

DEPRESE, METABOLICKÝ SYNDROM A DIABETES MELLITUS

MUDr. Jiří Podlipný, MUDr. Zdeněk Hess¹

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň, ¹Il. interní klinika FN a LF UK, Plzeň

Při úvahách o metabolickém syndromu a diabetu 2. typu v psychiatrii se v poslední době zaměřujeme na nežádoucí účinky atypických antipsychotik. V následujícím sdělení chceme zdůraznit další aspekt, kterým je zvýšená komorbidita deprese a diabetu 2. typu. Deprese zpravidla předchází rozvoji diabetu 2. typu, a proto je nutné u depresivních pacientů sledovat rizikové metabolické parametry.

Klíčová slova: deprese, metabolický syndrom, diabetes.

DEPRESSION, METABOLIC SYNDROME AND DIABETES MELLITUS

We usually focus our attention on adverse events of antipsychotic medication when thinking of metabolic syndrome and type 2 diabetes in psychiatry. We want to show another important issue in the following article, which is the increased comorbidity of depression and type 2 diabetes. Depression usually precedes the development of type 2 diabetes and therefore it is necessary to monitor the metabolic risk factors in depressive patients.

Keywords: depression, metabolic syndrome, diabetes.

Psychiat. pro Praxi, 2006; 2: 73–75

Úvod

Když debatujeme na psychiatrickém poli o metabolickém syndromu a jeho vyvrcholení, kterým je diabetes 2. typu (DM 2), bývá pozornost jednostranně soustředěna na schizofrenii a nežádoucí účinky atypických antipsychotik ze skupiny dibenzodiazepinů. Je pravděpodobné, že dibenzodiazepiny (klozapin, olanzapin) mohou provokovat vznik DM 2 (5). Poněkud se ale zapomíná na skutečnost, že s poruchou glukózové tolerance jsou svázány poruchy nálady, a tedy i depresivní porucha. Již v roce 1965 si H. M. van Praag povšiml poruchy užití glukózy u depresivních nemocných (15). Je zajímavé, že v citované práci je také uvažováno o možnosti provokace vzniku poruchy glukózové tolerance antidepressivy (antidepressivy hydrazinového typu při tehdejší absenci antidepressiv vyšší generace). Po tomto zjištění byla porucha glukózového metabolismu u depresivních pacientů opakovaně prokázána (16).

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom, nebo přesněji metabolický syndrom inzulinové rezistence, se nazývá také někdy Reavenův syndrom podle autora, který jej definoval v roce 1988 (11). Již v roce 1923 však byl popsán vztah arteriální hypertenze, hyperglykémie a hyperurikémie autorem Kylinem (8). Při výčtu symptomů sdružených v metabolickém syndromu inzulinové rezistence je pro psychiatra podstatné, že se mezi nimi nachází také trs psychických příznaků. Patří mezi ně: závislost na jídle, night eating syndrom, častější výskyt deprese a schizofrenie, stres (13, s. 16).

Reaven revidoval definici metabolického syndromu (MS) v r. 1993 a poté ji lze vyjádřit takto: centrálním nálezem je inzulinorezistence (hlavně ve svallech); následují pevně přidružené nálezy (arteriální

hypertenze, inzulinorezistentní dyslipidémie – vyšší triglyceridy a nižší HDL cholesterol, porucha glukózové tolerance), volně přidružené nálezy (mikrovaskulární angína, poruchy koagulace, poruchy fibrinolýzy, hyperurikémie) a ještě volněji přidružené (androidní obezita a ischemická choroba srdeční) (13, s. 14). V roce 2002 definoval MS expertní panel National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel (ATP III) jako přítomnost tří z pěti arbitrárně stanovených kritérií uvedených v tabulce 1 (14). Tato kritéria platí pro USA. V r. 2005 vypracovala Mezinárodní diabetická federace (IDF) se sídlem v Bruselu kritéria, která lze vztáhnout k různým populacím celosvětově (6). Kritéria pro europoidní rasu jsou uvedena v tabulce 2. Odlíšností oproti ATP III je nutná přítomnost abdominální obezity, bez které nelze MS diagnostikovat. Dále musí být přítomny alespoň dva z ostatních čtyř parametrů. Všimněme si rovněž přísnějších kritérií pro HDL cholesterol a lačnou glykémii. Není bez zajímavosti, že kritéria IDF připouštějí původní hodnoty ATP III pro obvod pasu v populaci USA.

Metabolický syndrom je jev, který se vyskytuje v naší populaci s vysokou prevalencí. Výskyt MS roste s věkem. Diabetes u nás postihuje asi 6,5 % populace. V nejstarších věkových skupinách činí prevalence DM 2 asi 16–20 % (13, s. 19–20). Diabetes 2. typu považujeme za vyvrcholení MS. Do tohoto stadia nedospějí všichni pacienti s MS.

Epidemiologická data – komorbidita diabetu 2. typu a deprese

V následující pasáži chceme na několika novějších pracích ukázat, že sledujeme komorbiditu deprese a DM 2 v epidemiologických studiích. L. A. Palinkas et al. provedli zajímavou studii v Kalifornii na populačním vzorku 971 obyvatel geografické oblasti Rancho Bernardo (10). Autoři sledovali v prospektivní studii vztah mezi výskytem depresivních symptomů a DM 2. Účastníci měli následující charakteristiky: běloši, příslušníci střední třídy, uselící, obojího pohlaví, ve věku 50–89 let. Jednalo se tedy o starší populaci. Charakteristika souboru je zajímavá tím, že je svou strukturou blízká běž-

TABULKA 1. Kritéria MS dle NCEP ATP III (2002)

triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l
lipoproteiny s velkou densitou (tzv. HDL cholesterol) $< 1,0$ mmol/l u mužů nebo $< 1,3$ mmol/l u žen
TK $\geq 130/85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba
glykémie nalačno $\geq 6,1$ mmol/l
obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen

TABULKA 2. Kritéria MS dle IDF z roku 2005

Obligatořné: centrální obezita definována obvodem pasu ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen (pro europoidní rasu)
Z NÁSLEDUJÍCÍCH ALESPŮŇ 2 PARAMETRY:
triglyceridy $> 1,7$ mmol/l nebo specifická léčba zaměřená na snížení triglyceridů
HDL cholesterol $< 0,9$ mmol/l u mužů nebo $< 1,1$ mmol/l u žen nebo specifická léčba
TK $\geq 130/85$ mmHg nebo antihypertenzní léčba
glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo diagnóza DM 2

né evropské (české) populaci. Studie vztahu depresivních symptomů a DM 2 byla prováděna prostřednictvím dvou návštěv po osmi letech: visit 1 v l. 1984–1987, visit 2 v l. 1992–1996. K detekci depresivních symptomů byla použita Beckova škála deprese (Beck Depression Inventory = BDI). Pro konstatování porušené glukózové tolerance použili autoři kritéria doporučená Americkou diabetickou asociací (ADA) z roku 1998. Byla stanovena glykémie po minimálně dvanáctihodinovém lačnění a následně proveden standardní orální glukózový toleranční test (OGTT) podáním 75 g glukózy per os. Za subjekty trpící DM 2 byli považováni ti, kteří buď užívali medikaci pro diabetes nebo jim jejich lékař oznámil, že diabetem trpí, jejich glykémie nalačno byla $\geq 7,0$ mmol/l, nebo jejich glykémie dvě hodiny po podání glukózy byla $\geq 11,1$ mmol/l. Z výsledků vyjímáme to nejzajímavější. Studie prokázala, že výskyt depresivních symptomů (BDI skóre ≥ 11) při visit 1 je signifikantně asociován s výskytem DM 2 při visit 2 ($\chi^2 = 5,41$, $P = 0,02$). Jinými slovy, depresivní skupina měla signifikantně vyšší výskyt DM 2 po osmi letech. Vyjádřeno pravděpodobností (odds ratio) bylo riziko vzniku DM 2 dvou a půlnásobné u těch, kteří při visit 1 skórovali jako depresivní (OR = 2,50; 95 % CI 1,29–4,87). Neplatí ale obrácená kauzalita. Pokud hodnotíme riziko výskytu depresivních symptomů po osmi letech u souboru s porušenou glukózovou tolerancí při visit 1, nemají probandi s poruchou glukózové tolerance větší pravděpodobnost vzniku deprese oproti probandům bez poruchy glukózové tolerance (OR = 0,73; 95 % CI 0,41–1,30). Neboli: porušená glukózová tolerance nepredikuje depresi, ale depresivní nálada predikuje vznik poruchy glukózové tolerance.

Podobně koncipovanou studii uveřejnili japonští autoři Kawakami et al. (7). Ti sledovali prospektivně vztah mezi depresivními symptomy a incidencí DM 2 (tedy nově zachycené případy) u 2380 mužů v letech 1984–1992. Omezením této studie je, že se jednalo o homogenní kohortu zaměstnanců velké elektronické firmy, tedy o ekonomicky aktivní muže. Na začátku studie byla mužům administrována Zungova sebesozovací škála deprese (ZSDS) pro zachycení depresivních symptomů. Do studie byli zařazeni pouze nediabetičtí muži. Muži pak byli pravidelně v ročních intervalech vyšetřováni na hladinu glukózy nalačno a ti, kteří ji měli zvýšenou, podstoupili OGTT na stanovení diagnózy DM 2 dle kritérií WHO. Po osmi letech byli účastníci pro statistické zhodnocení rozděleni do tří skupin podle hodnoty ZSDS: bez depresivních symptomů, s mírnými depresivními symptomy a se středně těžkými nebo těžkými depresivními symptomy. Pravděpodobnost vzniku DM 2 (hazard ratio = HR) v jednotlivých skupinách byla rozdílná. Zatímco skupina se středně těžkými a těžkými depresivními symptomy dle ZSDS oproti

nedeprativním měla pravděpodobnost vzniku DM 2 více než dvojnásobnou (HR = 2,32; 95 % CI 1,06–5,08, adjustováno na věk), skupina s mírnými depresivními symptomy měřeno ZSDS tuto vlastnost nevykazovala (HR = 1,07, 95 % CI 0,53–2,13).

Výsledky potvrdily již zjištěná fakta ze studie provedené Eatonem et al. (3), ale přesto je trochu poopravily. Eaton se domníval, že vztah DM 2 a deprese je prokazatelný pouze u pacientů léčených pro velkou depresivní epizodu (podle kritérií DSM III). Výše citované studie ovšem ukazují, že i při screeningu deprese za použití posuzovacích škál je uvedený vztah prokazatelný.

Závěrem této pasáže přiblížíme studii Nicholse a Browna (9), která pracuje s daty z roku 1999. Je zajímavá jednak svojí extenzí a dále svojí elegancí, se kterou zpracovává obrovské množství dat. Autoři si dali za cíl porovnat prevalenci deprese u pacientů trpících DM 2 s prevalencí u nediabetiků a adjustovat výsledky srovnání na hmotnost a kardiovaskulární onemocnění. Pracovali s elektronickou databází Kaiser Permanente Northwest Region ve Spojených státech. Z ní vybrali všechny členy, kteří trpí DM 2, což bylo celkem 16 180 osob. K nim randomizovaně přiřadili z databáze kontroly podle věku a pohlaví. Dále sledovali a srovnávali prevalenci deprese v obou skupinách. Další data, která byla vybrána, se týkala tělesné hmotnosti a kardiovaskulární komorbidity. Deprese byla definována tak, že ji lékaři pracující s databází diagnostikovali a kódovali podle deváté decenální revize mezinárodní klasifikace nemocí (ICD 9) (velká deprese v 11 %, nespecifikovaná deprese 85 %, dystymie 3 % a ostatní 1 %), nebo předepsali antidepressiva v terapeutické dávce (při vyloučení indikací periferní neuropatie, posttraumatická stresová porucha, úzkostná porucha, obsedantně-kompulzivní porucha a fobie). Ve výsledku byla potvrzena signifikantní jeden a půlkrát vyšší prevalence diagnózy deprese u diabetických pacientů (17,6 % diabetických versus 11,9 % nediabetických ze 100 % souboru; $p < 0,001$). Po adjustaci na pohlaví, věk, tělesnou hmotnost a přítomnost kardiovaskulárních chorob poklesl násobek prevalence deprese ve skupině s DM 2 na 1,26 (15,0 % souboru). Byly prokázány rozdíly podle pohlaví. Deprese se vyskytovala zhruba dvakrát častěji u žen, a to nezávisle na přítomnosti diabetu. Tento výsledek nepřekvapí a odpovídá známým epidemiologickým datům. Co ale bylo nové, byly výsledky vícečetné logistické regrese, která ukázala, že nejvýznamnějším prediktorem deprese u mužů byly kardiovaskulární choroby a u žen zvýšená tělesná hmotnost. Autoři z toho vyvozují doporučení pro praxi, ve které bychom se měli při uvažování o riziku rozvoje deprese u mužů zaměřit více na přítomnost kardiovaskulárních chorob a u žen na přítomnost obezity.

Průběžně uzavíráme konstatováním, že zvýšená komorbidita deprese a DM 2 je prokázána (4).

Rozdíly ve výskytu deprese u nemocných s diabetem mellitus 1. a 2. typu

Oba typy diabetu je od sebe nutno striktně odlišovat. Diabetes 1. typu (DM 1) má odlišnou etiologii, jedná se v zásadě o autoimunní onemocnění a neřadíme ho k metabolickému syndromu (12). Deprese zpravidla předchází vzniku DM 2, u „juvenilního“ DM 1 je tomu přesně naopak. Bylo přitom prokázáno, že čím dříve pacienti onemocní DM 1, tím větší má stonání psychosociální důsledky (2). To se týká především podskupiny adolescentních diabetiků trpících DM 1. Řada autorů považuje za pravděpodobné, že deprese je důsledkem psychosociální maladaptace adolescentních diabetiků trpících DM 1. V ní hrají klíčovou roli narušená sebeúcta a omezení sociálních aktivit ve srovnání s vrstevníky. U DM 2 ovšem sledujeme jiný fenomén: deprese předchází, a často i o několik let, vzniku inzulinové rezistence (3). Deprese je rizikový faktor vzniku DM 2 a je pravděpodobně biologicky svázána s dosud neznámými patofyziologickými mechanismy rozvoje DM 2. Znovu zopakujeme, že DM 2 a rezistence k inzulinu jsou vyvrcholem metabolického syndromu definovaného výše. U DM 1 je tedy deprese na rozdíl od DM 2 spíše důsledkem než příčinou diabetu (4).

Možnost genetického podkladu

Jistým pojítkem mezi DM 2 a depresí může být genetika. Zmíníme zde např. studii provedenou v Japonsku autory M. Chiba et al. (1). Byl sledován výskyt genetického polymorfismu genu pro enzym tyrosin hydroxylázu ([TH] (HUMTH01) ve vztahu k inzulinové rezistenci a přítomnosti depresivní poruchy. Tyrosin hydroxyláza (TH) je enzym, který zajišťuje produkci biogenních aminů noradrenalinu a dopaminu. Jeho dysfunkce se může podílet na patofyziologii afektivních poruch. Na základě monoaminové hypotézy deprese předpokládáme deficit TH při výskytu deprese. Soubor 41 pacientů s diagnostikovanou unipolární depresí, ovšem bez DM 2, byl srovnáván se zdravými kontrolami. Pacienti s depresí měli signifikantně vyšší zastoupení alely 7 pro TH ve srovnání s kontrolami, což platilo i pro homozygoty se dvěma alelami 7 (genotyp TH7/7). Dále byla u jednotlivých skupin měřena citlivost organismu k inzulinu. Nepřekvapí, že depresivní byli signifikantně více inzulinorezistentní (měli větší sklon později rozvinout DM 2) ve srovnání se zdravými. Když byl genetický polymorfismus vztažen k inzulinové rezistenci, bylo u depresivních pacientů zjištěno, že nejnižší citlivost k inzulinu vykazovali opět homozygoti s alelou

7 (TH7/7). Uvedená alela tedy může být genetickou spojnici deprese a DM 2.

Závěry pro praxi

Považujeme za prokázanou zvýšenou komorbiditu deprese a metabolického syndromu, resp. DM 2. Depresivní prožívání obvykle předchází manifestaci DM 2. Při péči o depresivní pacienty dbáme komplexního přístupu a nezapomínáme na screening metabolických parametrů (dyslipidémie, porušená glukózová tolerance) a antropometrických parametrů (obvod pasu, BMI, krevní tlak).

MUDr. Jiří Podlipný

Psychiatrická klinika FN a LF UK,
Alej Svobody 80, 304 50 Plzeň-Lochotín
e-mail: podlipny@fnplzen.cz

Literatura:

1. Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y, Hirai M., Satoh Y., Tashiro A, Utsumu A, Awata T, Hongo M, Toyota T: Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism* 2000; 49(9): 1145–1149.
2. Eaton WW, Mengel M, Mengel L, Larson D, Campbell R, Montague RB: Psychosocial and psychopathologic influences on management and control of insulin-dependent diabetes. *Int. J. Psychiatry Med.* 1992; 22 (2):105–117.
3. Eaton WW, Armenian HK, Gallo JJ, Pratt L, Ford D: Depression and risk for onset of Type II diabetes: a prospective, population-based study. *Diabetes Care.* 1996; 19(10).
4. Eaton WW: Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *Journal of Psychosomatic Research.* 2002; 53 (4): 903–906.
5. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC: Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(1): 19–28.
6. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome 2005. K dispozici na internetu: http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf.
7. Kawakami N, Takatsuka N, Hiroaki S, Hiroshi I: Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care.* 1999; 22, 1071–1076.
8. Kylin E: Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923; 44: 105–127.
9. Nichols GA, Brown JB: Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26, 744–749.
10. Palinkas LA, Lee PP, Barret-Connor E: A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: The Rancho Bernardo Study. *Diabet. Med.* 2004; 21, 1185–1191.
11. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
12. Svačina Š. Obezita a psychofarmaka. Triton, Praha, 2002: 35 s.
13. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Triton, Praha, 2003.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
15. van Praag HM, Leijne B: Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake and their alterations under the influence of anti-depressive drugs of the hydrazine type. *Psychopharmacol* 1965; 8: 67–78.
16. Winokur A, Meislin G, Phillips J, et al: Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry.* 1988; 145: 325–330.