

DiabezitaEDUC 2021

Projekt Slovenskej obezitologickej asociácie,
Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej
spoločnosti a časopisu Via Practica



Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Prezidentka Slovenskej obezitologickej asociácie a predsedníčka Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti

Diabezita a psychické poruchy

MUDr. Mária Kráľová, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Diabezita predstavuje jednu z globálnych zdravotných epidémií 21. storočia. Významná je jej komorbidita s psychickými poruchami – u ľudí s diabetom sú dvakrát častejšie afektívne a anxiózne poruchy, diabezita je rizikovým faktorom vzniku a rozvoja demencií, u psychicky chorých sa diabezita vyskytuje dvakrát častejšie ako vo všeobecnej populácii. Medzi diabetom a psychickými poruchami existuje vzájomná a obojsmerná súvislosť, na ktorej sa podieľajú psychologické, sociálne aj neurobiologické faktory. Komorbidita diabetu s ktoroukoľvek psychickou poruchou znásobuje zdravotnícku, sociálnu aj ekonomickú záťaž jednotlivých ochorení. Okrem toho môže výrazne negatívne ovplyvniť prognózu oboch ochorení. Podrobná analýza komorbidity diabetu a psychických porúch je nevyhnutná, aby mohli byť vyvinuté účinné preventívne a terapeutické stratégie. Psychiater musí pamätať na to, že pri chronických psychických poruchách a ich liečbe je potrebné sledovať pacientov metabolický status, lekár-nepsychiater zase na to, že pri liečbe pacienta s diabetom je potrebné sledovať aj jeho psychický stav a v prípade výskytu psychickej poruchy zapojiť do liečby psychiatra či psychológa. Ideálnym riešením pre pacientov s takouto komorbiditou by bola starostlivosť v multidisciplinárnom tíme s účasťou všetkých zainteresovaných odborníkov.

Kľúčové slová: diabezita, psychické poruchy, komorbidita, psychoreaktívne faktory, neurobiologické faktory

Diabetes and mental disorders

Diabetes represents one of the global health epidemics of the 21st century. It's comorbidity with mental disorders is considerable – affective and anxiety disorders are half as frequently in people with diabetes, diabetes is a risk factor for the beginning and development of dementias, in mentally ill diabetes occurs half as frequently as in the general population. Between diabetes and mental disorders exists a mutual bidirectional relationship, on which participate psychological, social and neurobiological factors. Comorbidity of diabetes with any mental disorder multiplies medical, social and also economic burden of individual diseases. Furthermore, it can considerably negatively affect the prognosis of both disorders. Detailed analysis of comorbidity of diabetes and mental disorders is necessary, in order to develop effective preventive and therapeutic strategies. Psychiatrist must bear in mind, that in chronic mental disorders and their treatment it is essential to follow up the metabolic condition of the patient, non-psychiatrist on the other hand has to bear in mind, that during the treatment of diabetes patient it is necessary to follow up his mental condition and in the case of appearance of mental disorder involve the psychiatrist or psychologist to the treatment. The ideal resolution for the patients with such comorbidity would be the care provided by multidisciplinary team with the contribution of all the concerned specialists.

Key words: diabetes, mental disorders, comorbidity, psychoreactive factors, neurobiological factors

Via pract., 2021;18(4):158-160

Úvod

Prevalencia diabetu, jednej z globálnych epidémií 21. storočia, celosvetovo narastá a zdravotnú, sociálnu a ekonomickú záťaž tejto epidémie ešte zväčšuje významná komorbidita diabetu a psychických porúch. Diabezita má mimoriadny dopad na telesné, ale aj psychické zdravie – skraca život v dô-

sledku kardiovaskulárnych ochorení a zhoršuje kvalitu života v dôsledku komorbidných psychických porúch, najmä depresie a anxiózných porúch.

Tieto najčastejšie psychické poruchy predstavujú pre chorého ďalšiu záťaž (zvyšujú celkovú morbiditu, mortalitu, subjektívne utrpenie, zhoršujú kvalitu života). Medzi medicínske odbory, ktoré

nevyhnutne musia riešiť špeciálne problémy spojené práve s diabetom, patrí teda nepochybne aj psychiatria.

Psychické poruchy pri diabete

Podľa výsledkov National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) bola u obéznych respondentov (BMI \geq 30 kg/m²) signifikantne vyššia celoživotná

aj 12-mesačná prevalencia tak afektívnych, ako aj anxiózných porúch, konkrétne periodickej depresívnej poruchy, bipolárnej afektívnej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy, panickej poruchy a agorafóbie (1). Súvislosť obezity a psychických porúch ovplyvňujú mnohé faktory reaktívnej aj biologickej povahy: obezita pôsobí ako psychologický stresor, schopný vyvolať u disponovanej osobnosti psychoreaktívnu poruchu. Ľudia s nadmernou hmotnosťou sú pre svoju hmotnosť diskriminovaní – štúdie, ktoré hodnotili, do akej miery sa ľudia cítia diskriminovaní z dôvodu svojej hmotnosti, konzistentne zisťujú, že 30 – 50 % obéznych jedincov (oproti len 6 % ľudí s normálnou hmotnosťou) takúto diskrimináciu zažíva (2). Vo väčšine prípadov sú však medzi obezitou a psychickou poruchou aj biologické spojitosti, pravdepodobne geneticky sprostredkované. Bola formulovaná „leptínová hypotéza“ depresie, podľa ktorej môže leptínová rezistencia zohrávať istú úlohu v regulácii nálady. Nedostatok až chýbanie inhibície príjmu potravy u obéznych je pravdepodobne spôsobené mechanizmom fyziologickej leptínovej rezistencie, podobne ako je to u diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s inzulínovou rezistenciou. Leptínová rezistencia teda môže predstavovať jedno z potenciálnych biologických spojení medzi obezitou a depresiou (3). V štúdií, ktorá sledovala výskyt psychických porúch u pacientov špecializovaného centra pre liečbu obezity na Taiwane, bola najmenej jedna psychická porucha diagnostikovaná u 42 % pacientov (4). Konzistentným výsledkom všetkých epidemiologických štúdií je zistenie, že psychické poruchy, najmä afektívne a anxiózne, sa u obéznych vyskytujú až dvojnásobne častejšie ako vo všeobecnej populácii (5) a že prevalencia depresie je u ľudí s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) asi trikrát vyššia a s DM2T asi dvakrát vyššia ako vo všeobecnej populácii (6). Mimoriadne dôležité zistenia sa týkajú diabezity ako modifikovateľného rizikového faktora vzniku a rozvoja demencií. Diabezita vedie k akcelerácii aterosklerózy a tým k rozvoju ischemických zmien v celom organizme vrátane mozgu, teda je zrejším rizikovým faktorom rozvoja vaskulárnych demencií. Zistilo sa však aj

to, že diabezita a s ňou spojené metabolické a imunologické zmeny prispievajú k rozvoju neurodegeneratívnych zmien v mozgu. Obezita v strednom veku je rizikovým faktorom rozvoja Alzheimerovej choroby (AD), ale predikuje aj skorší nástup klinických prejavov demencie pri Alzheimerovej chorobe. V prospektívnej populačnej štúdií „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ sa zistilo, že zvýšenie BMI (body mass index/index telesnej hmotnosti) v strednom veku o jednu jednotku znamenalo skorší nástup Alzheimerovej choroby, a to až o 6,7 mesiaca ($p = 0,013$), naproti tomu normálna hmotnosť v strednom veku oddialila nástup klinických prejavov AD (7).

Všetky tieto epidemiologické zistenia dávajú opodstatnenie odporúčaniam, aby na pracoviskách, ktoré sa špecializujú na liečbu obezity či diabezity, pracoval multidisciplinárny tím s účasťou psychológov, prípadne psychiatrov. Prítomnosť nediagnostikovanej a neliečenej psychickej poruchy totiž znamená horšiu prognózu liečby obezity či diabezity.

Diabezita u psychicky chorých

Ľudia s vážnymi psychickými poruchami sú oproti všeobecnej populácii oveľa náchylnejší na včasný vznik obezity a na jej pretrvávanie napriek snahám o liečbu. V roku 2012 boli publikované výsledky „Nurses Health Study“, prospektívneho sledovania 65 955 žien vo veku 54 – 79 rokov v rokoch 1996 – 2006. Každé 2 roky bola sledovaná hmotnosť a prítomnosť depresie. Prítomnosť depresie počas prvých troch kontrol znamenala zvýšené riziko obezity počas druhých troch kontrol (OR 1,38) a prítomnosť obezity počas prvých kontrol znamenala zvýšené riziko depresie počas posledných kontrol (OR 1,11) (8). Keďže DM2T aj obezita často súvisia s nezdravými stravovacími návykmi, neprekvapuje, že strava nízkej kvality (vysokoenergetické jedlo bohaté na cukor a tuk) tiež so sebou nesie významné riziko rozvoja depresie, kým vyvážená strava má protektívny efekt (9). Depresia vykazuje vysokú komorbiditu s DM2T, ľudia s depresiou majú o 32 – 41 % vyššie riziko rozvoja diabetes mellitus, depresia sa vyskytuje u 17,6 % diabetikov 2. typu (vo všeobecnej populácii u 9,8 % ľudí). Depresia má negatívny dopad na

spoluprácu diabetika pri liečbe jeho základného ochorenia (nedodržiava diabetickú diétu, režim, má nedostatočnú adhérenciu k medikamentóznej liečbe). Toto všetko v konečnom dôsledku vedie k zhoršeniu metabolickej kontroly DM, k rozvoju akútnych komplikácií, ale najmä k vyššiemu výskytu mikro- a makroangiopatických neskorých diabetických komplikácií a k významnému zhoršeniu kvality života diabetika. Komorbidita DM s depresívnou poruchou znamená signifikantne zvýšené riziko predčasného úmrtia chorého z akejkoľvek príčiny oproti pacientom so samotnou depresiou alebo so samotným DM (10, 11). Aj ľudia s inými duševnými poruchami, ako je napr. schizofrénia, majú zvýšené riziko rozvoja DM2T. Kým komplexná súvislosť medzi schizofréniou a diabetom je stále nejasná, niekoľko štúdií naznačili, že má na nej podstatný podiel liečba antipsychotikami, pri ktorej dochádza k zmenám metabolizmu glukózy (12). Ľudia so závažnými psychickými poruchami majú oveľa vyššie riziko rozvoja diabetu ako všeobecná populácia, celkovo je prevalencia diabetu u psychicky chorých dvakrát až trikrát vyššia ako u rovnako starých ľudí bez duševnej poruchy (13). Výsledky epidemiologických štúdií konzistentne zisťujú prevalenciu obezity u 25 – 60 % pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou, u 30 – 70 % pacientov so schizofréniou a u 20 – 55 % pacientov s depresívnou poruchou. Medzi obezitou či diabetom, teda aj diabezitou a psychickou poruchou, existuje obojsmerná vzájomná súvislosť, podporovaná psychologickými, sociálnymi a neurobiologickými (vrátane iatrogénneho vplyvu psychofarmák) faktormi, ktoré pri rôznych psychických poruchách zohrávajú rôznu úlohu (14). Nadváha a obezita sa u psychicky chorých vyskytuje 2 – 3-násobne častejšie ako vo všeobecnej populácii. Na vzniku diabezity u človeka s psychickou poruchou sa podieľajú jadrové psychopatologické prejavy, prispieva k nemu nezdravý životný štýl psychicky chorých vrátane vplyvu stravovacích návykov aj sociálne dôsledky psychickej poruchy. Súvislosť diabezity so závažnými psychickými poruchami je však podmienená aj spoločnými patofyziologickými mechanizmami, z ktorých niektoré sú známe, ale mnohé ešte len

čakajú na objasnenie. Najviac poznatkov je v oblasti patofyziologických súvislostí medzi depresiou a diabetizitou. Depresia a stresové životné udalosti zvyšujú riziko obezity a metabolického syndrómu (15, 16). Komplexné patofyziologické súvislosti medzi depresiou, metabolickým syndrómom a kardiovaskulárnymi ochoreniami vysvetľuje model depresie ako chronického stresu s dysfunkciou hypotalamo-pituitárno-adrenálnej osi (17). Na chronickom stresom indukovanom náraste hmotnosti a rozvoji sprievodných metabolických porúch sa okrem hypotalamo-pituitárno-adrenálnej osi podieľajú aj viaceré neuropeptidy a črevné hormóny vrátane neuropeptidu Y, orexínu, grelínu a ďalších (16). Ďalším dôležitým modelom, ktorý sa pokúša o objasnenie recipročných patofyziologických súvislostí medzi diabetizitou a psychickými poruchami, je os črevná mikrobiota-mozog. V ostatných dekádach narastajú poznatky o tom, ako periférne orgány, najmä gastrointestinálny trakt, komunikujú s centrálnym nervovým systémom (18). Pri črevnej dysbióze mikrobiota generuje faktory, ktoré narušujú homeostázu medzi imunitným, metabolickým a nervovým systémom. Dôležité je, že súvislosti sú obojsmerné – obezita a diabetes negatívnu spätnú väzbu ovplyvňujú črevnú mikrobiotu a tak spôsobujú dysbiózu. Diéta je hlavným environmentálnym faktorom ovplyvňujúcim zloženie gastrointestinálnej mikrobiálnej komunity. Existuje veľa dôkazov o tom, že črevná mikrobiálna komunita je pri diabetizite, rovnako ako pri depresii, narušená (19). Zápalové procesy v dôsledku črevnej dysbiózy sú považované za jeden z hlavných faktorov provokujúcich obezitu aj diabetizu. Dominuje najmä zvýšená absorpcia komponentu bakteriálnych bunkových stien lipopolysacharidu z čreva, ktorý spolu s ďalšími imunitnými stimulantmi spúšťa zápalové procesy v organizme tým, že indukuje expresiu proinflatórných cytokínov. Imunitná aktivácia a inflamatórne procesy sú už dlho považované za etiologický faktor afektívnych porúch, o čom hovorí tzv. cytokínová hypotéza depresie. Inflamatórne procesy indukované dysbiotickou črevnou mikrobiotou tak predstavujú jedno z pravdepodobných patofyziologických prepojení diabetizity a depresívnych porúch (20).

Záver

Obezita aj diabetes mellitus 2. typu (vo veľkej väčšine prípadov v komorbidite) sa stali globálnou epidémiou a ich prevalencia stále narastá, čo znamená aj narastajúcu zdravotnú, sociálnu a ekonomickú záťaž. Recipročný vzťah medzi diabetizitou a psychickými poruchami, najmä depresiou, tento problém ešte zvyrazňuje. Podrobná analýza komorbidity diabetizity a psychických porúch je nevyhnutná, aby mohli byť vyvinuté účinné preventívne a terapeutické stratégie. Medzi diabetizitou a psychickými poruchami existuje vzájomná a obojsmerná súvislosť. Zdá sa, že v prípade afektívnych porúch sú rozhodujúce patofyziologické, resp. neurobiologické súvislosti medzi oboma ochoreniami, ale v prípade psychóz z okruhu schizofrenie je významnejší vplyv psychofarmakologickej liečby. Pri výbere lieku pre pacienta s psychickou poruchou vo všeobecnosti treba brať ohľad na jeho bezpečnosť a znášanlivosť u konkrétneho pacienta, teda „ušiť mu terapiu na mieru“. Ak volíme liek, ktorý je zaťažený vyšším rizikom nárastu hmotnosti alebo metabolických komplikácií, prípadne ak sa liek, ktorý pacient horšie toleruje, nedá zameniť za iný, mala by byť starostlivosť o pacienta interdisciplinárna, aby boli pod kontrolou všetky jeho komorbídne ochorenia. Pre obezitológov, diabetológov aj iných lekárov-nepsychiatrov je dôležité pamätať na to, že u ľudí s diabetizitou sa preukázateľne častejšie vyskytujú mnohé psychické poruchy. Komorbidity diabetizity s akoukoľvek psychickou poruchou môže výrazne negatívne ovplyvniť prognózu oboch ochorení. Pri liečbe pacienta s diabetizitou je preto potrebné sledovať aj psychický stav pacienta a v prípade vyskytnutia sa psychickej poruchy zapojiť do liečby psychiatra či psychológa. Ideálnym riešením pre pacientov s takouto komorbidity by bola starostlivosť v multidisciplinárnom tíme s účasťou všetkých zainteresovaných odborníkov.

Konflikt záujmov: *Prednášajúci pre Schwabe, Lundbeck, KRKA, Servier. Konzultant/odborný poradca pre Schwabe, Lundbeck, KRKA, Servier, Angelini.*

Literatúra

1. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle K, Kessler RC. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 July; 63(7):824-830.

- Spahlholz J, Baer N, König HH, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Obesity and discrimination – a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev*. 2016;17:43-55.
- Hamer M, Batty GD, Kivimäki M. Risk of future depression in people who are obese but metabolically healthy: the English Longitudinal Study of Ageing. *Mol Psychiatry*. 2012 September; 17(9):940-945.
- Lin HY, Huang CK, Tai CM, Lin HY, Kao YH, Tsai CC, Hsuan CF, Lee SL, Chi SC, Yen YC. Psychiatric disorders of patients seeking obesity treatment. *BMC Psychiatry*. 2013;13:1.
- Avila C, Holloway AC, Hahn MK, Morrison KM, Restivo M, Anglin R, Taylor VH. An overview of links between obesity and mental health. *Curr Obes Rep*. 2015;4:303-310.
- Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J. Affect. Disord*. 2012;142 (Suppl. 1):S8-S21.
- Chuang YF, An Y, Bilgel M, Wong DF, Troncoso JC, O'Brien RJ, Breitner JC, Ferrucci L, Resnick SM, Thambisetty M. Mid-life Adisposity predicts earlier onset of Alzheimer's dementia, neuropathology and presymptomatic cerebral amyloid accumulation. *Mol Psychiatry*. 2016 July; 21(7):910-915.
- Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimäki M, Rubin RR, Hu FB. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1171-80.
- Jacka FN, O'Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med*. 2017;15:23.
- Yu M, Zhang X, Lu F, Fang L. Depression and risk for diabetes: a meta-analysis. *Can. J. Diabetes*. 2015;39:266-272.
- de Groot M, Cric K., Long M, Saha C, Shubrook JH. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:2174-2181.
- Holt RI, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J. Psychopharmacol*. 2005;19:56-65.
- Mangurian Ch, Newcomer JW, Modlin Ch, Schillinger D. Diabetes and Cardiovascular Care Among People with Severe Mental Illness: A Literature Review. *J Gen Intern Med*. 2016;31(9):1083-91.
- Taylor VH, McIntyre RS, Remington G, Levitan RD, Stonehocker B, Sharma AM. Beyond Pharmacotherapy: Understanding the Links Between Obesity and Chronic Mental Illness. *Can J Psychiatry*. 2012;57(1):5-12.
- Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Pennin BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatr*. 2010;67:220-229.
- Razzoli M, Bartolomucci A. The dichotomous effect of chronic stress on obesity. *Trends Endocrinol. Metabol*. 2016;27:504-515.
- Foguet-Boreu Q, Fernandez San Martin MI, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with a severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:141.
- Farzi A, Hassan AM, Zenz G, Holzer P. Diabetes and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut brain axis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019;66:80-93.
- Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol. Psychiatr*. 2016;21:786-796.
- Pushpanathan P, Mathew GS, Selvarajan S, et al. Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol*. 2019;37:268-77.

MUDr. Mária Kráľová, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK
a UNB, Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
macula.kocuro@gmail.com

