak garatzeko arriskuaren areagotzerik ikusi semaglutidarekin tratatutako pazienteetan plazeboa hartu zuten pazienteekin alderatuta. STEP 1, 2 eta 3 saiakuntzetan semaglutidarekin arrisku gutxiago zegoen PHQ-9 eskalan larritasun kategoriaz igotzeko eta neurrizko edo sintoma larrien kategorian sartzeko. Eskalaren hasierako eta bukaerako guztizko puntuazioak ere alderatu ziren, antzeko emaitzekin semaglutidaren alde. Hala ere, emaitza hauek ez ziren klinikoki esanguratsutzat hartu. Eragin kaltegarri neuropsikiatrikoei dagokienez, eragin psikiatrikoen intzidentziak orekatuta egon ziren bi taldeetan.

O'Neil-ek 2017an (12), II faseko SKA bateko eta SCALE programako IIIa faseko lau SKAetako datuak bateratu zituen aztertzeko. Datu horietan, liraglutidaren eragina aztertu zuten plazeboarekiko. Hainbat eragin kaltegarri neuropsikiatrikoren (esate baterako depresioaren, antsietatearen eta loezinaren) eta IJSen jakinarazpenen intzidentziak modu deskriptiboan alderatu ziren. Orokorrean intzidentzia baxuak izan ziren, loezina talde esperimentalean plazebo-taldean baino altuagoa izan zela aipatzerik badago ere. SCALE saiakuntzetan ere PHQ-9 eta C-SSRS eskalak erabili ziren. PHQ-9 eskalaren bidez, bi taldeetan sintoma depresiboen hobekuntza ikusi zen tratamenduan zehar, talde esperimentalean pixka bat nabariagoa izan zen arren. C-SSRS eskalaren bitartez IJSen jakinarazpenak bildu ziren, baina ez zen alderik aurkitu bi taldeen arteko konparazioan. Hala ere, IJSen jakinarazpenen murrizketak ikusi ziren talde bakoitzaren barruan tratamenduan zehar. Azkenik, SCALE saiakuntzetan tratamendua bukatu osteko 12 asteetan ere eragin kaltegarri neuropsikiatrikoak behatu ziren, baina denbora horretan egindako PHQ-9 edo C-SSRS erregistroak ez ziren erretiratze- edo errebote-efektu baten adierazle izan. Aipatu beharrekoa da analisi deskriptiboa den heinean, esanguratasun-neurriak ez daudela eskuragarri.

Azkenik, 154 SKA barne hartzen dituen berrikuspen sistematiko eta meta-analisi bat argitaratu zen 2025eko urtarrilean (13). Liu eta bere kideen helburua OABak plazeboarekin alderatzea izan zen, parte-hartzaileen pisuan, parametro kardiometabolikoetan eta osasun mentalean dauzkaten eraginak neurtzeko eta, bide batez, eragin kaltegarriak aztertzeko. Obesitateak bizi-kalitatean daukan inpaktua neurtzeko 'Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQL-Lite)' galdetegia erabili zuten. Horretaz gain, depresioaren, antsietatearen, loezinaren eta suizidioaren arrisku erlatiboak kalkulatu zituzten. GLP-1aren analogoei dagokienez, semaglutidarekin eta liraglutidarekin bizi-kalitatearen hobekuntza nabaria ikusi zen, baina liraglutida loezin-arazoak izateko arrisku handiagoarekin lotu zen. Gainerako OABei dagokienez, guztiek eragin zuten hobekuntza obesitatearekin erlazionatutako bizi-kalitatean. Aitzitik, farmako bat ere ez zen erlazionatu suizidio-gertaerekin. Hala ere, lan honetan ere heterogeneotasun nabaria zegoen, alde batetik aztertutako farmakoek pisuan eta parametro kardiometabolikoetan eragin ezberdinak zituztelako, eta bestetik helduak zein nerabeak barne hartu zirelako. Azken hori abantaila bezala ere ikus daiteke, askotariko farmako eta populazioak barne hartu zirenez, emaitzak populazio orokorrera luzatzea errazagoa baita.

4.1.2 Edozein indikaziotarako erabiltzerakoan

Silverii-k eta bere kideek (14) 2011 eta 2021 bitartean argitaratutako 31 SKA itsuen post hoc datuetan oinarritutako meta-analisisa burutu zuten. EMAk onartutako GLP-1 hartzaileen agonistak (GLP-1HA), GLP-1aren analogoak barne, alderatu ziren plazeboarekin edo kontrol aktiboarekin. Meta-analisiak ez zuen aurkitu eragin kaltegarri psikiatriko edota portaera suizida izateko arriskuaren igoera esanguratsurik. Kontuan hartu behar da SKA bakarrak aztertu zituela aurrekari psikopatologikodun parte-hartzaileak.

1. taula. Ikerketa esperimentalen deskribapena, metodologia eta emaitzak.

Autorea Urtea Ikerketa	Ikerketa mota	Barne hartzen di- tuen saiakuntza klinikoak	Talde experi- mentala (n)	Kontrol-taldea (n)	Aldagaiak	Emaitzak	
OBESITATEDUN PAZIEN- TEAK							
Wadden <i>et al.</i> , 2024 (11)	Meta- analisia	- STEP 1, 2, 3 (n = 3.377) - STEP 5 (n = 304)	Semaglutida - STEP 1, 2, 3 (2.116) - STEP 5 (152)	Plazeboa - STEP 1, 2, 3 (1.261) - STEP 5 (152)	PHQ-9 eskala (depresioa), 0 vs 68. asteak: a) Larritasun kategorian igoera b) >15 pt. (sintoma moderatu-larriak) edo- zein unetan	<u>STEP 1, 2, 3</u> a) OR (% 95 KT): 0,63 (0,5- 0,79); p < 0,001 b) OR (%95 KT): 0,54 (0,37-0,80); p = 0,002	<u>STEP 5</u> a) OR (% 95 KT): 0,74 (0,34- 1,60); p = 0,44 b) OR (% 95 KT): 0,76 (0,1- 5,8); p = 0,79
					C-SSRS eskala (IJS), jakinarazpenak: a) egoera basalean b) tratamenduaren bukaeran	a) 1 vs 2 (% 0,0 vs % 0,2) b) 8 vs 7 (% 0,4 vs % 0,6)	a) 0 vs 0 b) 1 vs 2 (% 0,7 vs % 1,4)
					EKNP , saiakuntzaren hasieratik eta 7 aste gehiagotan zehar, intzidentzia (100 perts./urte)	9,5 vs 10,1	10,6 vs 10,3
O’Neil <i>et al.</i> , 2017 (12)	Datu bateratuen <i>post hoc</i> analisia	- 2. faseko saiakun- tza (dosia zehaz- teko) - SCALE programako 3.a faseko lau saia- kuntzak	Liraglutida (3.384)	Plazeboa (1.941)	EKNP jakinarazpenak , intzidentzia (100 perts./urte)	11 vs 10,8 Depresioa: 2,1 vs 2,1 Antsietatea: 1,9 vs 1,7 Loezina: 2,8 vs 2	
					EK IJS jakinarazpenak , intzidentzia (100 perts./urte)	0,2 vs <0,1	

					PHQ-9 eskala, SCALE saiakuntzetan hasieratik bukaera arte bi taldeentzat behatutako puntuazioaren aldaketen arteko ezberdintasunaren estimazioa	−0,02 (% 95 KT: −0,17-0,12)
					C-SSRS eskala, IJS (%), SCALE saiakuntzetan	- Abiapuntuan: 110 vs 67 (% 3,3 vs % 3,6) - Tratamenduan zehar: 34 vs 19 (% 1 vs % 1)
Liu <i>et al.</i> , 2025 (13)	Meta- analisisa eta berrikuspen sistematikoa	154 SKA	OAB (112.515) Semaglutida (Sema, 26.859)	Plazeboa	IWQOL-Lite galdetegia	- Tirze WMD (% 95 KT): 10,06 (4,56-15,56); p < 0,0001 - Sema WMD (% 95 KT): 7,96 (2,96-12,5); p = 0,0018 - Lira WMD (% 95 KT): 3,03 (2,12-3,94); p < 0,0001
			Liraglutida (Lira, 28.367) Tirzepatida (Tirze, 6.505)		Depresioa	RR 0,86tik 1,23ra bitartekoa da; e.e. hiru farmakoentzat.
					Antsietatea	RR 0,5etik 1,5era bitartekoa da; e.e. hiru farmakoentzat.
					Loezina	Lira RR (% 95 KT): 1,50 (1,09--2,07); p = 0,013
					Suizidioa	Lira RR (% 95 KT): 4,72 (0,54-41,28); p = 0,16. Tirze RR (% 95 KT): 3,04 (0,12-74,35), p = 0,50
EDOZEIN INDIKAZIOTA-RAKO						
Silverii <i>et al.</i> , 2023 (14)	Post hoc meta- analisisa	31 SKA: - 22 DM2 pazienteetan - 9 Obesitatedun pazienteetan	GLP-1HA (44.415)	Plazeboa edo kontrol aktiboa (40.144)	EK arrisku psikiatrikoa	OR (% 95 KT): 0,97 (0,83-1,15); p = 0,76
					Portaera suizidaren arriskua	OR (% 95 KT): 0,86 (0,47-1,56); p = 0,61

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; e.e.: ez esanguratsua ($p > 0,05$ edo edo KTak esangura gabeko balioa barne hartzen du); EK: eragin kaltegarria; EKNP: EK neuropsikiatrikoa; GLP-1HA: GLP-1 hartzailearen agonistak; HR: hazard ratioa; IJS: ideia gintza eta jokabide suizida; IWQOL-Lite: Impact of Weight on Quality of Life-Lite; KT: konfiantza-tartea; OAB: obesitatearen aurkako botika; OR: Odds ratioa; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; ROR: jakinarazpenen OR; RR: arrisku erlatiboa; SKA: saiakuntza kliniko ausazkotua; WMD: Weighted mean difference. Analisia deskriptiboa izan zenean, ez da KT edo p baliorik aurkeztu.

4.2 Behaketa-ikerketak

Aztertu diren behaketa-ikerketen eta bildutako emaitzen inguruko datu zehatzetarako, ikusi 2. taula.

4.2.1 Obesitatea daukaten pazienteak

Frantzia suizidioa edo suizidio-saiakerak izateko arriskua aztertu zituzten Bezin eta bere kideek (15), GLP-1HA erabiltzen zuten pazienteen artean, farmakoa preskribatu eta hurrengo 180 egunetan. Barne hartutako laginaren gehiengoak (> % 98) diabetesaren diagnostikoa bazuen ere, laginaren erdiak baino gehiagok (% 51,3k) obesitatea zuen, farmako hauek obesitate-dun populazio zehatzean duten eragina ikertzea ahalbidetu zuena. Horrez gain, laginaren % 67,7k aurrekari psikiatrikoak zituen. Pazienteak beren kontrol propioak izan ziren 60 eguneko garbitze-aldiaren ostean. Lagin osoa aztertzean, GLP-1HA erabili zuten pazienteen artean suizidioaren edo suizidio-saiakeren arriskuaren murrizketa ikusi zen. Baina, obesitatearen azpitaldea aztertzean, murrizketa ez zen hain argia izan, batez ere aurrekari psikiatrikorik ez zuten pazienteetan. Hala ere, kontuan hartu behar da soilik suizidioarekin erlazioa-tutako kasu larrienak aztertu zirela, heriotza edo ospitaleratzea dakartenak, eta gertaera arinak edo epe luzera gertatutakoak ez zirela aintzat hartu.

Ameriketako Estatu Batuetan (AEB), obesitatea zeukaten pazienteen inguruan Kornelius-en ikerketa dago eskuragarri (16). 2015etik 2023ra arteko datuak bildu ziren TriNetX datu-basean, eta liraglutida edo semaglutida hartzen zituzten pazienteak GLP-1aren analogoak hartzen ez zituzten pazienteekin konparatu ziren. Tratamenduaren lehen bost urteetan eragin kaltegarri psikiatrikoak izateko arrisku orokorra ikertu zen, baita depresioa, antsietatea edo jokabide suizida izateko arrisku zehatzak ere. Aztergai guztietarako ikusi zen arriskuaren igoera esanguratsua, denboran zeharreko igoera progresiboarekin, azpitalde demografiko eta farmakologiko ezberdinetan zehar.

4.2.2 DM2a daukaten pazienteak

Espanian, ideia gintza suizidaren eta autolesioen arriskua ikertzeko GLP-1HAen erabiltzaileen artean, Hurtadok eta bere kideek 2015. urtetik 2021. urtera arte iraun zuen kohorte-ikerketa egin zuten (17). Kasu honetan, sodio eta glukosa 2 motako kogarriatzailearen inhibitzaileak (SGLT-2i) diren farmakoak erabili zituzten kontrol aktibo bezala, eta Valentziako osasun-sistemari integratutako datu-basearen (VID) bitartez eskuratu zituzten datuak. Lan horretan ez zen ideia gintza suizida edo autolesio-arriskuaren eta GLP-1HAen artean erlazio esanguratsurik aurkitu.

Erresuma Batuan bi atzera begirako kohorte-ikerketa egin dira diabetesa zuten pazienteetan, biak 'UK-based Clinical Practice Research Datalink (CPRD)' datu-basea erabiliz: lehenengoa Gamble-k zuzendua eta 2007-2016 bitarteko datuak erabilita (18), eta bigarrena Shapiro-k zuzendua eta 2007-2020 arteko datuak erabilita (19). Gamble-ren ikerketan, ikerketa-taldean dipeptidil peptidasa-4 inhibitzaileak (DPP4i) eta GLP-1HAk erabili zituzten pazienteak aztertu ziren eta sulfonilureen kontrol-taldearekin konparatu ziren. Shapiro-ren kasuan, GLP-1aren analogoak DPP4i eta SGLT-2i-ekin konparatu ziren bi kohorte ezberdinetan. Oro har, ez zen depresioa, autolesio diagnostikoa, ezta ideia gintza suizida izatearen arriskuen alde esanguratsurik aurkitu GLP-1HAen eta beste farmakoen artean.

Suedia eta Danimarkan Ueda-k zuzendutako atzera begirako kohortea egin zen (20), osasun- eta administrazio-erregistroetan oinarrituta. 2013tik 2021era GLP-1HA erabiltzen zuten pazienteen osasun

mentalaren inguruan erregistratutako gertaerak aztertu ziren eta SGLT-2i farmakoak erabiltzen zituzten pazienteen datuekin konparatu. Suizidioagatiko heriotzen intzidentzian eta depresioa edo antsietatea pairatzeko arriskuan ez zen alde esanguratsurik aurkitu aztertutako bi taldeen artean.

AEBn, diabetesa zuten pazienteetan egindako bi atzera begirako kohorte-ikerketak daude eskuragarri, biak TriNetX datu-basean oinarrituta. Lehenengoan, Nassar-ek eta bere kideek (21) GLP-1HAen eragina alderatu zuten DPP4i-en eraginarekin diabetesa zuten pazienteetan, tratamendua hasi eta bost urtera arte suizidio-saiakerak izateko arriskua neurtuz. Ez zen arriskuaren igoerarik ikusi; aitzitik, arriskuaren jaitsiera esanguratsua ikusi zen. Depresioaren edo suizidio-saiakeren aurrekariak zituzten pazienteak ere zehazki aztertu zituzten, emaitza antzekoekin. Bigarrena De Giorgi-k eta kideek egin zuten (22), tratamenduko lehen urtean zehar hainbat aldagai neuropsikiatrikoren diagnostiko berria edo errekurrentzia izateko arriskua aztertzeke. Semaglutida 2017 eta 2021 bitartean hartzen zuten pazienteetan arriskua alderatu zuten DPP4i, SGLT-2i edo sulfonilureak erabiltzen zituzten pazienteekin. Orokorrean, ez zen arriskuaren igoerarik ikusi hainbat aldagai neuropsikiatrikorentzat. Aitzitik, eragin babesle esanguratsua ikusi zen zenbait aztergaitan, DPP4i, iSGLT2 edota sulfonilureekin konparatzean.

Txinan, hain zuzen ere Taiwango estatuan, Tsai-k eta kideek atzera begirako kohortea egin zuten depresioa edo antsietatea pairatzeko arriskua aztertzeke (23). Horretarako, 'National Health Insurance Research Database (NHIRD)' erabilita, 2011-2017 urte bitartean GLP-1aren analogoak (liraglutida, exenatida edo dulaglutida) hartzen zituzten eta hartzen ez zituzten diabetesa zuten pazienteen datuak lortu ziren. GLP-1aren analogoak arriskuaren beherakada esanguratsuekin erlazionatu ziren, antsietatea zein antsietatea eta depresioa batera aztertu zirenean, baina ez depresioaren arriskua bere kabuz aztertu zenean. Farmakoak bakarka aztertzean, ikusi zen dulaglutida bakarrik zela eragin-korra bai antsietatearen bai depresioaren arriskua murrizteko, liraglutidak eta exenatidak ez baitzuten eragin esanguratsurik erakutsi.

Bukatzeko, Australian Almeidak (24), 2012 urtetik 2022 urtera arte 'Pharmaceutical and Benefits Scheme (PBS)' datu-basean bildutako datuak erabili zituen. Horiekin, zeharkako analisia, kasu-kontrol ikerketa eta atzera begirako eta luzetarako kohorte-ikerketa zuzendu zituen. Depresioarekin erlazio-natutako nahasteen presentzia neurtzeko helburuarekin, exenatida, semaglutida eta dulaglutidaren erabilera eta antidepresiboen kontsumoa erlazionatu ziren. Kontrol-taldea GLP-1aren analogoak erabiltzen ez zituzten pazienteek osatu zuten. Zehazki, antidepresiboen eskuratzea neurtu zuten 2022. urtean eta 2012-2022 urteen bitartean, aurretik edo aldi berean GLP-1aren analogoak erabili zituzten pazienteetan. Erlazio estatistikoki esanguratsua aurkitu zen egoera guztietan, beraz, ondorioztatu zen GLP-1aren analogoak erabili zituzten pazienteek antidepresiboak erosteko arrisku handiagoa zutela, bereziki gizonezkoek.

4.2.3 Edozein indikaziotarako erabiltzerakoan

AEBn, berriz ere TriNetX datu-basea erabilita, semaglutidaren eragina ideia gintza suizidaren arriskuan neurtu zuten Wang-ek eta bere kideek (25). Horretarako, atzera begirako kohorte-ikerketa egin zuten eta beste OABekin zein beste diabetesaren aurkako farmakoekin alderatu zuten, 2021-2022 bitarteko eta 2017-2021 bitarteko datuak bilduz, hurrenez hurren. Tratamendua hasi eta 6 hilabetera, ideia gintza suizida pairatzeko arriskua neurtu zuten, bai kasu akutuek bai kasu errepikakorrek. Aztertutako bi kontrol-taldekiko arriskuaren jaitsiera esanguratsua ikusi zen semaglutidarekin.

AEBn Tagliapietra-k eta bere kideek (26), Iowako 'Veterans Health Administration: VA Corporate Data Warehouse' erabili zuten atzera begirako kohortea egiteko. Horren bidez, 2013 eta 2020 urteen bitartean GLP-1HAk erabili zituzten guda-beteranoen eta DPP4i edo SGLT-2 erabili zituzten beteranoen datuak bildu zituzten. Farmako horiek preskribatu eta hurrengo urtean zehar depresioa pairatzeko arriskua neurtu zuten. Kasu honetan, depresioaren diagnostiko berriak kontuan hartzeaz gain, depresioaren zeharkako adierazle bezala antidepresiboen preskripzio berriak ere aintzat hartu ziren. Hala ere, kontuan hartuta antidepresiboen preskripzioa jasotzea ez dagoela beti depresio-nahaste baten

presentziarekin erlazionatuta, bereziki guda-beteranoen kasuan, depresio diagnostikoaren arriskua ere bere baitan aztertu zen. Oro har, ez zen GLP-1HAekin lotutako depresio-arriskuaren igoera esanguratsurik aurkitu.

OMEren mundu mailako datu-basea erabiliz, 2000 eta 2023 urte bitarteko datuak bildu eta kasu-kontrol azterketa egin zuten Schoretsanitis-ek eta bere kideek (27). Semaglutidak eta liraglutidak suizidioarekin edo autolesioarekin erlazionatutako eragin kaltegarriak izateko arriskua eragiten ote zuten aztertu nahi zuten. Horretarako, farmako horiekin jakinarazpenak izateko aukerak alderatu ziren datu-basean agertzen ziren beste farmakoekin jakinarazpenak izateko aukerekin (orlistat, dapaglifozina eta metformina barne ziren). Alde batetik, suizidio eta autolesioarekin erlazionatutako edozein eragin kaltegarri izateko arriskua aztertu zen, eta bestetik, zehazki ideia gintza suizida izateko arriskua. Bai semaglutidarekin bai liraglutidarekin eragin kaltegarri neuropsikiatrikoen jakinarazpenen murrizketa esanguratsua ikusi zen gainerako farmakoekiko. Hala eta guztiz ere, ideia gintza suizidaren jakinarazpenak bakarrik kontuan hartzean, semaglutida arriskuaren igoera esanguratsuekin lotu zen, nahiz eta kasu gehienak tratamendua gelditu ostean ebatzi.

IJS eta suizidio-saiakeren arriskua aztertzeko ere Bushi-k eta bere kideek 2025ean argitaratutako meta-analisisa eta berrikuspen sistematikoa dago eskuragarri (28). Guztira, mota ezberdinetako 11 behaketa-ikerketa aztertu ziren. Horien artean, O'Neil, Nassar, Wang, Hurtado eta Schoretsanitis-ek aurrera eramandako kohorte eta kasu-kontrol ikerketak daude (12, 17, 21, 25, 27). Ikerketa-taldean GLP-1HAK aztertu ziren, eta kontrol-taldean, berriz, plazeboa eta obesitatearen edota diabetesaren aurkako beste farmako batzuk. Berrikuspen sistematikoaren aldetik, IJSen eta suizidio-saiakeren jakinarazpenen arriskuaren beherakada esanguratsua ikusi zen 11 ikerketetatik lautan. Meta-analisisirako 4 ikerketa erabili ziren, eta IJSen eta suizidio-saiakeren arriskua aztertu zen horietan; ez zen desberdintasun estatistikoki esanguratsurik aurkitu.

2. Taula. Behaketa-ikerketen deskribapena eta emaitzak.

Autoreak Urtea Herrialdea	Ikerketa mota / diseinua	Datu-bilketa (Datu-basea eta denbora-tartea)	Ikerketa-taldea (n)	Kontrol-taldea (n)	Aldagaiak	Emaitzak
OBESITATEDUN PAZIENTEAK						
Bezin <i>et al.</i> , 2024 Frantzia (15)	Kasu-denbora-kontrol-ikerketa	French National Health Data System (SNDS) 2013/01/01-2021/12/31	GLP-1HA (1.102) - % 67,6 aurrekari psikiatrikoekin - % 51,3 obesitatearekin	Kontrol propioa, 60 eguneko garbitze-aldia	Suizidioa edo suizidio-saiakerak a) Paziente guztiak b) Obesitatea eta aurrekari psikiatrikorik ez c) Obesitatea eta aurrekari psikiatrikoak	a) OR (% 95 KT): 0,62 (0,51-0,75) b) OR (% 95 KT): 0,63 (0,39-1,03) c) OR (%9 5 KT): 0,72 (0,53-0,98)
Kornelius <i>et al.</i> , 2024 AEB (16)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	TriNetX datu-basea 2015/01/01 - 2023/12/31	GLP-1aren analogoak (162.253)	GLP-1aren analogorik ez (162.253)	Edozein EK psikiatriko , preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) 1,98 (1,94-2,01)
					Depresioa , preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) 2,95 (2,82-3,08)
					Antsietatea , preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) 2,08 (2,04-2,12)

					Jokabide suizida , preskripziotik 5 urtetara	HR (% 95 KT) 2,06 (1,92-2,21)
DM2-A DAUKATEN PAZIENTEAK						
Hurtado <i>et al.</i> , 2024 Espainia (17)	Aurrera begirako kohorte-ikerketa	Valentziako osasun-sisteman integratutako datu-basea (VID) 2015/01/01 - 2021/12/31	GLP-1HA (3.040)	SGLT-2i (11.627)	Ideiagintza suizida eta autolesio-arriskua	HR (% 95 KT) 1,36 (0,51-3,61)
Gamble <i>et al.</i> , 2018 Erresuma Batua (18)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	UK-based Clinical Practice Research Datalink (CPRD) 2007/01/01 - 2016/02	GLP-1HA (501)	SU (16.409)	Depresioa / autolesioa / ideilagintza suizida / suizidioa diagnostikoa	HR (% 95 KT) 1,25 (0,63-2,50)
Shapiro <i>et al.</i> , 2025 Erresuma Batua (19)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	UK-based Clinical Practice Research Datalink (CPRD)	GLP-1aren analogoak (36.082)	DPP4i (234.028) 2007/01/01 -2020/12/31	Autolesioa / ideilagintza suizida / suizidioa	HR (% 95 KT) 1,02 (0,85-1,23)
			GLP-1aren analogoak (32.336)	SGLT-2i (96.212) 2013/01/01 -2020/12/31		HR (% 95 KT) 0,91 (0,73-1,12)
Ueda <i>et al.</i> , 2024 Suedia eta Danimarka (20)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	Osasun- eta administrazio-erregistroak 2013 - 2021	GLP-1HA (124.517)	SGLT-2i (174.036)	Suizidioagatiko heriotzak (1. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT): 1,25 (0,83-1,88)

					Suizidioagatiko heriotzak + autolesioak (2. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT) 0,83 (0,70-0,97)
					Autolesioak (2. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT) 0,77 (0,65-0,91)
					Depresioa + antsietatea (2. mailako aldagaia)	HR (% 95 KT) 1,01 (0,97-1,06)
Nassar <i>et al.</i> , 2024 AEB (21)	Atzera begirako kohorte- ikerketa	TriNetX datu-basea Denbora-tartea: —	GLP-1HA (373.041)	DPP4i (372.944)	Suizidio-saiakera Hasi eta bost urtetara	OR (% 95 KT) 0,46 (0,37-0,58); p < 0,001
					Suizidio-saiakera Depresio edo suizidio-saiakeraren aurrekariekin, hasi eta bost urtetara (n = 88.325 taldeko)	OR (% 95 KT) 0,38 (0,28-0,50); p < 0,001
De Giorgi et al., 2024 AEB (22)	Atzera begirako kohorte ikerketa	TriNetX datu-basea 2017/12/01 - 2021/05/31	Semaglutida (23.386)	DPP4i: Sitagliptina (23.386)	22 aldagai neuropsikiatriko, lehen diagnostikoa / errekurrentzia, preskripziotik 12 hilabetetara intereseakoak: depresioa, antsietatea, ideia gintza (i.) suizida, loezina, nahaste bipolarra, psikosia, nahaste obsesibo- konpulsiboa	HR (% 95 KT) Depresioa 0,84 (0,75-0,93) I. suizida 0,75 (0,52– 1,07) Loezina 0,86 (0,77-0,97) Psikosia 0,63 (0,44–0,92) Besteak, e.e.

			Semaglutida (22.584)	SGLT-2i: Empaglifozina (22.584)		HR Guztiak e.e.
			Semaglutida (19.206)	SU: Glipizida (19.206)		HR (% 95 KT) Depresioa 0,86 (0,77-0,97) I. suizida 0,54 (0,36-0,83) Psikosia 0,59 (0,39-0,88) Besteak, e.e.
Tsai <i>et al.</i> , 2022 Txina (Taiwan) (23)	Atzera begirako kohorte- ikerketa	National Health Insurance Research Database (NHIRD) 2011-2017	GLP-1aren analogoak (10.690) - Liraglutida - Exenatida - Dulaglutida	GLP-1aren analogorik ez (42.766)	Depresioa / antsietate-arriskua	aHR (% 95 KT): 0,8 (0,67-0,95); p < 0,01
					Depresio-arriskua	aHR (% 95 KT): 0,94 (0,72-1,23); p > 0,05 Dula 0,45 (0,26-0,79); p < 0,01 Besteak e.e.
					Antsietate-arriskua	aHR (% 95 KT): 0,78 (0,64-0,95); p < 0,05 Dula 0,32 (0,21-0,49); p < 0,001 Besteak e.e.
Almeida <i>et al.</i> , 2024 Australia (24)	Zeharkako azterketa	Pharmaceutical and Benefits Scheme (PBS) datu- basea	GLP-1aren analogoak (24.783, 2022 urtean)	GLP-1aren analogoak ez (1.721.608, 2022. urtean)	Antidepresiboak erostea 2022. urtean, GLP-1HA erabiltzean	OR (% 95 KT): 1,44 (1,38-1,50)

	Kasu-kontrol ikerketa	2012-2022	- Exenatida - Semaglutida - Dulaglutida		Antidepresiboak erostea 2022. urtean, 2012-2021 artean GLP-1HA erabili ostean	OR (% 95 KT): 1,52 (1,46-1,59)
	Atzera begirako eta luzetarako kohorte-ikerketa				Antidepresiboak erostea 2012-2022 artean, GLP-1HAen erabileraren ostean	HR (% 95 KT): 1,19 (1,12-1,27)
EDOZEIN INDIKAZIOTARAKO						
Wang <i>et al.</i> , 2024 AEB (25)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	TriNetX datu-basea Obesitatea daukaten pazienteetan: 2021/06/01 - 2022/12/31	Semaglutida	Beste OAB batzuk	Ideiagintza suizida, preskripziotik 6 hilabetera (n = 232.771) a) Akutua b) Errepikakorra	HR (% 95KT) a) 0,27 (0,20-0,36); p < 0,001 b) 0,44 (0,32-0,60); p < 0,001
		DM2a daukaten pazienteetan: 2017/12 - 2021/05		Diabetesaren aurkako beste farmako batzuk	Ideiagintza suizida, preskripziotik 6 hilabetera (n = 1.572.855) a) Akutua b) Errepikakorra	HR (% 95KT) a) 0,36 (0,25-0,53); p < 0,001 b) 0,51 (0,31-0,83); p < 0,001
Tagliapietra <i>et al.</i> , 2024 AEB (Iowa) (26)	Atzera begirako kohorte-ikerketa	Veterans Health Administration: VA Corporate Data Warehouse 2013/01/01-	GLP-1HA (34.130)	a) DPP4i (105.478) b) SGLT-2i (-)	Depresioa, preskripziotik 12 hilabetera: Diagnostiko berria edota antidepresiboen preskripzio berria (1. mailako aldagaia)	RR (% 95 KT) a) 1,02 (0,97-1,07) b) 1,06 (0,99-1,12)

		2020/06/30			Depresioaren diagnostiko berria, preskripziotik 12 hilabetera (2. mailako aldagaia)	RR (% 95 KT) a) 0,98 (0,95-1,01) b) —
Schoretsani tis <i>et al.</i> , 2024 Mundu mailan (27)	Kasu-kontrol ikerketa	OMERen datu- basea 2000/11 - 2023/08/30	Semaglutida (107)	Datu-baseko beste farmako guztiak	Suizidio / autolesio EK: a) Edozein EK (suizidioa eta autolesioarekin erlazionatuta) b) Ideiagintza suizida	ROR (% 95 KT) a) 0,55 (0,46-0,65) b) 1,45 (1,18-1,77)
			Liraglutida (164)			ROR (% 95 KT) a) 0,44 (0,38-0,51) b) 1,04 (0,87-1,25)
Bushi <i>et al.</i> , 2025 (28)	Berrikuspen sistematikoa	11 ikerketa: - 5 farmako- jagoletza analisi - 3 kohorte-ikerketa - kasu-kontrol ikerketa bat - <i>post hoc</i> analisi bat - atzera begirako behaketazko ikerketa bat	GLP-1HA	Plazeboa edo GLP- 1HA ez diren obesitatearen eta diabetesaren aurkako beste farmako batzuk (adibidez, SGLT-2i, DPP-4i)	IJS eta suizidio-saiakerak	Esanguratsua aztertutako 4 lanetan (OR/RR, % 95 KT) (21): OR 0,461 (0,366-0,58) (25): HR 0,27 (0,20-0,36) (29): ROR 0,15 (0,13-0,16) (30): ROR 0,16 (0,15-0,18)
	Meta-analisisa	11 ikerketatik, 4: (Erreferentziak: 12, 17, 21, 29)				RR (% 95 KT) 0,57 (0,77-4,20)

DPP4i: dipeptidil peptidasa-4 inhibitzaileak; e.e.: ez esanguratsua ($p > 0,05$ edo edo KTak esangura gabeko balioa barne hartzen du); EK: eragin kaltegarria; GLP-1HA: GLP-1 hartzailearen agonistak; HR: hazard ratioa; IJS: ideia gintza eta jokabide suizida; KT: konfiantza-tartea; OAB: obesitatearen aurkako botika; OR: Odds ratioa; SGLT-2i: sodio eta glukosa 2 motako kogarraiatzailearen inhibitzaileak; SU: sulfonilureak; ROR: jakinarazpenen ORa; RR: arrisku erlatiboa; —: ez eskuragarri.

5. Eztabaida

Lan honen helburua izan da GLP-1aren analogoek obesitatea edota DM2a daukaten pazienteetan izan ditzaketen depresioarekin edota suizidioarekin erlazioatutako eraginak aztertzea. Lan honetan aztertutako zenbait ikerketak emaitza kontrajarriak aurkezten dituzten arren, ikerketa gehienek emaitzak beren artean eta EMA eta FDAren ondorioekin kontsistenteak direla aurkitu da. Hau da, GLP-1aren analogoek depresioarekin eta suizidioarekin erlazioatutako sintomekin harreman kausalik ez daukarela edota eragin babesleak dituztela aurkitu dute. Hala ere, ez dago oso argi eragin babeslea GLP-1aren analogoek berez sortutakoa den, edo dakarten egoera metabolikoaren hobekuntzaren ondoriozkoa den.

Emaitzak ikerketa motaren arabera aztertu direnez, ezaugarri ezberdinak dituzten datuak lortu dira. Alde batetik, ikerketa esperimentalen datuak baldintza zorrotzagoekin eta testuinguru kontrolatuagoetan lortu dira, eta diagnostiko klinikoak eta eskalak erabili ahal izan dira. Ondorioz, erreferentzialde konparagarriagoak eskuratu dira, nahiz eta epe laburragoko datuak izan. Bestalde, behaketa-ikerketetan herrialde ezberdinetako mundu errealeko datuak erabili dira, eta nahiz eta bakarrik jakinarazpenetan oinarritzen diren, jarraipen luzeagoak egin dira, maiztasun txikiagoko aldagaien agerpena aztertzea ahalbidetzen dutena. Askotariko populazio eta farmakoak aztertu izan direnez, emaitzen orokortzea erraztu dezakete. Gainera, ebidentzia-maila eta gomendio-maila altueneko ikerketa motak aukeratu dira: I-II eta A-B mailakoak, hurrenez hurren. Hala ere, hainbat muga ere aurkitu dira. Hasteko, lan honen helburua batez ere osasun mentaleko arazoak obesitatea daukaten erabiltzaileen ikuspuntutik aztertzea zen arren, ez da lortu populazio horretara mugatzea. Izan ere, ikerketa askok diabetesa duten pazienteetan jartzen dute arreta. Gainera, obesitateaz gain gainpisu-egoeretan ere erabiltzea indikatuta dagoenez, bereziki behaketa-ikerketetan posible da diabetes edo obesitaterik ez zeukaten parte-hartzaileak barne hartzea. Bestalde, GLP-1aren analogoak obesitatearen indikaziorako maiz finantzatuta egoten ez direnez, obesitatea daukaten pazienteak soilik aztertzen dituzten ikerketetan aukeraketa-alborapena egoteko arrisku handia dago, baliabide ekonomiko handiko biztanleriaren alde.

GLP-1aren analogoen eta osasun mentaleko nahasteen arteko erlazioa aztertzeko egin diren meta-analisen eta post hoc analisen ez da arriskuaren igoera esanguratsurik aurkitu (1. taula). Aipagarria den eragin kaltegarri bakarra loezina da, liraglutidarekin lotu dena. Hala ere, kontuan hartu behar da aurrekari psikopatologikoak dituzten pazienteen barne-hartzea oso murrizta denez, emaitzak aurrekari psikiatrikoak dituzten pazienteetara estrapolatzea zaila litzatekeela. Bestetik, laginen gehien-goia arraza zuriko emakumeek osatu zuten, beste azpitaldeekiko ordezkartza desorekatua ekar dezakeena.

Behaketazko ikerketetan lortutako emaitzak aldakorragoak dira (2. taula), eta ikerketa mota horiek berezkozat izan ditzaketen zenbait muga kontuan hartu beharko lirateke. Alde batetik, mundu errealeko datuak izanik, aldagai nahasle ezezagunak egoteko arriskua aintzat hartu behar da. Atzera begirako kohorte eta kasu-kontrol diseinuetan alderatutako taldeak ez direnez ikerketarako zehazki diseinatu, sailkapen- edo jakinarazpen-alborapena egoteko arriskua dago, baita datu-galera egoteko arriskua ere. Hau bereziki garrantzitsua izan daiteke IJSei dagokienez, gertaera edo jakinarazpen gutxi erregistratzen direnez, datuen esanguratasunean eragin baitezake. Datu-baseetan, kasu askotan tratamenduen iraupenari, administrazio-bideari, posologiari, aldi bereko beste farmakoen erabilerari eta

tratamenduarekiko atxikidurari buruzko datuak ez daude eskuragarri. Barneratze-irizpideen zehaztasunik ezaren ondorioz, emaitzak beste herrialde batzuetara estrapolatzeko zailtasunak egon daitezke. Gainera, kasu batzuetan, antidepresiboen erosketa neurtu da, nahiz eta horrek ez duen esan nahi pazienteek erabiltzen dituztenik edo depresio-nahastea daukatenik. Are gehiago, obesitaterako tratamendua jasotzen duten pazienteek erraztasun handiagoa izan dezakete tratamendu antidepresiboa jasotzeko.

Aitzitik, lehenago aipatu den moduan, lan honetan aztertutako farmako-jagoletza ikerketetan jarraipena denbora luzeagoan zehar egin da SKAetan baino (batez beste, 8-9 urte eta 1-2 urte, hurrenez hurren), mundu errealeko datuak erabiltzearekin batera, eragin kaltegarri neuropsikiatriko ezohikoa-agoak eta epe luzeko eraginak aztertzea ahalbidetzen duena.

Aurretiaz azaldu den bezala, diabetesak eta obesitateak berez depresioaren eta suizidioaren arriskua areagotu dezakete, osasun mentalean eragin dezaketen arrisku-faktore komunak izan ohi baitituzte, hala nola bizi-ohiturak, hantura kronikoko egoera edo sari-sistemen asaldura (4). Beraz, obesitatearekin eta diabetesarekin lotutako egoera metabolikoan eta hantura kronikoan hobekuntzak sortuz, GLP-1aren analogoek eragin onuragarriak izan ditzakete osasun mentalean, bereziki depresioarekin erlazionatutako egoeretan. Are gehiago, GLP-1aren analogoek nerbio-sistema zentrolean eragin zuzena daukatela kontuan hartzen badugu (6). Ekintza onuragarri horren erakusle dira lan honetan aztertutako zenbait lan (11, 22, 23). Liu-k eta bere kideek frogatu dute pisu-galerarekin lotuta ere bizikalitatearen hobekuntza lortzen dela (13). Beraz, planteatutako ekintza-mekanismoari jarraikiz, farmako hauek osasun mentalean izan ditzaketen zuzeneko zein zeharkako onurak nabarmendu daitezke.

Hala ere, arrazoiak daude baita ere GLP-1aren analogoen eta eragin kaltegarri neuropsikiatrikoen artean erlazio kausala egon daitekeela pentsatzeko. Izan ere, plazeraren bitartez erregulatutako mekanismoen murrizketak sufrimendua eragin dezake pertsona batzuetan. Kornelius-en ikerketan, semaglutida eta liraglutida obesitaterako erabiltzean depresio-arriskuaren igoera esanguratsuekin lotzen dira, erabiltzen hasi eta hurrengo bost urteetan zehar pixkanaka handituz doana (16). Ikerketa honetan eraginak epe luzeagoan aztertu direnez, baliteke GLP-1aren analogoak dosi altuetan epe luzean jasotzearekin erlazionatuta egotea. Horretaz gain, Australian, antidepresiboak erosteko arrisku handiagoa behatu da GLP-1aren analogoekin tratamendua aldi berean edo lehenago jaso duten diabetesa duten pazienteen artean (24). Hala ere, GLP-1aren analogoak erabiltzen dituzten diabetesa duten pazienteen medikamentuen eta, zehazki, antidepresiboen kontsumorako joera handiagoa izan daitekeela ere iradoki daiteke, baliabide ekonomiko edo medikamentuarekiko jarreragatik, besteak beste. Tagliapietra-k, depresioaren arriskua neurtzeko orduan, antidepresiboen preskripzio berriak izateko arriskua ere neurtzen du; haren emaitzetan, ez da erlazio esanguratsurik ikusten antidepresiboen erabileraren eta GLP-1Aen erabileraren artean (26).

Hortaz, zuzenean depresio-arriskua dakartela aldeztu duen ikerketa bakarra da (16), baina eragin onuragarriak izan ditzaketela dioten ikerketak hiru dira (11, 22, 23). Emaitza neutro edo positiboetarako joera ikusita, obesitatearen maneiorako erabiltzen diren GLP-1aren analogoen indikazioak zabaltea aintzat har daiteke: BMI ≥ 27 kg/m² daukaten pazienteetan obesitateari lotutako komorbiditateen barruan depresioa gehitzea planteatu ahalko litzateke. Hala ere, efizientzia ekonomikoa eta pazienteen aukeratze egokia ere balantzan jarri beharko dira aukera hori bideragarritzat hartu baino lehen. Gainera, GLP-1aren analogoek depresioan daukaten eraginkortasunaren inguruko behin betiko ondorioak lortzen saiatzeko, SKA zehatz bat egitea onuragarria izan ahalko litzateke. SKA horretan obesitatea edo gainpisua daukaten pazienteak aztertu ahalko lirateke, bai depresio-aurrekariak dituztenak zein ez dituztenak ere bai. Oraingoz, ClinicalTrials.gov-en abian dagoen SKA bat dago erregistratuta, zeinean depresio nagusia daukaten pazienteetan funtzio kognitiboaren hobekuntza neurtu nahi duten semaglutidaren erabilerarekin. Hala ere, ikerketa horretan ez dira nagusiki depresioan dituen eraginak neurtzen, eta depresio larria daukaten pazienteak baztertu egin dira.

Aztertutako ikerketen emaitzetara itzuliz, suizidioarekin zerikusia daukaten aldagaiak aztertzean ere emaitza kontrajarriak aurkitu dira, nahiz eta orokorrean arriskuaren igoerarik ez erakutsi. Izan ere, bakarrik Kornelius-ek eta Schoretsanitis-ek adierazi dute ideia gintza suizidaren arriskuaren igoera esanguratsua dagoela GLP-1aren analogoen erabiltzaileen artean (16, 27). Gainerako ikerketetan, Wadden-ek (11), Liu-k (13), Silverii-k (14) eta Bushi-k (28) egindako meta-analisiak barne, farmako GLP-1aren analogoekin suizidioarekin erlazioatutako gertaeren arriskuaren beherakada edo emaitza ez-esanguratsuak aurkitzen dituzte.

Aurrekari psikopatologikodun pazienteak Bezin eta Nassar-en ikerketetan soilik hartzen dira barne eta haien azterketa zehatza egiten da azpitalde bezala (15, 21). Ikerketa horietan, depresio- edo suizidio-saiakera aurrekariak zituzten pazienteetan suizidio-saiakeren arriskuaren murrizketa mantentzen zen. Epe luzera, osasun mentaleko eraginak bi autorek aztertzen dituzte: O'Neil-ek obesitate-dun paziente-etan (12), eta Wang-ek (25). O'Neil-ek ez zuen eragin kaltegarriarik aurkitu liraglutidarekin tratamendu-bukatu osteko 12 asteetan eta Wang-ek ideia gintza suizidaren arriskuaren beherakada hiru urtez mantentzen zela ikusi zuen. Hortaz, oraingo zehatzeko nahaste psikiatrikoetan errebotte-efektuak bazter daitzke, bai obesitatea bai diabetesa daukaten pazienteetan.

GLP-1aren analogoak egoera metaboliko fisiologiko batera itzultzeko aukera terapeutiko sendoak dira obesitatea edo gainpisua daukaten pazienteetan, batez ere egoera horiekin lotutako edo berez gehitutako komorbilitateak dituzten kasuan. Tratamendu hau kirolarekin eta dieta osasungarriarekin bateratuz gero, tresna lagungarria da bizi-ohitura hobek sortzeko motibazioa eskuratzeko. Hala eta guztiz ere, obesitatea edo gainpisua daukaten pazienteen gain-medikazioa eragin dezake. Osasuna helburutzat izan beharrean, estetika- eta edertasun-kanonak betetzeko grina izan daiteke pazienteen helburua, benetan behar ez dituzten farmakoen kontsumora bultzatuz. Hau kontuan hartzea bereziki garrantzitsua da emakumeen kasuan, beti egon baitira gizartearen jopuntuan gorputzasunarekin erlazioatutako gaiei dagokienez. Beraz, GLP-1aren analogoen erabilera zeharkako eraginak izan ditzake erabiltzaileen osasun mentalean: sozietatean ezarritako estereotipoekin bat etortzeko presio horrek inpaktu negatiboa izan dezake, bereziki epe luzera, atsekabea eta frustrazioa ekar baititzake.

6. Ondorioak

Oro har, GLP-1aren analogoen eta depresioaren edo suizidioaren arteko asoziazioaren inguruko emaitzak aldakorak diren arren, badirudi sintoma depresiboen, ideia gintza suizidaren eta suizidio-saiakeren murrizketa dakartela. Hala ere, ekartzen duten babesa GLP-1aren analogoen zuzeneko eragina den edo eragiten dituzten onura metabolikoen eta ongizatearen ondoriozko zeharkako eragina den argitzeke dago oraindik. Izan ere, nerbio-sistema zentrolean eragin zuzena daukatela jakin arren, ekintza-mekanismo eta eragin farmakologikoak ez dira zehatz-mehatz ezagutzen.

Suizidioarekin erlazioatutako gertakariak ezohikoak izan arren, kontuan hartuta larritasuna eta aurrekari psikopatologikorik gabeko pazienteetan ere agertu izan direla, eragin kaltegarri garrantzitsutzat hartu behar dira. Ondorioz, osasun-profesionalek paziente bakoitzean GLP-1aren analogoek eragin ditzaketen arriskuak eta onurak modu indibidualizatuan ebaluatzen jarraitu behar dute. Halaber, farmako hauen inguruko informazioa eta esperientzia handitzen den bitartean, garrantzitsua da farmako hauekin tratatzen diren pazienteetan agertzen diren aldarte-aldaketak edo suizidioarekin erlazioatutako jarrerak monitorizatzen jarraitzea.

7. Eskerrak eta oharrak

Artikulu hau IT1512/22 (Eusko Jaurlaritza) dirulaguntzez finantzatu da. Egileek ez dute interes-gatazkarik adierazten.

8. Bibliografia

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2024. Obesidad y sobrepeso; 2025 mai 7 [kontsulta 2025/09/08]; [7 or.]. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madril: Ministerio de Sanidad; 2022. Tabla 10: Porcentaje de personas con obesidad, por sexo según comunidad autónoma; 2024 [kontsulta, 2024/11/23]; [3 or.]. Eskuragarri: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>
3. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. Kopenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022 [kontsulta, 2024/11/23]. 206 or. Eskuragarri: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>. ISBN: 978-92-890-5773-8.
4. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. Trends Endocrinol Metab. 2022; 33(1):18-35. Doi: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
5. Obesitaterako farmakoak. INFAC buletina [Internet]. 2023 [Kontsulta: 2017-10-12]; 31(5). 46-59. Eskuragarri: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/eu_def/adjuntos/Boleti-n-INFAC_Vol_31_5_Obesitatea.pdf
6. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, Gao J. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024; 9(1):234. Doi: 10.1038/s41392-024-01931-z
7. Europeans Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 April 2024; 2024 Apr 12 [kontsulta 2025/01/15]. Eskuragarri: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-april-2024>
8. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists; 2023 Uzt 11 [kontsulta, 2025/01/15]. Eskuragarri: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>
9. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2023. Drug Safety Communication: FDA evaluating the need for regulatory action for GLP-1 receptor agonists related to reports of suicidal thoughts or actions; 2024 Aza 1 [kontsulta,

- 2025/01/15]. [2 or.]. Eskuragarri: <https://www.fda.gov/media/175358/download?attachment>
10. Fick M. UK probes Novo's Ozempic, weight-loss drug Saxenda over suicidal, self-harming thoughts Reuters [Internet]; 2023 Uzt 26 [kontsulta, 2025/01/15]. Eskuragarri: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/uk-probing-novos-ozempic-weight-loss-drug-saxenda-over-suicidal-self-harming-2023-07-26/>
 11. Wadden TA, Brown GK, Egebjerg C, Frenkel O, Goldman B, Kushner RF, McGowan B, Overvad M, Fink-Jensen A. Psychiatric Safety of Semaglutide for Weight Management in People Without Known Major Psychopathology: Post Hoc Analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 Trials. JAMA Intern Med. 2024; 184(11):1290-1300. Doi: 10.1001/jamainternmed.2024.4346.
 12. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, Brett J, Cancino AP, Wilding JPH; Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. Diabetes Obes Metab. 2017; 19(11):1529–1536. Doi: 10.1111/dom.12963
 13. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine [Internet]. 2024 [kontsulta, 2025/01/15]; 79:103020. Doi: 10.1016/j.eclim.2024.103020
 14. Silverii GA, Marinelli C, Mannucci E, Rotella F. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(6): 2505-2508. Doi: 10.1111/dom.15538
 15. Bezin J, Bénard-Larivière A, Hucteau E, Tournier M, Montastruc F, Pariente A, Faillie JL. Suicide and suicide attempt in users of GLP-1 receptor agonists: a nationwide case-time-control study. EClinicalMedicine [Internet]. 2024 [kontsulta, 2025/01/15]; 80:103029. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2024.103029>
 16. Kornelius E, Huang JY, Lo SC, Huang CN, Yang YS. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. Sci Rep. 2024; 14(1):24433. Doi: 10.1038/s41598-024-75965-2
 17. Hurtado I, Robles C, Peiró S, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study. Diabetologia. 2024; 67:2471-2480. Doi: 10.1007/s00125-024-06243-z
 18. 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. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-023830

19. Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, Rej S, Suissa S, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality among patients with type 2 diabetes: active comparator, new user cohort study. *BMJ*. 2025;388: e080679. Doi: 10.1136/bmj.r845
20. Ueda P, Söderling J, Wintzell V, Svanström H, Pazzagli L, Eliasson B, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. GLP-1 Receptor Agonist Use and Risk of Suicide Death. *JAMA Intern Med*. 2024 Nov 1;184(11):1301-1312. Doi: 10.1001/jamainternmed.2024.4369. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2024; 184 (11): 1396. Doi: 10.1001/jamainternmed.2024.6163
21. Nassar M, Misra A, Bloomgarden Z. Impact of treatment with GLP-1RAs on suicide attempts in adults persons with type 2 diabetes: A retrospective comparative effectiveness study based on a global TriNetX health research database. *J Diabetes*. 2024; 16(3): e13547. Doi: 10.1111/1753-0407.13547
22. De Giorgi R, Koychev I, Adler AI, Cowen PJ, Harmer CJ, Harrison PJ, Taquet M. 12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2024 [kontsulta, 2025/01/15]; 74: 102726. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102726>
23. Tsai WH, Sung FC, Chiu LT, Shih YH, Tsai MC, Wu SI. 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. Doi: 10.3389/fphar.2022.765446
24. Almeida OP, Fong Z, Hill Almeida LM, Sanfilippo FM, Page A, Etherton-Beer C. Cross-sectional, case-control and longitudinal associations between exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the dispensing of antidepressants. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(7):2925-2932. Doi: 10.1111/dom.15616
25. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med*. 2024; 30(1):168-176. Doi: 10.1038/s41591-023-02672-2
26. Taglia Pietra GA, Cantrell MA, Lund BC. Glucagon-like peptide receptor agonists and risk for depression. *Prim Care Diabetes*. 2024; 18(4):422-426. Doi: 10.1016/j.pcd.2024.05.005
27. Schoretsanis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C. Disproportionality Analysis From World Health Organization Data on Semaglutide, Liraglutide, and Suicidality. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(8): e2423385. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.23385
28. Bushi G, Khatib MN, Rohilla S, Singh MP, Uniyal N, Ballal S, Bansal P, Bhopte K, Gupta M, Gaidhane AM, Tomar BS, Ashraf A, Ravi Kumar M, Chauhan AS, Sah S, Serhan HA, Shabil M. Association of GLP-1 Receptor Agonists With Risk of Suicidal Ideation and Behaviour: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2025; 41(2): e70037. Doi: 10.1002/dmrr.70037

29. Kim TH, Lee K, Park S, Cho H, Park J, Jo H, Son Y, Kim S, Kang J, Smith L, Rahmati M, Fond G, Boyer L, Pizzol D, Lee H, Rhee SY, Hwang J, Sang H, Yon DK. Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of suicidality: A comprehensive analysis of the global pharmacovigilance database. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(11):5183-5191. Doi: 10.1111/dom.15864
30. Chen C, Zhou R, Fu F, Xiao J. Postmarket safety profile of suicide/self-injury for GLP-1 receptor agonist: a real-world pharmacovigilance analysis. *Eur Psychiatry.* 2023; 66(1): e99. Doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2474