

Сахарный диабет типа 2 и депрессия: патогенетические механизмы взаимосвязи

Балашов П.П., Тютев Р.А.

Diabetes type 2 and depression: pathogenetic interrelation mechanisms

Balashov P.P., Tyutev R.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Балашов П.П., Тютев Р.А.

Данный обзор литературы раскрывает основные пути патофизиологического взаимообусловливания двух широко распространенных заболеваний: сахарного диабета типа 2 и депрессии. Описаны три уровня взаимосвязи: биохимический (гормональный), патопсихологический и поведенческий. Обсуждаются различные гипотезы этиопатогенеза, первичность одного из заболеваний по отношению к другому и возможные пути более эффективной терапии сочетанного течения данных заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, депрессия, патофизиология, кортизол, поведение.

This review shows basic pathways of pathophysiological interaction between 2 prevalent diseases — diabetes mellitus and depression. We have described 3 levels of interrelation: biochemical (hormonal), pathopsychological and behavioral. Different hypotheses of aetiopathophysiology, primarity of one disease to another and possible ways of more effective therapy of these diseases are also being discussed.

Key words: diabetes mellitus, depression, pathophysiology, cortisol, behavior.

УДК 616.379-008.64-02:616.895.4

Проблемы психического здоровья населения вызывают все большую озабоченность в мире. Эпидемиологические исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и проведенные в отдельных странах, показывают, что психические расстройства в течение жизни переносит значительная часть населения. Согласно расчетам ВОЗ, в каждый момент времени психические и поведенческие нарушения наблюдаются примерно у 10% населения в целом и у 20% пациентов первичного звена оказания медицинской помощи, а на протяжении жизни нейropsychические нарушения переносят примерно 450 млн человек [24]. Значительную часть из них составляют расстройства депрессивного спектра. По данным ВОЗ на 2000 г. [25], они составили около 40% от общего количества зарегистрированных в мире психических расстройств. Отмечено, что до 20—25% женщин и 7—12% мужчин хотя бы один раз в жизни перенесли депрессивный эпизод, а 3—4% всего населения планеты страдают рецидивирующей депрессией [4, 24]. Исследования также показывают, что наиболее

часто депрессия встречается у людей, уже имеющих какие-либо соматические заболевания. Так, в работах зарубежных авторов имеются сведения, что по распространенности в общей медицинской практике депрессия занимает второе место после артериальной гипертензии и наблюдается не реже чем у 1 амбулаторного больного из 10 [37]. В большом международном исследовании она выявлялась в среднем у 69% (45—95%) больных, обратившихся за медицинской помощью по поводу соматических симптомов [36]. По данным отечественного исследования КОМПАСС, депрессивные симптомы имеют место у 45,2% амбулаторных и 48,3% госпитализированных больных. У пациентов, однократно обратившихся в поликлинику в течение года, расстройства депрессивного спектра выявлялись в 33% случаев, обратившихся более 5 раз — в 62% [12]. При этом в структуре нозологии один из наиболее высоких уровней депрессии наблюдался у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД-2) — более чем у 35%, а отдельные депрессивные симптомы встречались более чем у 65% пациентов. Столь высокий уровень распространенности

депрессивной симптоматики у пациентов с СД-2 заставляет задуматься о наличии патогенетических связей между этими заболеваниями, воздействие на которую, возможно, поможет повысить эффективность лечения данных болезней.

В литературе существует несколько гипотез, описывающих различные возможности такой патогенетической связи между расстройствами тревожно-депрессивного спектра и СД-2 вкупе с сопутствующим ожирением или избыточной массой тела, каждая из которых описывает один из трех уровней — биохимический, собственно психологический и поведенческий или их сочетания. Первая из таких гипотез рассматривает различные эффекты гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси), в первую очередь эффекты гормона кортизола (гидрокортизона). Кортизол — гормон коры надпочечников, один из группы так называемых контринсулярных гормонов. Это наиболее активный из стероидных гормонов коры надпочечников, участвующий в регуляции углеводного, белкового и жирового обмена. Кортизол вырабатывается под контролем адренокортикотропного гормона (АКТГ), метаболизируется в печени, фильтруется в почечных клубочках и удаляется с мочой [27]. Известно, что повышение уровня кортизола вызывает болезнь или синдром Кушинга, которые сопровождаются рядом характерных симптомов, один из самых типичных среди которых — специфический набор массы тела. Однако установлено, что уровень кортизола может повышаться не только при этих заболеваниях. Исследования показывают, что многие пациенты с депрессией имеют те или иные нарушения, связанные с ГГН-осью [14]. Это гиперкортизолемиа и увеличение надпочечников [30], измененный суточный ритм [21, 29], отсутствие реакции на дексаметазоновый тест [8, 10], уменьшение количества рецепторов кортизола в гиппокампе [20, 29]. Используя современные методы диагностики, можно обнаружить нарушения ГГН-оси у более чем 80% пациентов с депрессией [22, 23].

Каковы же последствия этих нарушений? Такие симптомы, встречающиеся при депрессии, как сниженная психомоторная активность, изменения в структуре сна, фиксируемые полисомнографией, снижение либидо, сердечно-сосудистые изменения, когнитивный дефицит, могут быть, по крайней мере, частично объяснены воздействием высокого уровня кор-

тизола, АКТГ и кортиколиберина [19]. Длительная гиперсекреция кортизола вызывает различные метаболические нарушения: снижение массы мышечной ткани, резистентность клеток к действию инсулина, гипергликемию, снижение иммунитета и т.д. Эти метаболические нарушения характерны и для депрессивных больных, имеющих длительное повышение уровня кортизола [15, 19]. Кроме того, высокий уровень кортизола оказывает нейротоксическое действие. В настоящее время показано, что явление нейрональной пластичности гиппокампа при депрессии и такие его признаки, как нарушения структуры и функции дендритов (укорочение, снижение числа шипиков и синаптических контактов), гибель нервных и глиальных клеток, во многом связаны с длительным воздействием высокого уровня кортизола [11, 19].

Еще одним из основных патологических процессов при депрессивных расстройствах выступает дисбаланс вегетативной нервной системы с активацией симпатического отдела. Повышенное выделение катехоламинов приводит к множеству различных последствий, в том числе — повышению уровня сахара крови, увеличению потребности миокарда в кислороде вследствие возрастания частоты сердечных сокращений, артериального давления, а также к вазоконстрикции, повышает риск активации тромбоцитов, процессов агрегации и дальнейшего тромбообразования, тесно связанных с развитием острых коронарных синдромов [17]. В ряде работ показано, что у больных с депрессией нарушена эндотелиальная функция, имеющая важное значение в развитии ранних стадий атеросклероза [14]. Таким образом, на биохимическом уровне депрессия часто сопровождается нарастанием уровня кортизола и катехоламинов, которые сами по себе являются контринсулярными гормонами и способствуют повышению уровня сахара крови. Данные теоретические предположения находят отражение в исследованиях. В одной из работ были обследованы 4 681 пациент из Северной Каролины, Калифорнии, Мэриленда и Пенсильвании в возрасте от 65 лет. Средний возраст исследуемых составил 73 года. Исследование началось в 1989 г. Ни у кого из участников не было симптомов диабета. Последующие 10 лет все пациенты опрашивались регулярно на предмет наличия у них симптомов депрессии. Было показано, что у пациентов с депрессивной симптоматикой риск развития сахарного диабета существенно выше. Авторы ис-

следования также выдвинули в качестве основной гипотезы влияние гормона кортизола, но на симптомо-синдромальном уровне депрессия именно предшествовала развитию сахарного диабета и оставалась существенным достоверным фактором риска его развития [33].

Следующим патогенетическим звеном между СД-2 и депрессией является избыточная масса тела. Известно, что в классическом варианте большой депрессивный эпизод должен сопровождаться снижением массы тела. Однако в последнее время в структуре психопатологии нарастает количество так называемых атипических депрессий (например, сезонных или соматизированных), характеризующихся в ряде случаев набором массы тела вплоть до ожирения [4, 16]. Ожирение, в свою очередь, является важнейшим фактором развития инсулинорезистентности, основного патогенетического звена СД-2.

Механизмы нарастания массы тела и развития ожирения у пациентов с депрессией не до конца изучены. В литературе обсуждаются три основных механизма, которые в той или иной степени могут вести депрессивного пациента к увеличению массы тела. Первый и самый главный — изменение пищевого поведения в сторону переедания. Этот механизм чаще всего реализуется у пациентов с легкой и средней степенью депрессивных эпизодов, особенно часто встречаясь при атипичных или сезонных депрессиях [4, 16, 19, 26]. В частности, при атипичных депрессиях переедание может носить реактивный характер и характеризоваться особой склонностью к сладостям [2]. Кроме того, депрессивная симптоматика может выступать следствием других психических расстройств или заболеваний, сопровождающихся перееданием, таких как F50.2 — булимия, F50.3 — атипичная булимия или F50.4-переедание, связанное с другими психологическими расстройствами [5], а также невротических реакций и расстройства адаптации. В то же время переедание может быть проявлением самого СД-2, особенно на начальном периоде заболевания, что зачастую и приводит к нарастанию массы тела [2, 3].

В любом случае, каким бы ни был запуск механизмов развития переедания, оно приводит к набору пациентами массы тела, что, в свою очередь, на соматическом уровне вызывает нарастание толерантности к глюкозе, а на психологическом уровне усугубляет чувство недовольства своим внешним видом, своим

поведением и в конечном итоге к усугублению симптомов депрессии и тревоги. Таким образом, замыкается своего рода поведенческий порочный круг, основными этапами которого являются чередующиеся и дополняющие друг друга недовольство собой и соответствующие тревожно-депрессивные симптомы, переедание в той или иной форме и набор массы тела.

Вторым механизмом повышения массы тела при депрессии может быть снижение активности пациентов. Известно, что депрессивная симптоматика в большинстве случаев сопровождается снижением всех видов деятельности, в том числе физической активности [4, 5]. К сожалению, в настоящее время не удалось найти ни одного исследования, в котором изучалось бы влияние снижения физической активности на массу тела у депрессивных пациентов. Вероятно, это связано со сложностью оценки данного параметра, поскольку очень трудно вычленить именно данное влияние из всей совокупности симптомов депрессивного расстройства. Однако можно также предположить, что отсутствие подобных исследований может быть связано и с малым влиянием данного патогенетического компонента на изменение массы тела депрессивных пациентов в целом.

Третьей возможной причиной увеличения массы тела депрессивных пациентов является побочное действие принимаемых фармпрепаратов, в первую очередь антидепрессантов. Известно, что многие трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) и некоторые ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин и др.) вызывают прибавку массы тела в качестве побочного эффекта [4, 9, 35]. Так, в проспективном 10-летнем канадском исследовании, изучавшем факторы риска развития избыточной массы тела и ожирения, прием антидепрессантов был назван значимым предрасполагающим фактором набора массы тела наравне с женским полом, низким доходом и низкой физической активностью [32]. При тяжелых депрессиях, сопровождающихся, как правило, потерей массы тела, данные побочные эффекты считаются позитивными и желаемыми. Однако при депрессиях легкой и средней степени, атипичных и сезонных депрессиях, не сопровождающихся изначально существенной потерей массы тела, данный побочный эффект является скорее нежелательным, и иногда пациенты даже отказываются

продолжать прием предписанных антидепрессантов именно по причине набора массы тела [5].

Другая гипотеза рассматривает депрессивные состояния как следствие развития сахарного диабета, т.е. как нозогенную реакцию [28]. Описаны специфические психологические особенности, характерно развивающиеся при начале СД-2. Это связано, в частности, с тем, что СД-2 зачастую значительно меняет привычный для человека ритм жизни, заставляя существенно менять свое поведение (следить за сахаром крови, изменять рацион питания и т.д.). В данном случае речь можно вести о психофизиологической адаптации к сахарному диабету, и если эта адаптация происходит слишком медленно или неполно, как реакция нарастают тревожные или депрессивные симптомы. Среди отрицательно влияющих на психологическое состояние факторов описывают следующие:

1) неопределенность в отношении будущего, что связано с большим количеством осложнений сахарного диабета — от слепоты до ампутации конечностей в силу нарастания сосудистой патологии. В стационарах пациенты с начальными формами заболевания нередко сталкиваются с пациентами с далеко зашедшими осложнениями, что не может не вызывать чувства тревоги за свое здоровье и подавленного восприятия своего будущего;

2) утрата контроля над ситуацией, когда пациент чувствует себя беспомощным в отношении своего состояния с формированием «внешнего локуса контроля» [31, 33];

3) секретность, когда некоторые пациенты не спешат афишировать развитие у себя этого заболевания, боясь, например, потерять работу, если работодатель узнает об этом [34].

Все эти психологические факторы также способствуют развитию депрессивной симптоматики.

Еще одним фактором, способствующим развитию СД-2, является снижение поведенческой активности и развитие апатии у депрессивных пациентов. Известно, что диабет — не только заболевание, но и образ жизни, требующий четкого выполнения определенных действий для поддержания ремиссии (контроль сахара крови, соблюдение диеты, поддержание физической активности, регулярное посещение эндокринолога и т.д.). Депрессивное состояние всегда сопровождается нарушением повседневной активности, чувством апатии, и те дела, которые обычно даются человеку лег-

ко, в состоянии депрессии требуют больших усилий. Некоторые исследования указывают на то, что депрессивные пациенты хуже выполняют врачебные рекомендации, чаще нарушают режим приема лекарств и таким образом снижают эффективность терапии соматических заболеваний, в том числе и СД-2 [1, 2].

Данные литературы показывают, что чрезвычайно высокая распространенность (до 35%) депрессивных расстройств у пациентов с СД-2 имеет определенные патогенетические основания. Звеньями такой патогенетической связи являются на биохимическом уровне повышенный уровень контринсулярных гормонов — катехоламинов и кортизола, нарастание инсулинорезистентности в результате переедания и повышения массы тела. На поведенческом уровне такими факторами выступают снижение физической активности, апатия и более частое нарушение врачебных рекомендаций. Побочные эффекты некоторых назначаемых антидепрессантов также могут провоцировать набор массы тела и соответствующее усугубление инсулинорезистентности.

Учет данных факторов и совместная работа эндокринологов, психиатров и психотерапевтов в лечении сахарного диабета типа 2, сопровождаемого депрессивной симптоматикой, могут существенно повысить эффективность лечебных мероприятий, что в конечном итоге выражается в экономии лечебных средств и повышении качества и продолжительности жизни пациентов.

Литература

1. Андронов Д.М. Немедикаментозные методы коррекции гиперлипидемий // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 24—27
2. Андрищенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике // Журн. неврологии и психиатрии. 2003. № 5. С. 17—21
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. 3-е изд. М.: Универсум паблишинг, 2006. 416 с.
4. Бобров А.С. Эндогенная депрессия. Иркутск: РИО ГИУ-Ва, 2001. 384 с.
5. Вид В.Д., Попов Ю.В. Современная клиническая психиатрия: новое руководство, основанное на Международной классификации психических болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), для подготовки врачей к получению сертификата по психиатрии. М.: Речь, 2002. 407 с.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.И. Эндокринология. М.: Медицина, 2000. 320 с.
7. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотера-

- пия. Журн. им. П.Б. Ганнушкина. 2003. № 5. С. 187—190.
8. *Коханенко Э.М., Краснов В.Н.* Нейроэндокринная дисфункция при депрессиях. Клиническая психоэндокринология: сб. науч. тр. МНИИ психиатрии. М.: Изд-во МНИИ психиатрии, 1985. 322 с.
 9. *Кочетков Я.А.* Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения // Современные проблемы психиатрической эндокринологии: сб. науч. тр. / под ред. В.Н. Краснова, Л.Н. Горобец. М., 2004. С. 160—175.
 10. *Краснов В.Н.* Клинико-патогенетические закономерности динамики циркулярных депрессий: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987. 40 с.
 11. *Морозов П.В.* Клинические эффекты коаксила и нейропластичность // Психиатрия и психофармакотерапия. Журн. им. П.Б. Ганнушкина. 2005. № 2, Т. 7. С. 79—84.
 12. *Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смуглевич А.Б. и др.* Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004. № 1. С. 4—10
 13. *Оздоева Л.Д.* Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 2 (1). С. 59—64.
 14. *Омельяненко М.Г.* Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ишемической болезни сердца у женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 1. С. 47—52.
 15. *Сапронов Н.С.* Фармакология гипоталамо-надпочечниковой системы. СПб.: Специальная литература, 1998. 20 с.
 16. *Смуглевич А.Б.* Пограничная психическая патология в общей медицинской практике. М.: Рус. врач, 2000. 160 с.
 17. *Соколов Е.И.* Ишемическая болезнь сердца и депрессия: позиция кардиолога // Российский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 52—54.
 18. *Успенский Ю.П., Балукова Е.В.* Депрессивные расстройства у больных с метаболическим синдромом: клиническое значение и пути их коррекции // Трудный пациент. 2006. № 12. С. 23—27.
 19. *Bondy B.* Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment // Dialogues in clinical neuroscience. 2002. V. 4, № 1. P. 7—21.
 20. *Halbreich U., Asnis G.M., Shindeldecker R.* Cortisol secretion in endogenous depression. // Arch. Gen. Psychiatry. 1985. V. 42. P. 904—908.
 21. *Harris T.O., Borsanyi S., Messary S. et al.* Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women // British Journal of Psychiatry. 2000. V. 177. P. 505—510.
 22. *Hatzinger M.* Neuropeptides and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System: review of recent research strategies in depression // World J. Biol. Psychiatry. 2000. № 1. P. 105—111.
 23. *Heuser I., Yassouridis A., Holsboer F.* The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders // J. Psychiatry Res. 1994. V. 28. P. 341—356.
 24. *Prevalence of major psychiatric disorders in primary health care.* Goldberg D.P., Lecrubier Y. / Ustun T.B., Sartorius N., eds. Mental illness in general health care: an international study. Chichester: John Wiley & Sons on behalf of WHO. 1995. P. 323—334.
 25. *Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders* // Bull. WHO. 2000. V. 78? № 4. P. 413—426.
 26. *Katy L., Backes S., Kozhimannil D.* Depression and diabetes mellitus after pregnancy // JAMA. 2009. № 8. P. 15—24.
 27. *Larsen, Williams, Textbook of Endocrinology 10Th.* 2003. Chichester: John Wiley & Sons on behalf of WHO. 459 p.
 28. *Lustman P.J., Anderson R.J., Freedland K.E. et al.* Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature // Diabetes Care. 2000. V. 23, № 7. P. 934—942.
 29. *Modell S., Yassouridis A., Huber J., Holsboer F.* Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. // Neuroendocrinology. 1997. V. 65. P. 216—222.
 30. *Nemeroff C.B., Krishnan K.R.R., Reed D. et al.* Adrenal gland enlargement in major depression. // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. V. 49. P. 384—387.
 31. *O'Connor P.J., Crabtree B.F., Abourizk N.N.* Longitudinal study of a diabetes education and care intervention: predictors of improved glycemic control // J. Am. Board. Fam. Pract. 1992. № 7. P. 381—33877.
 32. *Patten S.B., Williams J.V., Lavorato D.H. et al.* Major depression, antidepressant medication and the risk of obesity // Psychother. Psychosom. 2009. V. 78 (3). P. 182—186.
 33. *Peyrot M., Rubin R.R.* Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults // Diabetes Care. 1997. № 4. P. 585—590.
 34. *Reynaert C., Janne P., Donckier J. et al.* Locus of control and metabolic control // Diabete Metab. 1995. № 6. P. 180—187.
 35. *Robinson N., Fuller H., Edmeades S.P.* Depression and diabetes // Diabetic Med. 2004. № 5. P. 268—274.
 36. *Simon G.E., von Korff M., Piccinelli M. et al.* An international study of the relation between somatic symptoms and depression // N. Engl. J. Med. 2006. V. 341. P. 1329—35.
 37. *Wells K.B. et al.* Caring for depression. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1996. 298 p.

Поступила в редакцию 17.12.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

Балашов П.П. — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ (г. Томск).

Тютев Р.А. — аспирант кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Сиб ГМУ (г. Томск).

Балашов П.П., Тютев Р.А.

Сахарный диабет типа 2 и депрессия: патогенетические механизмы взаимосвязи

Для корреспонденции

Тютев Роман Анатольевич, тел. 8-909-538-0940; e-mail: Romm@sibmail.com