

· 老年人情感障碍专栏 ·

糖尿病与抑郁症共病的相关性研究进展

汪 莉, 徐乐平, 王焕林*

(第二军医大学精神卫生临床学院, 解放军第102医院精神科, 常州 213000)

【摘要】基础和临床研究已发现, 抑郁症和2型糖尿病共病发生率高, 病情复杂, 且增加了临床抑郁症和糖尿病治疗护理的难度, 两者间既相互影响, 又互为危险因素, 但机制目前仍不确定。本文综述了糖尿病与抑郁症共病的可能机制、相互影响及治疗方面的研究进展, 旨在突出两者的相关性, 为临床个体化诊断及治疗提供理论依据。

【关键词】 抑郁症; 糖尿病; 共病

【中图分类号】 R749.42; R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000206

Comorbidity of diabetes mellitus and depression: a research progress

WANG Li, XU Le-Ping, WANG Huan-Lin*

(Department of Psychiatry, Chinese PLA Hospital No.102, Clinical College of Mental Health, the Second Military Medical University, Changzhou 213003, China)

【Abstract】 Basic and clinical researches have shown that diabetes mellitus is commonly coexisting with depression, and the symptoms of the comorbidity are quite complicated, thus increasing the difficulty in the treatment and nursing for both of them in clinical practice. These two diseases interact with each other, and one is risk factor for another at the same time. What's more, the mechanism underlying their relationship remains unclear. The paper reviewed the possible mechanism of the comorbidity of diabetes and depression, their mutual influence and research progress in their treatment, and aimed to highlight the relevance between them, so as to provide theoretical basis for clinical individualized diagnosis and treatment.

【Key words】 depression; diabetes mellitus; comorbidity

Corresponding author: WANG Huan-Lin, E-mail: whl102@126.com

抑郁症和2型糖尿病常常共病, 二者间存在密切的联系, 被认为有“孪生流行”(twin epidemic)的倾向^[1,2]。研究发现, 糖尿病会增加抑郁障碍的发生^[3], 反之, 抑郁也会使2型糖尿病的患病风险增加60%^[4]。国外多个研究发现, 糖尿病与抑郁症存在相互影响和互为风险因素的关系^[5,6]。本文对二者的联系作一综述。

1 流行病学资料

糖尿病患者中抑郁症高发。早在300多年前, 英国内科医生Thomas发现糖尿病与抑郁症间存在联系, 提出糖尿病是“长期悲伤悲痛”的结果。Anderson等^[7]对42篇已发表文献进行荟萃(meta)分析, 发现糖尿病患者中抑郁症的发病率为11%, 与临床症状相关的抑郁情绪发生率为31%, 是健康人的2~3倍, 其中因重型抑郁症而求治的患者高达

25%。与此相近, Nouwen等^[8]研究发现, 约1/3的糖尿病患者存在着抑郁, 糖尿病患者中抑郁症的患病率高于非糖尿病者。Egede和Ellis^[9]用MEDLINE搜索了1966~2009年文献, 发现糖尿病患者中, 抑郁症发生率在8.5%~71.8%, 相差甚大, 推测受到研究对象年龄、躯体健康状况及社会、心理因素的影响。Rotella等^[6]回顾了1898个研究, 其中包含16个荟萃分析, 平均随访5.8年, 发现糖尿病患者有较高的抑郁症发病率, 年发病率较非糖尿病者高(1.6% vs 1.4%)。

糖尿病和抑郁症互为不利因素。以往研究发现, 抑郁症患者患2型糖尿病的风险增加37%^[10]。抑郁程度越重的患者2型糖尿病的发病率也越高, 指出抑郁症可能是2型糖尿病发病的独立危险因素^[5]。而Sebbani等^[11]研究发现抑郁症患者中的2型糖尿病的患病率达到69.9%, [95%可信区间(CI) 57.9~79.8]。

同时,有研究发现,抑郁症可加剧糖尿病及其并发症的发生发展^[12]。

2 糖尿病共病抑郁症的机制

糖尿病共病抑郁症的发病机制目前尚未完全清楚,可能是多种因素综合作用的结果,与神经内分泌、神经生化、心理应激等多种因素相关。

2.1 心理应激方面

相当多的证据表明,应激的基因调节系统变异会引起抑郁的遗传易损^[13]。精神因素可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)。一项研究发现,当面对压力时,人体分泌大量的肾上腺素、生长激素、胰高血糖素,这会引起糖原分解、糖原异生,与不伴有糖尿病的患者相比,糖尿病患者的抑郁引起的心理和生理改变会干扰糖代谢^[10]。

2.2 神经内分泌方面

HPA功能异常是抑郁症的重要病理机制之一^[14-16]。以往多项研究显示,HPA功能异常在抑郁症、糖尿病^[17]各自病因学中的重要性。抑郁症者可出现肾上腺皮质增生、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)升高、糖皮质激素受体功能减退等改变,表现出皮质醇分泌节律异常、地塞米松抑制试验脱抑制等,并在抑郁发作期更明显^[18-20]。国内通过过夜小剂量地塞米松抑制试验,发现与正常血糖稳态的抑郁症相比,伴糖尿病的抑郁症患者存在更显著的HPA功能异常,指出HPA功能异常可能是抑郁症共病糖尿病的重要病理机制之一^[21],这与Golden等^[22]的研究一致。张书友等^[23]通过对96例伴与不伴糖尿病的抑郁症患者血浆ACTH的研究亦有相同发现,结果显示共病糖尿病的抑郁症者血浆ACTH水平显著高于不伴有糖尿病的抑郁症者。

2.3 神经生化方面

目前研究发现,瘦素(leptin)在抑郁症和糖尿病共病的发病过程中关系密切^[24]。刘军等^[25]采用放射免疫方法测定抑郁症、糖尿病共病患者和单纯抑郁症患者给予抗抑郁药物治疗前后的血清瘦素水平,发现治疗后共病组与单纯抑郁症组血清瘦素水平均较治疗前显著下降,指出共病者可能存在瘦素分泌不足,同时还发现抗抑郁药可降低血清瘦素水平。另有研究发现,瘦素和胰岛素的相互作用可能是通过脂肪-下丘脑-胰岛素内分泌轴的双向反馈

调节而实现的,发生瘦素抵抗,且使正常脂肪-下丘脑-胰岛素轴的反馈调节机制被破坏,导致高胰岛素血症及胰岛素抵抗^[26]。

2.4 神经免疫方面

近年来,研究发现糖尿病与抑郁都存在慢性低度炎症反应,白介素6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)等炎症因子可能是抑郁与高血糖等代谢综合征间的共同病理机制^[27,28]。侯宁宁等研究发现共病患者IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)均增高,且Zung氏抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分与IL-6和TNF- α 呈正相关^[29]。其机制可能是炎症因子使轻度升高的皮质醇信号转导受阻^[30],以致使皮质醇调控抑制的炎症因子(如TNF- α 、IL-6)释放增多,进一步影响胰岛素抵抗及糖代谢紊乱。

3 糖尿病与抑郁症的相互作用

3.1 抑郁症是糖尿病的独立危险因素

一些发病机制推测抑郁症患者更容易患上糖尿病。那些进食障碍、久坐的生活方式,或由抑郁情绪引起的上述现象,抗精神病药物引起的体质量增加,与激素传导途径有关的应激(HPA轴)和促炎细胞因子,这些都会干扰糖代谢^[5]。抑郁症状导致患者心理、精神障碍,自我管理能力下降,对治疗手段依从性差,不良生活方式难以纠正,导致体质量增加,血糖控制下降,并发症多发且难以防治。

3.2 糖尿病是抑郁症的独立危险因素

因为疾病和并发症的负担、糖尿病相关的症状(如高血糖症引起的疲劳)以及因为糖尿病而造成的饮食、身体和社会活动限制,糖尿病也可诱发抑郁情绪^[8,31]。糖尿病作为慢性终身性疾病,其伴随的高血糖及并发症所产生的代谢问题、功能性损害会引发和加重抑郁症状,并且降低患者对抗抑郁药物的反应性,给家庭和社会造成严重危害。

4 糖尿病共病抑郁的治疗

抑郁症与糖尿病共病患者的治疗包含常规药物治疗、心理治疗以及联合治疗,首要问题在于早期的健康教育和心理干预。

4.1 非药物治疗

对共病患者进行心理干预,可以增强信心,改善情绪,消除疑虑和担忧,有助于血糖水平的控制,同时能够延缓甚至逆转糖尿病并发症的发

展, 提高生活质量。认知行为治疗 (cognitive behavioral therapy, CBT) 是一种非药物治疗的心理干预手段。曾有研究将患者分成两组, 一组为CBT组 (接受10周的CBT治疗), 另一组为对照组, 两组均接受糖尿病治疗的教育, 治疗后抑郁症的缓解率为CBT组85.0%, 对照组为27.3%, 随后6个月的糖尿病的抑郁症状缓解率, CBT组与对照组抑郁症缓解率分别为70%, 33%^[32]。

4.2 药物治疗

对于心理治疗无效或抑郁症状较重的患者应联合抗抑郁药物治疗。目前, 抗抑郁的药物可以分为三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressants, TCA)、单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)、新型选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 及选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 等。因为TCA可增加人体对碳水化合物消耗, 引起食欲增加、体质量增加、血糖和糖化血红蛋白升高, 可见, 传统抗抑郁剂对于糖尿病与抑郁症共病患者不宜使用。而MAOIs与硫脲类药物或胰岛素联用时, 可导致血糖明显降低, 且难以恢复, 引起体质量增加, 故上述药物不主张在共病糖尿病的抑郁症患者中应用。SSRIs包括氟西汀 (fluoxetine)、帕罗西汀 (paroxetine) 及舍曲林 (sertraline) 等, 在控制抑郁的同时能够显著控制患者血糖水平 (空腹血糖可下降30%), 引起患者食欲减退, 从而对控制患者体质量及改善糖尿病, 被作为治疗合并糖尿病的抑郁症首选药。选择抗抑郁药物时应注意各类药物的特点, 如糖尿病周围神经病性疼痛可选择度洛西汀 (duloxetine), 肥胖患者可使用安非他酮 (bupropion), 但慎用米氮平 (mirtazapine), 糖尿病伴失眠患者可选择曲唑酮 (trazodone) 等。

另外, 精神科医师在处方时还需要识别服用药物间的相互作用, 尤其是精神疾病与内科疾病共病时。由于细胞色素P450蛋白 (cytochrome P450 proteins, CYP) 3A4酶的抑制作用, SSRIs如氟西汀、氟伏沙明 (fluvoxamine) 可以改变某些口服降糖药 [如噻唑烷二酮类、吡格列酮、瑞格列奈 (repaglinide) 等] 的代谢, 产生低血糖风险^[33]。此外, CYP2C9的抑制剂, 如氟西汀、氟伏沙明、舍曲林也可以潜在改变磺酰脲类药物甲苯磺丁脲 (tolbutamide) 和格列美脲 (glimepiride) 的代谢^[33]。

糖尿病和抑郁症二者间相互影响, 共病增加了治疗的难度。目前对于两者之间相互作用的确切机

制还未能完全了解, 有待更深入的研究。美国糖尿病联合会^[34]推荐 > 45岁的个体每3年进行一次糖尿病筛查, 建议在有其他风险因子 (如缺乏体力活动、糖尿病家族史、高血压、早前妊娠糖尿病、高血压、高甘油三酯血症、多囊卵巢综合征) 的基础上进行更高的、更为精细的检查, 抑郁症完全值得被列入需要筛查的糖尿病危险因素。

【参考文献】

- [1] Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, *et al.* Insulin resistance and depression: cross-sectional study[J]. *BMJ*, 2005, 330(7481): 17-18.
- [2] Engum A, Mykletun A, Midthjell K, *et al.* Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(8): 1904-1909.
- [3] Demakakos P, Pierce MB, Hardy R. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in a national sample of middle-aged and older adults: the English Longitudinal Study of Aging[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 792-797.
- [4] Gagnoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome[J]. *Appl Clin Genet*, 2014, 7: 43-53.
- [5] Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(1): 31-37.
- [6] Rotella F, Mannucci E. Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99(2): 98-104.
- [7] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(6): 1069-1078.
- [8] Nouwen A, Winkley K, Twisk J, *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(12): 2480-2486.
- [9] Egede LE, Ellis C. Diabetes and depression: global perspectives[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(3): 302-312.
- [10] Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, *et al.* Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(5): 837-845.
- [11] Sebbani M, Dali Sahi M, Amine M, *et al.* Prevalence of type 2 diabetes and factors associated in depression[J]. *Encephale*, 2014, 40(1): 9-14.
- [12] Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes:

- pathophysiological and treatment implications[J]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36(9): 1276–1286.
- [13] Pompili M, Serafini G, Innamorati M, *et al.* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010, 260(8): 583–600.
- [14] Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression[J]. Rev Bras Psiquiatr, 2004, 26(3): 189–201.
- [15] Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment[J]. Biol Psychiatry, 2001, 49(5): 391–404.
- [16] Frisch P, Bilkei-Gorzó A, Rácz I, *et al.* Modulation of the CRH system by substance P/NKA in an animal model of depression[J]. Behav Brain Res, 2010, 213(1): 103–108.
- [17] Fehm HL, Kern W, Peters A. The selfish brain: competition for energy resources[J]. Prog Brain Res, 2006, 153: 129–140.
- [18] Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66 Suppl 7: 5–13.
- [19] Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus[J]. Brain Res Rev, 2008, 57(2): 531–553.
- [20] Sher L, Oquendo MA, Burke AK, *et al.* Combined dexamethasone suppression-corticotrophin-releasing hormone stimulation test in medication-free major depression and healthy volunteers[J]. J Affect Disord, 2013, 151(3): 1108–1112.
- [21] Xu LP, Ji JY, Song ZX, *et al.* Overnight low-dose dexamethasone suppression test in depressed patients with or without diabetes: a clinical control study[J]. Chin J Psychiatry, 2011, 44(2): 112–115. [徐乐平, 纪菊英, 宋梓祥, 等. 抑郁症伴或不伴糖尿病患者过夜小剂量地塞米松抑制试验的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(2): 112–115.]
- [22] Golden SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus[J]. Curr Diabetes Rev, 2007, 3(4): 252–259.
- [23] Zhang SY, Sui YC, Wang WH, *et al.* Plasma adrenocorticotrophic hormone levels in depressed patients with or without diabetes: a clinical control study[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 23(5): 338. [张书友, 隋云川, 汪卫华, 等. 抑郁症伴与不伴糖尿病患者血浆促肾上腺皮质激素水平的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(5): 338.]
- [24] Niu DD, Cai W. The relationship between leptin and depression[J]. J Int Psychiatry, 2007, 34(3): 140–142. [牛丹丹, 蔡巍. 瘦素与抑郁症的关系研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2007, 34(3): 140–142.]
- [25] Liu J, Zhou Y, Huang F, *et al.* Comparative study on the serum leptin level of depression and diabetes comorbidity patients[J]. J Clin Psychiatry, 2012, 22(3): 193–194. [刘军, 周云, 黄峰, 等. 抑郁症和糖尿病共病患者的瘦素水平[J]. 临床精神医学杂志, 2012, 22(3): 193–194.]
- [26] Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function[J]. Diabetes, 2004, 53(Suppl 1): S152–S158.
- [27] Kawasaki N, Asada R, Saito A, *et al.* Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue[J]. Sci Rep, 2012, 2: 799.
- [28] Catena-Dell’Osso M, Bellantuono C, Consoli G, *et al.* Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development[J]? Curr Med Chem, 2011, 18(2): 245–255.
- [29] Hou NN, Sun JZ, Liu Y, *et al.* Assessment of depression in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Diabetes, 2013, 21(9): 797–800. [侯宁宁, 孙金枝, 刘彦, 等. 2型糖尿病合并抑郁状态患者的评价[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 797–800.]
- [30] Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders[J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(9): 1554–1565.
- [31] Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, *et al.* Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 752–762.
- [32] Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, *et al.* Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 1998, 129(8): 613–621.
- [33] Musselman DL, Betan E, Larsen H, *et al.* Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(3): 317–329.
- [34] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2012[J]. Diabetes Care, 2012, 35 (Suppl 1): S11–S63.

(编辑: 李菁竹)