

# Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания

Профессор Е.Г. Старостина<sup>1</sup>, М.Н. Володина<sup>1</sup>, к.м.н. И.В. Старостин<sup>2</sup>, профессор А.Е. Бобров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦК кардиологии» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «ФМНИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлены последние данные по эпидемиологии, клиническому значению и патогенетической связи сахарного диабета (СД) и депрессивных расстройств. На основании анализа показателей распространенности депрессии в различных группах больных СД обсуждаются их различия, обусловленные методиками диагностики депрессии и дизайном исследования, а также социокультуральными особенностями разных стран. Приводятся обширные данные, доказывающие негативное влияние коморбидной депрессии на развитие хронических осложнений диабета, качество жизни, снижение работоспособности и смертность больных СД. Рассматриваются психологические аспекты взаимосвязи СД и депрессии, а также основные общие патофизиологические звенья данной ассоциации, включая генетические, нейробиохимические, нейроэндокринные, метаболические, иммуновоспалительные и сосудистые. Рассматривается понятие «метаболической депрессии», отражающей тесную ассоциацию метаболического синдрома с депрессивным расстройством и являющейся наиболее сильным предиктором последующего развития СД 2-го типа. С учетом данных о возможном положительном влиянии терапии депрессии на течение СД и анализа состояния медицинской помощи больным диабетом и депрессией в разных странах сделан вывод о необходимости скрининга и лечения депрессии в рамках обязательной рутинной помощи больным СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, депрессия, коморбидность, факторы риска, антидепрессанты.

**Для цитирования:** Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В., Бобров А.Е. Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // РМЖ. 2017. № 22. С. 1613–1620.

## ABSTRACT

Depression and diabetes mellitus as comorbid disorders

Starostina E.G.<sup>1</sup>, Volodina M.N.<sup>1</sup>, Starostin I.V.<sup>2</sup>, Bobrov A.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

<sup>3</sup> Moscow Scientific Research Institute of Psychiatry - a branch of the Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky

The literature review presents the recent data on epidemiology, clinical significance and pathophysiological association of diabetes mellitus and depressive disorders. Based on the analysis of the prevalence of depression in various groups of patients with diabetes mellitus, we discuss the discrepancies in the prevalence rates related to differences in diagnostic approaches to depression and study designs, as well as to social and cultural characteristics in various countries. The review contains ample evidence proving the negative impact of comorbid depression on the development of late diabetes complications, quality of life, loss of productivity and mortality of diabetic patients. We review psychological aspects of the association between depression and diabetes, as well as its main common pathophysiological aspects, including genetic, neurochemical, neuroendocrine, metabolic, immune, inflammatory and vascular. The term "metabolic depression" is discussed that reflects a close association of the metabolic syndrome with depressive disorders and being a major predictor of subsequent type 2 diabetes mellitus. Taking into account the data on potential positive impact of depression treatment on the course of diabetes and the analysis of medical care for patients with diabetes and depression in various countries, we conclude that screening and treatment of depression should become the necessary component of routine care for diabetic patients.

**Key words:** diabetes mellitus, depression, comorbidity, risk factors, antidepressants.

**For citation:** Starostina E.G., Volodina M.N., Starostin I.V., Bobrov A.E. Depression and diabetes mellitus as comorbid disorders // RMJ. 2017. № 22. P. 1613–1620.

## Введение

Сахарный диабет (СД) наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких относится к четырем основным категориям неинфекционных заболеваний, влекущим за собой растущую нагрузку на систему здравоохранения, наносящим ущерб экономическому развитию и создающим угрозу благополучию значительных групп населения, особенно в возрасте 50 лет и старше [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на эти четы-

ре группы заболеваний приходится подавляющая часть бремени болезни<sup>1</sup> (77%) и преждевременной смертности (88%) в странах Европы, причем распространенность СД с 1990 по 2013 г. в мире выросла на 45% [3]. СД повышает риск развития не только соматических заболеваний (например, сердечно-сосудистых и хронической болезни по-

<sup>1</sup>Бремя болезни – инвалидизация населения и связанный с этим рост потребностей в услугах здравоохранения и расходов на медицинскую помощь.

чек), но и психических расстройств: депрессивных, тревожных, различных форм психоэмоционального дистресса, которые в совокупности сопровождаются выраженным ухудшением качества жизни [1, 2, 4, 5]. Эффективное участие больного в лечении СД, т. е. высокая комплаентность, невозможно без его способности воспринимать, перерабатывать и использовать на практике новую информацию, т. е. без хорошего функционирования когнитивной и эмоциональной сфер [6, 7]. Данный обзор посвящен анализу данных об ассоциации СД с депрессивными расстройствами и их влиянии на течение СД. Несмотря на существование ряда отечественных обзоров по этой тематике [8–12], она не теряет своей актуальности в связи с постоянно появляющимися новыми данными и большим количеством нерешенных вопросов. Основное внимание в данном обзоре будет уделено эпидемиологии и клиническому значению депрессии у больных СД, общих патофизиологических нарушениях при СД2 и депрессии, анализу связанных с депрессией практических проблем, без решения которых вряд ли возможно осуществлять эффективную помощь пациентам с СД. За рамками этого обзора остаются подробное описание клинической картины депрессивных расстройств, их дифференциальная диагностика у больных СД и особенности применения антидепрессантов; все эти аспекты были подробно проанализированы нами ранее [7].

### **Эпидемиология депрессии у больных сахарным диабетом**

По данным ВОЗ, депрессия стоит на третьем месте среди причин нарушения трудоспособности населения мира [13]. У лиц с хроническими соматическими болезнями вероятность сопутствующей депрессии увеличивается. Так, при обследовании более 245 тыс. человек в 60 странах распространенность депрессии (по критериям МКБ-10) у пациентов с одним или несколькими хроническими соматическими заболеваниями составила 9,3–23%; при этом больные с депрессией и СД расценили состояние своего здоровья как значительно худшее, чем пациенты с депрессией и любыми другими хроническими болезнями [14].

Распространенность депрессивных расстройств и депрессивной симптоматики у больных СД выше, чем в популяции. Данные о том, насколько этот показатель СД превышает популяционный, сильно разнятся – от 24% до 100% [15–18]. Такой разброс объясняется в первую очередь разными методами выявления депрессии: клиническое интервью психиатра дает более объективные показатели, чем диагностические шкалы, которые часто способствуют гипердиагностике [15, 18–24]. Однако клиническая диагностика депрессии для оценки ее распространенности проводилась в очень небольшом числе исследований; еще меньше работ, где использовалась и клиническая диагностика депрессии, и строгие критерии определения СД (не по самоотчету пациентов) [18]. Показатели распространенности депрессии зависят и от метода формирования выборки больных СД, и от дизайна исследования. Влияние методологии исследования на результат хорошо иллюстрируется следующими данными. Anderson и et al. [15] в систематическом обзоре показали, что в неконтролируемых исследованиях частота коморбидной депрессии составляла 30%, в контролируемых – 21% (оставаясь в 2–3 раза выше популяционной), в клинической выборке – 32%, в территориальной – 20%; при шкальной диагностике – 31%, при проведении психиатрического интервью – 11%.

По данным Gavard et al. [25], текущая распространенность депрессии у больных СД, диагностированной с помощью психиатрического интервью в контролируемых исследованиях, составила в среднем 14% (8,5–27,3%), а в неконтролируемых исследованиях – 15,4% (11,0–19,9%); эти показатели как минимум в три раза превышают распространенность большого (т. е. клинически манифестного) депрессивного расстройства среди взрослого населения США. Распространенность же клинически значимой депрессивной симптоматики, выявленной у больных СД шкальным методом, составила 32,4% (от 21,8 до 60%) в контролируемых исследованиях и 19,6% (от 10,0 до 28,0%) в неконтролируемых. Таким образом, если опираться на шкальную диагностику, то частота депрессивных симптомов в 2–3 раза превышает частоту депрессии как болезни (расстройства), диагностированной клинически. Эти различия можно объяснить тем, что высокие баллы симптомов депрессии по шкалам самоотчета отражают в большей степени общее психоэмоциональное неблагополучие и связанный с диабетом дистресс, чем наличие клинических психических расстройств.

Обобщая различные литературные данные, можно сделать вывод, что суммарно субпороговой депрессией и большой депрессией страдает примерно треть больных СД [19, 26, 27]. Хотя некоторые авторы не нашли различий в распространенности депрессии между двумя типами СД [15, 28], при СД2 она, по-видимому, встречается все же чаще, что отчасти можно связать со старшим возрастом больных и большим числом хронических сопутствующих заболеваний [20, 26].

Впрочем, данные о распространенности депрессии в различных возрастных группах больных СД неоднородны. Так, Berge et al. [29] считают, что пациенты с СД старше 70 лет страдают депрессией ненамного чаще, чем лица без СД того же возраста, в то время как среди больных СД в возрасте от 40 до 50 лет частота депрессии вдвое выше, чем среди их сверстников без СД. Повышение риска депрессии у больных СД относительно молодого возраста может быть обусловлено общими патогенетическими звеньями этих двух заболеваний, в т. ч. более низким социально-экономическим статусом и наличием системного воспаления [30]. Если предположить, что психологические стрессовые факторы способствуют манифестации хронических соматических болезней в более раннем возрасте [31], то это также отчасти объясняет более высокий риск депрессии у относительно молодых больных СД2 [32].

Специфичные для СД факторы риска депрессии включают постановку диагноза СД, выявление его хронических осложнений, особенно ретинопатии с исходом в слепоту и болевой полинейропатии, стойко неудовлетворительный контроль гликемии, перевод на инсулинотерапию, регулярные проблемы с гипогликемиями [26, 33]. К неспецифичным для СД факторам риска депрессии, помимо относительно молодого возраста, относятся старческий возраст в сочетании с хроническими сопутствующими заболеваниями, женский пол, отсутствие социальной поддержки, низкий социально-экономический статус, стрессовые события жизни, сердечно-сосудистые интервенционные процедуры в анамнезе. Однако главные предикторы будущей депрессии у больных СД и у лиц, страдающих СД, одинаковы: это наличие хотя бы одного депрессивного эпизода в анамнезе или в текущий момент [34, 35].

### Взаимное влияние сахарного диабета и депрессии

При сочетании СД с депрессией их течение и прогноз (степень тяжести, осложнения, эффективность лечения и смертность) хуже, чем для каждого из заболеваний в отдельности [36–38]. Депрессия при СД не только возникает чаще, чем в популяции, но и имеет более затяжное течение (более чем в 70% случаев депрессивные эпизоды у больных СД продолжаются дольше 2 лет); чаще, чем в популяции, встречается «двойная» депрессия (наложение депрессивных эпизодов на дистимию – хронически протекающую слабовыраженную депрессию). Рецидивы отмечаются почти у 80% больных СД с депрессией со средней частотой около 1 эпизода в год [26, 39, 40]. Частота рецидивов у больных СД с депрессией вдвое больше, чем у лиц без СД (8,8% и 4,3% соответственно,  $p < 0,001$ ), а отношение шансов на рекуррентную депрессию у больных СД достигает 1,91 (95% ДИ 1,32–2,76) [41].

С другой стороны, СД у больных с депрессией также протекает тяжелее по многим причинам. Депрессия ухудшает комплаентность пациентов, они реже проводят самоконтроль гликемии, отказываются от здорового образа жизни, не соблюдают рекомендации по рациональному питанию, переедают или, напротив, сокращают потребление пищи, страдают гиподинамией, злоупотребляют табаком и алкоголем, не выполняют правила ухода за ногами [36, 42–48]. Данные о влиянии депрессии на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) тем не менее несколько противоречивы. Многочисленные исследования «поперечного» (одномоментного) дизайна указывали на наличие ассоциации между уровнем HbA1c как интегрального показателя углеводного обмена за последние 3 мес. и депрессией при обоих типах СД, хотя сила этой ассоциации была небольшой [36, 48]. Однако в отечественном исследовании с одномоментным дизайном [49] многофакторный регрессионный анализ не выявил независимой ассоциации депрессивной симптоматики с HbA1c, что может быть обусловлено более высоким средним уровнем HbA1c, чем в зарубежных работах, что нивелирует «вклад» депрессии в гипергликемию. Аналогичное отсутствие корреляции между степенью компенсации углеводного обмена и депрессией было показано и Fischer et al. [50]. В некоторых проспективных исследованиях также было выявлено негативное влияние депрессии на компенсацию углеводного обмена [51, 52], однако чаще такую ассоциацию проспективно подтвердить не удавалось [53–55].

Несмотря на неоднозначные результаты изучения возможной связи депрессии с уровнем HbA1c, в проспективных исследованиях накоплено достаточно данных о неблагоприятном влиянии депрессии на частоту и степень тяжести микро- и макрососудистых осложнений СД, включая периферическую и автономную нейропатию, ретинопатию и нефропатию (начиная со стадии микроальбуминурии вплоть до терминальной хронической болезни почек (ХБП)), сексуальную дисфункцию, ампутации нижних конечностей. Кроме того, депрессия в 3,5 раза увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с таковыми у лиц без депрессии [54, 56–61]. Так, вероятность развития микроангиопатий у больных СД, когда-либо страдавших депрессией, повышалась в разные годы наблюдения в 5,13–6,58 раза [62]. Поскольку связь между уровнем HbA1c и депрессией не всегда очевидна, приходится предположить, что негативное влияние депрессии на микро- и

макрососудистые осложнения СД опосредуется не только и не столько гипергликемией, но и (вероятно, даже в большей степени) недостаточным соблюдением пациентами с депрессией рекомендаций по коррекции других факторов риска [26], о чем говорилось выше, а также через описанное для депрессии усиление системного воспаления с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и вазоконстрикторов [63]. У пациентов с большой депрессией и СД в 1,5–2 раза повышается вероятность наличия кластера из трех и более сердечно-сосудистых факторов риска по сравнению с больными СД без депрессии. Больные СД в сочетании с большой депрессией чаще курят, страдают ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией, чем пациенты с СД без депрессии [64, 65].

Что касается возможной связи между депрессией и острыми осложнениями СД, то этот аспект крайне мало изучен. Есть указания на то, что депрессия является независимым фактором риска тяжелых гипогликемий [66], увеличивает их частоту и сокращает время до первой гипогликемии [67]. В единственной работе, где изучали возможную связь между депрессией и диабетическим кетоацидозом, такая ассоциация отсутствовала [49].

Как физическое, так и психологическое самочувствие больных СД и депрессией и их качество жизни существенно хуже, чем у пациентов с каждым из этих заболеваний в отдельности [68–70]. Lustman et al. [71] показали, что выраженность 9 из 11 симптомов, которые обычно относят к декомпенсированному СД (жажда, сухость слизистых, непреднамеренное снижение массы тела и т. д.), не коррелирует с уровнем HbA1c (значимая корреляция выявлена лишь для полиурии). В то же время баллы депрессии (опросник Бека) находились в умеренной корреляции с 9 из 11 симптомов гипергликемии и с 5 из 6 симптомов гипогликемии. В другом исследовании [72] более чем у 4000 больных СД оказалось, что после поправки на демографические характеристики, объективные показатели тяжести СД и сопутствующих заболеваний у пациентов с СД и депрессией имелось больше симптомов СД (в среднем 4,4 симптома), чем у больных СД без депрессии (в среднем 2,46 симптома,  $p < 0,0001$ ). При этом суммарное число симптомов СД коррелировало с числом симптомов депрессии, а регрессионный анализ показал значимую связь депрессии с каждым из 10 симптомов СД. Интересно, что сила корреляции между симптомами СД и депрессией была больше, чем между симптомами диабета и уровнем HbA1c и осложнениями СД. Таким образом, большинство традиционных «симптомов диабета» является ненадежными показателями декомпенсации, если пациент одновременно страдает депрессией.

Депрессия сама по себе – одно из самых инвалидизирующих хронических заболеваний, но вызванное ею нарушение психического и физического функционирования значительно усиливается, если депрессия развивается у пациента с другим хроническим заболеванием, таким как СД [73]. Сочетание депрессии с СД нарушает работоспособность, трудоспособность и продуктивность пациентов [21, 44, 74, 75]. В исследовании Egede [74] вероятность нетрудоспособности длительностью  $\geq 7$  дней у пациентов с только депрессией, с только СД и с сочетанием депрессии и СД была выше, чем у лиц, не страдавших ни одним из этих заболеваний (отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ составило соответственно 3,08, (95% ДИ 2,56–3,69), 1,50 (95% ДИ 1,16–1,91) и 3,25 (95% ДИ 1,69–6,23) раза. Аналогичные ре-

зультаты были получены для длительности пребывания в стационаре у больных с депрессией (ОШ 4,00, 95% ДИ 3,45–4,60), СД (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,36–1,95) и с сочетанием обоих заболеваний (ОШ 5,61, 95% ДИ 3,62–8,69). Риск инвалидизации при сочетании СД с депрессией повышается в 4,1 раза (95% ДИ 2,7–6,2) [62], т. е. он существенно больше, чем простое сложение эффектов каждого из заболеваний, которое повышает риск инвалидизации лишь в 2,21 раза.

Сочетание СД с тяжелой депрессией увеличивает расходы на медицинскую помощь в первичном звене на 51%, на любую амбулаторную помощь – на 75% и суммарные расходы – на 86% [44, 76]. В США суммарные расходы на медицинскую помощь больным СД с сопутствующей депрессией в 4,5 раза превышают таковые пациентам с СД без депрессии [77]. Больные СД с депрессией и сами расходуют на лечение значительно больше денег, чем пациенты с СД без депрессии [68].

Наконец, самое важное – это данные проспективных исследований о том, что депрессия у больных СД повышает смертность [58, 75]. Так, в ходе трехлетнего наблюдения более 4000 больных СД2 методом регрессионного анализа с поправкой на многочисленные вмешивающиеся факторы было установлено, что нетяжелая депрессия сопровождается увеличением риска смерти в 1,67 раза ( $p=0,003$ ), а большая депрессия – в 2,3 раза ( $p<0,0001$ ). Продолжая наблюдать эту когорту больных в течение 5 лет, те же исследователи показали, что большая депрессия значимо ассоциировалась с общей смертностью (ОР 1,52; 95% ДИ 1,19–1,95) и со смертностью, не обусловленной онкологическими заболеваниями или любыми клиническими проявлениями атеросклероза (2,15; 95% ДИ 1,43–3,24), в то время как ассоциация нетяжелой депрессии со смертностью потеряла статистическую значимость. У больных СД с ХБП 5 ст. большая депрессия повышала риск смерти в 2,95 раза (95% ДИ 1,24–7,02). Наконец, анализ результатов 10-летнего наблюдения все той же когорты больных показал повышение риска общей смертности при тяжелой депрессии в 1,52 (95% ДИ 1,25, 1,85) раза, при нетяжелой – в 1,22 (95% ДИ 0,99, 1,52). Сердечно-сосудистую смертность большая депрессия повышала в 1,71 (95% ДИ 1,27, 2,31) раза, но лишь в модели, куда были введены только демографические (но не клинические факторы). Онкологическая смертность у больных СД2 не зависела от наличия депрессии. Достаточно сильная ассоциация выявлена между дистимией и большой депрессией и смертностью, обусловленной не сердечно-сосудистыми и не онкологическими заболеваниями: для дистимии отношение риска составило 1,42 (95% ДИ 1,02, 1,99), для большой депрессии – 1,61 (95% ДИ 1,17, 2,22) [53, 78–80].

Наблюдение другой крупной популяционной когорты из более 3000 человек в течение 10 лет выявило синергидное влияние СД и депрессии на смертность, превышавшее их простой суммарный эффект: риск смерти при наличии этой комбинации повышался в 4,04 раза (95% ДИ 2,70–6,02), в то время как эффект только СД равнялся 1,32 (95% ДИ 1,02–1,71), только депрессии в какой-то момент жизни – 1,29 (1,01–1,69), а их расчетный аддитивный эффект не должен был бы превышать 1,70 [62]. В другом исследовании длительностью 8 лет (свыше 83 тыс. пациенто-лет наблюдения) было установлено, что, по сравнению со смертностью лиц без СД и депрессии, отмечается значимый рост смертности больных депрессией без СД (отношение риска (ОР) 1,20 (95% ДИ 1,03–1,40), больных СД без депрессии (1,88, 95% ДИ 1,55–2,27) и в наибольшей степени – больных

СД с депрессией (2,50, 95% ДИ 2,04–3,08). Аналогичные показатели для смертности от ИБС в соответствующих группах равнялись 1,29 (95% ДИ 0,96–1,74); 2,26 (95% ДИ 1,60–3,21) и 2,43 (95% ДИ 1,66–3,56) [37].

Наконец, метаанализ 10 исследований также показал увеличение общей смертности у больных СД и депрессией в 1,5 раза по сравнению с таковой у пациентов без депрессии [81].

### **Направление связи СД и депрессии и патогенетические механизмы этой связи**

Хотя тесную ассоциацию депрессии с СД, по крайней мере 2-го типа, можно считать доказанной, ее патогенетические механизмы до конца неясны. В настоящее время считается, что влияние этих двух заболеваний друг на друга носит двунаправленный характер: депрессия увеличивает риск развития СД, а СД – риск развития депрессии [4, 75, 82–84], хотя не все авторы согласны с этиологическим характером этих связей [85].

В крупном систематическом обзоре с применением строгих критериев включения качественных исследований было проанализировано 13 работ, в которых изучали депрессию как предиктор развития СД, и 7 работ, где изучали СД как предиктор развития депрессии [86]. Рассчитанный по объединенным данным ОР развития депрессии у лиц, уже имеющих СД, составил 1,15 (95% ДИ 1,02–1,30), т. е. наличие СД значимо повышало риск депрессии на 15%. Наличие депрессии повышало риск развития СД на 60% (ОР 1,60, 95% ДИ 1,37–1,88). Аналогичный проспективный 6-летний анализ более 45 тыс. человек (база данных медицинских страховых организаций в Тайване) показал, что наличие СД повышает риск развития депрессии в 1,4 раза (95% ДИ 1,16–1,77), а депрессия увеличивает риск развития диабета в 2 раза (95% ДИ 1,80–2,27) [87]. В ходе другого проспективного 4-летнего исследования субпороговая депрессия значимо не влияла на риск развития СД, а клинически манифестная депрессия увеличивала его в 3 раза (ОР 3,03 [95% ДИ 1,66–5,54]). И наоборот, риск развития депрессии у больных СД был повышен, причем только у пациентов в возрасте 52–64 года (ОР 2,17, 95% ДИ 1,33–3,56), но не старше 65 лет [88]. Есть данные, что симптомы депрессии ассоциированы с последующим развитием СД лишь у женщин, но не у мужчин [89]. Далее мы более подробно рассмотрим возможные механизмы двусторонней взаимосвязи между СД и депрессией.

### **Сахарный диабет как фактор, провоцирующий депрессию**

Считается чуть ли не само собой разумеющимся, что сам факт диагноза СД оказывает на пациента своего рода депрессогенный эффект. Стресс от необходимости жить с диабетом и постоянно заниматься своим заболеванием (так называемый «диабетический дистресс»), по-видимому, играет важную роль в появлении депрессивных симптомов [50], но срабатывает как пусковой фактор депрессии только в сочетании с другими стрессовыми факторами [88]. Возможно, симптомы депрессии и «диабетического дистресса» взаимно усиливают друг друга [90]. При проспективном наблюдении оказалось, что нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и имеющийся, но еще не диагностированный СД не были ассоциированы с последующим повышением балла депрессивных симптомов, в то время как диагностированный СД сопровождался двукратным увеличением риска депрессии; это указывает на

роль СД, о котором пациенту уже известно, как психогенного фактора в развитии депрессии [88].

Некоторые авторы считают, что при СД1 депрессия обычно развивается в первый год после постановки диагноза диабета [91]. Так, в проспективном когортном исследовании было показано, что средний возраст начала депрессии у больных СД1 составил 22,1 года, т. е. депрессия начиналась несколько раньше, чем в общей популяции, но позднее, чем был поставлен диагноз СД [92]. Повышение вероятности развития депрессии в 2 раза у лиц, страдающих СД, было показано и в крупном канадском проспективном исследовании [93]. Однако, в отличие от этого, Margero et al. [94] продемонстрировали, что диагноз СД не сопровождался непосредственным повышением количества баллов шкалы депрессии и назначением антидепрессантов. В ряде крупных исследований было установлено, что с повышением риска депрессии ассоциирован не сам факт СД2, а наличие его осложнений и тяжелой сопутствующей патологии [41, 95, 96].

В качестве еще одного связанного с СД фактора, предположительно провоцирующего депрессию, рассматривался вид сахароснижающей терапии. Так, в однофакторной модели Е.Г. Старостина [49] показала, что доля лиц с депрессией среди больных СД2, не получающих инсулин, значимо меньше, чем среди пациентов на инсулинотерапии (19,8% и 35,4% соответственно,  $p < 0,006$ ), однако при проведении многофакторного анализа ассоциация между депрессией и инсулинотерапией не подтвердилась. Неожиданный результат был получен Berge et al. [29]: у больных СД2 в возрасте после 30 лет, получавших пероральные сахароснижающие препараты (ПСП), распространенность симптомов депрессии была в 3 раза выше, а применение антидепрессантов – в 5 раз выше, чем у тех, кто не получал ПСП. В то же время в других исследованиях оказалось, что у больных СД, получающих ПСП, риск депрессии был не повышен [83] или даже снижен [97]. По сравнению с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе отношение шансов на наличие симптомов депрессии (с поправкой на демографические характеристики) у лиц с нарушением гликемии натощак было погранично снижено, у пациентов с нелеченным СД2 – не изменено, у больных СД2, получающих любую сахароснижающую терапию, – повышено [98]. Подобный разброс результатов относительно ассоциации депрессии с проведением сахароснижающей терапии и ее видом может объясняться разными популяциями и методами выявления депрессии, различиями в «психосоциальном значении» диабета в разных культурах, но эти объяснения не могут считаться исчерпывающими.

### Депрессия как фактор риска развития сахарного диабета или ассоциированное заболевание

Практически все данные о патофизиологической связи депрессии и СД относятся к СД2, именно они и будут обсуждаться дальше. Механизмы ассоциации СД1 с депрессией изучены гораздо хуже, а данных проспективных наблюдательных и интервенционных исследований намного меньше. Складывается общее впечатление, что при СД1, начавшемся в детском возрасте, повышенная склонность к развитию депрессии в последующей жизни обусловлена в большей степени нарушением детско-родительских отношений и психологической нагрузкой, сопутствующей пожизненному тяжелому соматическому заболеванию, нежели биологическими механизмами [99].

При СД2 депрессивные расстройства редко возникают как реакция на психический стресс, обусловленный СД; чаще депрессия предшествует началу СД2. Обобщая данные отдельных исследований, систематических обзоров и метаанализов, можно констатировать, что депрессия повышает риск развития СД в следующие 5–13 лет на 14–61% (ОР 1,14–1,61, 95% ДИ 1,25–1,88) в сравнении с таковым у лиц без исходной депрессии [82, 83, 85, 86, 100–102]. Помимо чисто «поведенческих» факторов риска (гиподинамия, курение, низкий уровень комплаентности) для объяснения ассоциации расстройств настроения и СД2 продолжают изучаться возможная общность их генетической предрасположенности, общность нейровегетативных, нейроэндокринных и метаболических нарушений, а также системное воспаление [103].

Изучение возможной генетической ассоциации между СД и депрессией пока дало противоречивые результаты. Известно, что у близких родственников больных СД, страдающих депрессией, расстройства настроения встречаются гораздо чаще, чем у родственников больных СД, не страдающих депрессией. В крупномасштабном исследовании с полногеномным поиском ассоциаций (GWAS) было обнаружено 496 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), общих для СД2 и депрессивного расстройства. Анализ представленности функциональных групп генов показал, что эти общие ОНП относились к регуляции иммунного ответа (Fc-гамма-R-опосредованный фагоцитоз, сигналинг рецепторов T- и B-лимфоцитов), клеточному сигналингу (MAPK, Wnt), липидному обмену и онкогенезу [104]. Другие авторы, напротив, не нашли ОНП, общих для СД2 и депрессии [105].

Что касается нейроэндокринных и метаболических нарушений, общих для СД2 и депрессии, то здесь и в экспериментах на животных, и у пациентов выявлены нарушения моноаминергических нейромедиаторов (серотонина, норадреналина и дофамина), функциональная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с гиперпродукцией кортизола, изменения активности нейропептидов – нейропептида Y и мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фермента гликогенсинтазы-киназы 3 и симпатическая гиперактивация [106].

Пристальное внимание привлекает изучение механизмов связи между депрессией и предиабетом и метаболическим синдромом (MetC). Депрессия и тревога независимо ассоциированы с наличием MetC [107]. Серии работ, выполненных в ходе крупного проспективного 4-летнего когортного исследования Schmitz et al. [52, 108], показали следующее: исходное наличие и депрессивных симптомов, и MetC повышало риск развития СД2 при дальнейшем наблюдении сильнее, чем исходное наличие только MetC (соответственно, скорректированные ОШ 6,61 (95% ДИ 4,86–9,01) и 4,40 (95% ДИ 3,42–5,67)). В группах сравнения, где исходно не было ни депрессии, ни MetC или была только депрессия, риск развития СД2 не был повышен. Кроме того, сочетанное наличие депрессии и MetC оказывало более выраженное диабетогенное действие (синергидный эффект), чем просто сумма каждого из этих факторов по отдельности. Проанализировав более 2800 пациентов в возрасте старше 50 лет в течение 8 лет (исходно у 21% больных был предиабет, у 7% – СД), эта группа авторов показала динамическую взаимосвязь между симптомами депрессии и уровнем HbA1c: наличие симптомов депрессии в какой-либо временной точке было независимым

и значимым предиктором повышения HbA1c в следующей временной точке через 4 года, а уровень HbA1c в свою очередь – независимым и значимым предиктором депрессии при обследовании еще 4 года спустя. Дополнительный анализ показал, что своеобразными «посредниками» между депрессией и ухудшением HbA1c являются нездоровый образ жизни (гиподинамия, переизбыток, курение), свойственный больным депрессией, и развитие или усиление кардиометаболических факторов риска (в первую очередь ожирения). Это объясняется активацией симпатического тонуса и дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с последующим накоплением абдоминального жира, нарушением углеводного обмена и регуляции артериального давления (АД) [75].

Здесь, однако, уместно отметить, что депрессивные расстройства – это гетерогенная группа состояний [109], в связи с чем их можно разделить минимум на три подтипа, которые Lamers et al. [110] выделили в результате факторного анализа и обозначили как тяжелую меланхолическую (46% пациентов), тяжелую атипичную (25%) и депрессию средней тяжести (29%). Депрессии тяжелого атипичного класса сопровождаются более выраженными метаболическими нарушениями. Подтип депрессивных расстройств с метаболическими компонентами описывали и другие авторы [111–113], ее даже предложили именовать «метаболической депрессией» [114–115]. Именно метаболическая депрессия, т. е. сосуществование MetC и депрессивного расстройства с их общими патофизиологическими механизмами может повысить риск развития СД2 [116]. Депрессия и метаболические нарушения могут взаимно усиливать друг друга, формируя «порочный круг», где MetC является предиктором хронического течения депрессивных расстройств [114, 117].

Следующим важным потенциальным общим звеном патогенеза СД2 и депрессии может быть системное воспаление [118, 119]. Прямое депрессогенное действие цитокинов на головной мозг известно давно – депрессия даже перечислена в разделе «побочных эффектов» препаратов интерферонов для парентерального введения. Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6, сопровождаются и метаболическими нарушениями, и депрессией [120]. Системное воспаление усиливает дисфункцию нейрорегуляторных систем, включая серотонинергическую, дофаминергическую и систему нейропептида Y, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую дисфункцию [99]. Установлено, что MetC у беременных женщин подвергает мозг плода воздействию провоспалительных цитокинов, которые предрасполагают потомство к развитию MetC и различных психических расстройств, в т. ч. депрессии [106].

Существуют и иные, менее изученные, нейробиологические механизмы связи между СД2 и депрессией, такие как сниженная нейропластичность участков головного мозга, чувствительных к стрессовым воздействиям (например, гиппокампа): и при СД2, и при депрессии выявляются морфологические аномалии гиппокампа с изменением его объема и развитием последующей когнитивной дисфункции [121].

Важной и требующей дальнейшего изучения является роль цереброваскулярной болезни (ЦВБ) атеросклеротического и гипертензивного генеза. Эти два сосудистых заболевания очень часто сопутствуют СД2, ведут к хронической ишемии головного мозга и, на наш взгляд, могут вно-

сить вклад в развитие органической депрессии. Нами показаны независимые корреляции между баллом симптомов депрессии и систолическим АД, а также повышение распространенности депрессии с увеличением возраста больных СД2 (13–18% у пациентов до 60 лет, около 25% – у пациентов 60–70 лет и 40% – старше 70 лет) [49]. В другой группе больных СД2 мы продемонстрировали ассоциацию между депрессивным расстройством и выраженностью церебральной ишемии по шкале Хачински [122]. Поскольку с HbA1c в обеих этих группах пациентов депрессия не коррелировала, мы полагаем, что именно макроангиопатия (собственно ЦВБ), но не метаболическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) – одно из основных биологических звеньев патогенеза депрессии при СД2. Общеизвестно, что при СД атеросклероз развивается раньше и выражен сильнее, контроль артериальной гипертензии у большинства больных неудовлетворителен, следовательно, данный механизм развития депрессии при СД2 более значим, чем у пожилых людей без СД. Другими отечественными исследователями также констатирована высокая распространенность депрессии у больных СД с ЦВБ, СД с артериальной гипертензией (соответственно до 85% и 69%, шкальная диагностика) [123, 124].

Позднее Deschenes et al. [125], наблюдая крупную когорту больных СД2 в течение 5 лет, выявили, что число осложнений СД положительно коррелирует с более высоким риском развития депрессии в дальнейшем и тенденцией к ее хроническому и рецидивирующему течению. У пациентов, исходно имевших 4–6 осложнений СД, риск развития депрессии был значимо повышен в 2,73 раза (95% ДИ 1,64–4,56). При этом именно ЦВБ была сильнее всего ассоциирована с последующим дебютом депрессивных симптомов (ОР 2,22, 95% ДИ 1,59–3,10), в то время как ИБС, облитерирующий атеросклероз периферических артерий и нейропатия повышали риск депрессии в меньшей степени, а синдром диабетической стопы и ретинопатия вообще не были с ней ассоциированы. Авторы сделали вывод, что депрессия развивается в ответ на психологический стресс, связанный с осложнениями СД, не обратив, видимо, внимания, что депрессия в их исследовании не коррелировала ни с ретинопатией, потенциально приводящей к слепоте, ни с синдромом диабетической стопы, приводящим к ампутации, – такого результата не могло бы получиться, если бы депрессия развивалась именно из-за воздействия психотравмирующих факторов. Выявленная ими ассоциация депрессии именно с сосудистой патологией атеросклеротического генеза (ЦВБ, ИБС, атеросклероз периферических артерий), по сути, подтверждает наше мнение о роли макрососудистого поражения ЦНС в генезе депрессии у больных СД.

Таким образом, вопрос о том, действительно ли депрессия является фактором риска развития СД (в первую очередь СД2) или эти два заболевания ассоциированы друг с другом в силу общих биохимических и патофизиологических механизмов, окончательно не решен. На него можно будет ответить только после проведения проспективных рандомизированных исследований с оценкой влияния лечения депрессии на последующее развитие СД. Но и здесь скрыта методологическая проблема, т. к. некоторые антидепрессанты сами по себе могут способствовать прибавке массы тела [126] и, следовательно, гипергликемии; будет ли это нивелировать возможное положительное влияние лечения депрессии на профилактику СД, неизвестно. Вопрос о возможности путем раннего выявления, мониторинга и эф-

фективной терапии депрессии способствовать снижению риска развития СД2, требует дальнейшего изучения.

### **Влияние лечения депрессии на течение сахарного диабета**

Исследования по психотерапевтическому и медикаментозному лечению депрессии у больных СД не очень многочисленны, непродолжительны и включают относительно небольшие выборки больных. В двух метаанализах рандомизированных клинических исследований было показано, что прием антидепрессантов и когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ) умеренно эффективны в плане купирования депрессивной симптоматики, а КПТ сопровождается улучшением компенсации углеводного обмена [84]. Данные о влиянии антидепрессантов остаются несколько противоречивыми. С одной стороны, как уже говорилось выше, некоторые антидепрессанты способствуют повышению гликемии в связи с прибавкой массы тела (например, трициклические антидепрессанты, миансерин, миртазапин). С другой стороны, само по себе устранение или уменьшение депрессии может улучшать приверженность пациента лечению СД, помочь ему вести более здоровый образ жизни и, следовательно, вести к снижению уровня HbA1c [127]. Улучшение HbA1c у больных СД и депрессией показано на фоне приема эсциталопрама [128], флуоксетина [129], сертралина [130], бупропиона [131]. Е.Г. Старостина и соавт. [132] в открытом проспективном натуралистическом исследовании с рандомизированной терапией малыми и средними дозами флуоксетина или флувоксамина длительностью 12 мес. показали эффективное уменьшение выраженности депрессии, в то время как спонтанной редукции депрессивной симптоматики без лечения на протяжении 1 года наблюдения не происходило. Лечение флуоксетином или флувоксамином сопровождалось статистически и клинически значимым снижением уровня HbA1c (на 0,7%), в сравнении с таковым у больных персистирующей нелеченной депрессией, при хорошей переносимости обоих препаратов и отсутствии клинически значимой прибавки веса.

В целом терапия антидепрессантами сопровождается улучшением состояния у 85,3% больных СД, частичной ремиссией депрессии у 53,5% и полной ремиссией у 46,3% [133]. Это существенно не отличается от эффективности лечения депрессии в популяции в целом. Наличие более в рамках клинической картины депрессии или как самостоятельного синдрома является одним из предикторов меньшей эффективности антидепрессивной терапии и требует либо выбора антидепрессанта с антиболевыми свойствами (трициклические антидепрессанты, дулоксетин), либо добавления другого препарата центрального действия с обезболивающими характеристиками (например, габапентин).

В рандомизированном клиническом исследовании продолжительностью 12 мес. также было показано, что психотерапия, терапия антидепрессантами или комбинация обоих методов лечения депрессии в условиях первичного звена здравоохранения США не только существенно увеличивают время пребывания пациентов с СД и депрессией в ремиссии депрессии, но и являются экономически эффективными [134].

Однако самым важным представляется исследование, в котором внедрение специальной программы лечения депрессии у пожилых больных СД врачами общей практики в

США привело к значимому двукратному снижению 5-летней смертности (скорректированное ОР смерти 0,49 (95% ДИ 0,24–0,98)) [135]. Эти результаты убедительно подтверждают положительное влияние терапии депрессии на прогноз больных СД.

### **Выявление коморбидных пациентов и культуральные особенности депрессии у больных диабетом в разных странах**

Несмотря на все увеличивающееся количество исследований по депрессии в сочетании с СД, понимание медицинской общественностью важности данной проблемы на глобальном уровне, в различных системах здравоохранения пока недостаточно. Депрессивные расстройства у больных СД плохо диагностируются и недостаточно лечатся; существующие «маршруты» пациентов остаются неизученными и, вероятнее всего, недостаточно оптимальными [27].

Многочисленные аспекты проблемы коморбидности СД и депрессии, безусловно, могут различаться в разных странах, как и возникновение и особенности течения психических расстройств в целом. Эти различия видны уже по большим колебаниям показателей распространенности депрессии, которые зависят не только от метода диагностики, что обсуждалось в начале статьи, но и от анализируемых популяций. Большинство исследований по эпидемиологии депрессии проводилось в Великобритании, США и Австралии, в то время как данных о частоте депрессии у больных СД в других странах очень немного. Немногие исследования, проведенные вне этих стран, подтверждали более высокую частоту депрессивной симптоматики у больных СД по сравнению с таковой у лиц без СД [136, 137].

Универсальной проблемой является недостаточное выявление депрессии, причем даже в западных странах, где психиатрическая помощь административно отделена от соматической, а в диагностике депрессии участвуют и врачи общей практики [138]. Гиподиагностика становится одним из значимых барьеров к оказанию помощи этим больным [139, 140]. Так, анализ данных одной медицинской страховой организации в США показал, что лишь 51% пациентов с депрессией и СД был поставлен диагноз депрессии; из них лишь 43% были хотя бы однократно назначены антидепрессанты и всего 6,7% прошли не менее 4 сеансов психотерапии в течение года [141]. Ситуация еще менее удовлетворительна в странах с недостаточно развитой системой оказания амбулаторной психиатрической помощи [137]. Смертность пожилых больных СД2, связанная с депрессией, зависит как от их тщательного динамического наблюдения, так и от этнических характеристик пациентов: 10-летняя смертность больных, которые были у врача более 3 раз после постановки диагноза, почти в половину ниже, чем у тех, кто повторно приходил менее 3 раз (ОР 0,58 (95% ДИ 0,40–0,89)), а у пациентов европеоидной расы значимо выше, чем у чернокожих (ОР 1,60 (95% ДИ 1,11–2,31)) [142]. Большинство национальных и международных рекомендаций по ведению СД содержат указания на необходимость регулярного скрининга больных на предмет депрессии. Однако как эти рекомендации и результаты соответствующих клинических исследований внедряются в повседневную практику, остается неизвестным, особенно с учетом культурных и региональных различий в организации медицинской помощи. В большинстве стран плохо изучена или совсем неизвестна даже маршрутизация больных СД и депрессией [139].

Что известно о ситуации с эпидемиологией, клиническим значением, диагностикой и лечением депрессии у больных СД в нашей стране? Немногие отечественные исследования на эту тему дают показатели распространенности от 19,6% (клиническая диагностика) [143] до 24% при СД2 (шкальная диагностика) [49], 27% при СД1 и 42,5% при СД2 [144]. Как было показано нами еще в 2003 г., наличие симптомов депрессии у больных СД2 ассоциировано с большей ежегодной продолжительностью госпитализаций в связи с соматическими заболеваниями, меньшей удовлетворенностью лечением СД, большими трудностями с соблюдением диеты, плохой осведомленностью больных о СД. Группами риска депрессии в нашей выборке являлись длительно болеющие СД пациенты, не работающие, проживающие в крупном городе, имеющие низкий уровень общего образования и доходов [49]. В двух наших выборках (300 и 176 больных СД2 соответственно) [49, 144] ни один из больных СД с депрессией ранее не обращался к психиатру и не получал необходимого лечения.

Подводя итог всему изложенному, необходимо подчеркнуть, что эндокринологам и психиатрам во взаимодействии следует приложить все усилия к тому, чтобы скрининг и регуляторная терапия депрессии вошли в рутинную диабетологическую практику, а соответствующие рекомендации стали компонентом принятых в стране стандартов оказания медицинской помощи больным диабетом.

### Литература

1. План действий по реализации Европейской стратегии профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями 2012–2016 гг. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Доступен на: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/174654/e96638-Rus.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/174654/e96638-Rus.pdf?ua=1) [Plan de jstivj po realizaciji Evropejskoj strategii profilaktiki i bor'by s neinfekcionnymi zabojevanijami 2012–2016 gg. Vsemirnaja Organizacija zdravoohranenija. Evropejskoe regional'noe bjuro. Dostupen na [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/174654/e96638-Rus.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/174654/e96638-Rus.pdf?ua=1) (in Russian)].
2. Krug E.G. Trends in diabetes: sounding the alarm // *Lancet* 2016. Vol. 387. P. 1485–1486.
3. Collaborators GBoDS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 743–800.
4. Lloyd C.E., Hermanns N., Nouwen A. et al. The epidemiology of depression and diabetes. In: *Depression and Diabetes* // Wiley-Blackwell. 2010. P. 1–28.
5. Ducat L., Philipson L.H., Anderson B.J. The Mental Health Comorbidities of Diabetes. // *JAMA*. 2014. Vol. 312. P. 691–692.
6. Старостина Е.Г. Роль комплаентности в ведении больных диабетом // *Русский медицинский журнал*. 2015. № 8. С. 477–480 [Starostina E.G. Rol' komplajentnosti v vedenii bol'nyh diabetom. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2015. № 8. С. 477–480 (in Russian)].
7. Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства // Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 705–743 [Starostina E.G. Saharnyj diabet i psihicheskie rasstrojstva // *Oslozhenija saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika / pod red. akademika RAN I.I. Dedova, M.V. Shestakovoja. M.: Medicinskoje informacionnoe agentstvo, 2017. S. 705–743 (in Russian)]*.
8. Анциферов М.Б., Мельникова О.Г., Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Сахарный диабет и депрессивные расстройства // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11. № 27. С. 1480–1483 [Anciferov M.B., Mel'nikova O.G., Drobizhev M.Ju., Zaharchuk T.A. Saharnyj diabet i depressivnye rasstrojstva. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2003. T. 11. № 27. S. 1480–1483 (in Russian)].
9. Балашов П.П., Тютев Р.А. Сахарный диабет типа 2 и депрессия: патогенетические механизмы взаимосвязи // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. Т. 10. № 1. С. 101–105 [Balashov P.P., Tjutev R.A. Saharnyj diabet tipa 2 i depressija: patogeneticheskie mehanizmy vzaimosvjazi. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2011. T. 10. № 1. S. 101–105 (in Russian)].
10. Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Депрессии у больных сахарным диабетом (обзор литературы). Часть I // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 8. № 4. С. 68–71 [Drobizhev M.Ju., Zaharchuk T.A. Depressii u bol'nyh saharnym diabetom (obzor literatury) Chast' I. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2006. T. 8. № 4. S. 68–71 (in Russian)].
11. Кравченко А.Я., Сахненко В.В., Будневский А.В., Подвигин С.Н. Сахарный диабет 2-го типа и депрессия // *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94. № 2. С. 97–101 [Krauchenko A.Ja., Sahnenko V.V., Budnevskij A.V., Podvigin S.N. Saharnyj diabet 2-go tipa i depressija. *Klinicheskaja medicina*. 2016. T. 94. № 2. S. 97–101 (in Russian)].
12. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Пронина Е.А. Сахарный диабет типа 2 и депрессия // *Сибирское медицинское обозрение*. 2009. № 4 (58). С. 11–15 [Petrova M.M.,

- Prokopenko S.V., Pronina E.A. Saharnyj diabet tipa 2 i depressija. *Sibirskoe medicinskoje obozrenie*. 2009. № 4 (58). S. 11–15 (in Russian)].
13. World Health Organisation/World Bank. World Report on Disability. WHO 2011. Available at: [http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report.pdf](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf).
14. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E. et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 851–858.
15. Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman P.J. The prevalence of co-morbid depression in adults with diabetes // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 6. P. 1069–1078.
16. Nouwen A., Winkley K., Twisk J. et al. for the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia*. 2010. Vol. 53(12). P. 2480–2486.
17. Nouwen A. Depression and distress // *Diabetic Med*. 2015. Vol. 32. P. 1261–1263.
18. Roy T., Lloyd C.E. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review // *J Affect Disord*. 2012. Vol. 142 (Suppl). P. 8–21.
19. Ali S., Stone M., Peters J. et al. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetic Med*. 2006. Vol. 23. P. 1165–1173.
20. Barnard K., Skinner T., Peveler R. The prevalence of co-morbid Type 1 diabetes: systematic literature review // *Diabet. Med*. 2006. Vol. 23. P. 445–448.
21. Egede L. Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. Adults // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 421–428.
22. Pouwer F., Beekman T.F., Nijpels G. et al. Rates and risks for co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes mellitus: results from a community-based study // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. P. 892–898.
23. 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 // *Diabetologia* 2010. Vol. 53. P. 2480–2486.
24. Roy T., Lloyd C.E., Pouwer F. et al. Screening tools used for measuring depression among people with type 1 and type 2 diabetes // a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2012. Vol. 29(2). P. 164–175.
25. Gavard J.A., Lustman P.J., Couse R.E. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiologic evaluation // *Diabetes Care*. 1993. Vol. 16 (8). P. 1167–1178.
26. Lloyd C.E., Hermanns N., Nouwen A. et al. The epidemiology of depression and diabetes. In: Katon W., Maj M., Sartorius N. *Depression and diabetes*. Wiley-Blackwell. 2010. P. 1–28.
27. Lloyd C.E., Sartorius N., Cimino L.C. et al. INTERPRET—DD study of diabetes and depression: a protocol. *Diabetic Medicine* // 2015. Vol. 32. P. 925–934.
28. 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 // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 1904–1909.
29. Berge L.L., Riise T., Tell G.S. et al. Depression in persons with diabetes by age and antidiabetic treatment: a cross-sectional analysis with data from the Hordaland Health Study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10(5). P. e0127161.
30. Stringhini S., Batty G.D., Bovet P. et al. Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study // *PLoS Med*. 2013. Vol. 10. P. e1001479.
31. Miller G.E., Chen E., Parker K.J. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms // *Psychol Bull*. 2011. Vol. 137. P. 959–997.
32. Berkowitz S.A., Meigs J.B., Wexler D.J. Age at type 2 diabetes onset and glycaemic control: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2010 // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. P. 2593–2600.
33. Katon W., Russo J., Lin E.H. et al. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up // *Psychosomatics*. 2009. Vol. 50(6). P. 570–579.
34. Nefs G., Pouwer F., Denollet J., Pop, V. The course of depressive symptoms in primary care patients with type 2 diabetes: results from the Diabetes, Depression, Type D Personality Zuidoost-Brabant (DiaDDZoB) Study // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55(3). P. 608–616.
35. Naranjo D.M., Fisher L., Are n P.A. et al. Patients with type 2 diabetes at risk for major depressive disorder over time // *Annals of Family Medicine*. 2011. Vol. 9(2). P. 115–120.
36. 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. Vol. 23(7). P. 934–942.
37. Egede L.E., Nietert P.J., Zheng D. Depression and all-cause and coronary mortality among adults with and without diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 3. P. 1339–1345.
38. Schmitz N., Gariepy G., Smith K.J. et al. Recurrent subthreshold depression in type 2 diabetes: an important risk factor for poor health outcomes // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. P. 970–978.
39. Katon W.J., Von Korff M., Lin E.H. et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression // *Arch Gen Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 1042–1049.
40. Lustman P.J., Griffith L.S., Freedland K.E., Clouse R.E. The course of major depression in diabetes // *Gen Hosp Psychiatry*. 1997. Vol. 19. P. 138–143.
41. Maraldi C., Volpato S., Penninx B.W. et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, aging, and body composition study // *Arch Intern Med*. 2007. Vol. 167(11). P. 1137–1144.
42. Axon R.N., Gebregziabher M., Hunt K.J. et al. Comorbid depression is differentially associated with longitudinal medication nonadherence by race/ethnicity in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95(25). P. e3983.
43. Bruce D.G., Davis W.A., Cetrullo V. et al. Clinical impact of the temporal relationship between depression and type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study phase II. *PLoS One*. 2013. Vol. 8(12). P. e81254.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>