

情绪应激促进 2 型糖尿病发生发展的循证研究进展

韩建英¹, 胡国晶², 王双²

(南华大学 1. 老年研究所, 2. 心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 2 型糖尿病; 情绪应激; 循证医学

[摘要] 长期以来人们认识到抑郁症是 2 型糖尿病发展的危险因素, 可增加 2 型糖尿病的风险。近年的研究结果说明不仅是抑郁症, 其他情绪应激在 2 型糖尿病的发生发展中也起着重要作用。本文就不同形式的情绪应激促进 2 型糖尿病发生发展的循证医学研究进展作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in Evidence-based Medical Research of Emotional Stress Promoting the Development of Type 2 Biabetes Mellitus

HAN Jian-Ying, HU Guo-Jing, and WANG Shuang

(1. The Research Institution of Old Age, 2. The Institute of Cardiovascular Disease, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Emotional Stress; Evidence-based Medicine

[ABSTRACT] It has long been recognized that depression is a risk factor for the development of type 2 diabetes which increased the risk of type 2 diabetes. Recent results suggest that not only depression but also other emotional stress plays an important role in the development of type 2 diabetes. The present review provides an overview of research status of associations between different forms of emotional stress and the development of type 2 diabetes mellitus.

长期以来, 人们就提出情绪应激 (emotional stress) 在糖尿病的发生发展中起着重要的作用。400 多年前, 著名的英国医生 Thomas Willis 指出, 糖尿病经常发生在那些经历了显著的生活压力、悲伤或长期处于不幸中的人们身上。直到 1935 年, 美国精神病学家 Menninger 博士第一个验证了 Thomas Willis 的假说, 指出心因性糖尿病的存在并描述为 “diabetic personality”。30 年后, Slawson 等^[1] 在美国医学协会杂志上描述 “25 名糖尿病患者中 80% 都于糖尿病发病前 1 ~ 48 个月当中经历过情绪应激”。然而, 该研究存在一些重要局限性, 例如样本量太小, 回顾性研究, 未设对照组以致出现较高选择偏倚风险等。最近, 许多研究者为了证明情绪应激是 2 型糖尿病发展的一个危险因素而作了不少研究, 越来越多的证据证明不仅是抑郁症, 其他形式的

情绪应激也促进 2 型糖尿病的发生与发展。本文就不同形式的情绪应激 (包括抑郁症、焦虑、生活事件或精神创伤、一般性情绪应激、工作压力和睡眠问题等) 与 2 型糖尿病发展风险之间的关系作一综述。

1 抑郁、焦虑与 2 型糖尿病

近年来, 人们对抑郁症与 2 型糖尿病发生风险进行了荟萃分析 (Meta 分析)。2006 年, Knol 等^[2] 在 9 个纵向研究 Meta 分析显示, 与无抑郁症或低抑郁程度者相比, 抑郁症患者或具有抑郁症状的成年人患 2 型糖尿病的风险增加 37%。2 年后, Mezuk 等^[3] 在 13 项研究的 Meta 分析中得出, 抑郁症受试者患糖尿病的风险较对照组高 60% (RR 1.60; 95% CI 1.37 ~ 1.88)。2010 年, Campayo 等的研究也发

[收稿日期] 2011-11-21

[基金项目] 南华大学老年科学协会资助课题

[作者简介] 韩建英, 副教授, 研究方向为血液肿瘤、糖尿病。胡国晶, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病发病机制及防治, E-mail 为 hu_guo_jing@163.com。王双, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病发病机制及防治, E-mail 为 wangyal1105@hotmail.com。

现,在对已知糖尿病危险因素和其他潜在影响因素(如社会人口变量,抗抑郁药和抗精神类药)控制后,存在抑郁表现的人(不论是否被确诊)其患糖尿病的风险增加了65%。

Engum 等^[4]对2项挪威的前瞻性研究($n = 37\ 291$)分析发现,在10年的随访当中,控制了年龄、性别、文化程度、婚姻状况等影响因素之后,焦虑和抑郁增加了患2型糖尿病的风险($OR\ 1.51; 95\% CI\ 1.27 \sim 1.81; P < 0.001$)。在基线时为焦虑和抑郁阳性而随访期间发展为焦虑或抑郁症的人群中,其患2型糖尿病的风险更高($OR\ 1.82; 95\% CI\ 1.30 \sim 2.54; P < 0.001$),另外还发现该相关性无性别差异。

2 生活事件和精神创伤与2型糖尿病

2000年Mooy等^[5]对荷兰研究($n = 2\ 262$)的数据进行分析,旨在验证是否慢性应激与2型糖尿病的发生有关。他们发现,在过去5年中经历了重大生活事件的人患2型糖尿病的风险是对照组的1.6倍。有趣的是,数据显示生活事件跟腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)相关,而这又恰恰是糖尿病和心血管疾病的重要危险因素。对WHR进行调整之后,OR值仅下调为1.5($95\% CI\ 0.9 \sim 2.4$)。说明腹部肥胖并不是慢性应激与2型糖尿病发展关系的混杂因素。Goodwin等^[6]对美国全国共病调查($n = 5\ 877$)数据分析发现,在控制了年龄、性别、种族、婚姻状况、收入以及教育程度等影响因素之后,儿时无照顾与增加糖尿病风险有关($OR\ 2.2; 95\% CI\ 1.1 \sim 4.4$),而在女性当中这种风险更高($OR\ 4.6; 95\% CI\ 2.3 \sim 9.3$)。但有无自残($OR\ 0.9; 95\% CI\ 0.5 \sim 1.5$)或性虐待($OR\ 0.9; 95\% CI\ 0.5 \sim 1.9$)经历与糖尿病无关。Kumari等^[7]发现,经历过2次或2次以上生活事件的男性患糖尿病的风险增加($OR\ 1.2; 95\% CI\ 0.9 \sim 1.7$),而女性患糖尿病的风险却没有显著差异。

3 一般性情绪应激和愤怒、敌意与2型糖尿病

一些前瞻性的研究,已证实一般性情绪应激与增加2型糖尿病发展的风险相关。丹麦的研究人员最近报道了一个纵向研究,该研究旨在调查一般性情绪应激改变人们的健康行为和心脏病风险状况的长期效应^[8]。Rod等对哥本哈根市心脏研究($n = 7$

066)的数据进行分析,发现存在生活压力的男性其糖尿病患病率增加2倍($OR\ 2.4; 95\% CI\ 1.2 \sim 4.6$),而女性的差异无统计学意义。有趣的是,与压力程度低的受试者相比,那些压力程度高的受试者更容易吸烟($OR\ 0.6; 95\% CI\ 0.4 \sim 0.8$)、缺乏运动($OR\ 1.9; 95\% CI\ 1.4 \sim 2.6$)、酗酒;而这些因素恰恰又与增加2型糖尿病风险相关。在一项队列研究中,研究者调查了精神压力与糖尿病发生之间的关系^[9],年龄在40~69岁共计55 826名(男24 826,女31 000)受试者接受了为期10年的随访;在随访期间,有1 601例(6.4%)男性糖尿病病例发生和1 093例(3.5%)女性糖尿病病例发生。在控制了年龄及所有已知糖尿病危险因素之后,男性中高压压力程度和低压压力程度的OR值是1.36($95\% CI\ 1.13 \sim 1.63$),而女性是1.22($95\% CI\ 0.98 \sim 1.51$)。总而言之,糖尿病的发病率随着压力程度的增加而增加,尤其在男性中更为明显。

Golden等^[10]对11 615名年龄在48~67的无糖尿病成年人进行了纵向队列研究,随访6年,在控制了年龄、种族、性别和教育程度等影响因素之后,发现愤怒尤其是易怒的性格与2型糖尿病的发生关系密切($HR\ 1.34; 95\% CI\ 1.10 \sim 1.62$);在控制了吸烟、身体活动和热量摄取后,这种相关性仍具有统计学意义($RH\ 1.31; 95\% CI\ 1.08 \sim 1.60$);然而在对腰臀比和身体质量指数控制之后,这种相关性则无统计学意义($RH\ 1.18; 95\% CI\ 0.97 \sim 1.44$)。Zhang等^[11]实验数据表明,在643名无糖尿病的平均年龄为63岁的男性受试者中,压力程度较高和具有较高敌意的人具有较高的胰岛素抵抗;这一研究结果与2002年Surwit等^[12]和2003年Raikonen等^[13]的实验结果完全一致。说明压力程度和敌意可增加患2型糖尿病的风险。

4 工作压力与2型糖尿病

早在1999年就有报道称过度加班(可能由于过度工作承诺)增加了4倍患糖尿病的风险,且独立于其他危险因素^[14]。然而,与之相类似的研究却证明工作压力与糖尿病的发生无关($HR\ 1.3; 95\% CI\ 0.5 \sim 3.6$)。在Whitehall II前瞻性研究中,男性($OR\ 1.7; 95\% CI\ 1.0 \sim 2.8$)劳薪失衡、显著的工作压力与增加糖尿病患病风险有关,女性的结果则无统计学意义($OR\ 0.9; 95\% CI\ 0.4 \sim 1.9$)^[7]。在一个样本量很大的研究中($n = 33\ 336$),经过平均5年的随访后发现,在女性中,工作压力相关的紧张工作状

态与糖尿病的发生有关 (OR 3.6; 95% CI 1.0 ~ 13.3), 而在男性中无统计学意义 (OR 1.1; 95% CI 0.4 ~ 2.9)^[15]。慢性工作压力造成的职业疲倦, 也被认为是 2 型糖尿病发展的危险因素。在一项受试者为 677 名就业人员的纵向研究中^[16], Logistic 回归分析结果显示, 控制了年龄、性别、身体质量指数、吸烟、饮酒、空闲时间的身体活动、工作类别及随访时间等可能的混杂因素后, 职业疲倦增加了 1.84 倍患糖尿病的风险。另一个研究探索了工作压力与增加 2 型糖尿病的风险是否有关, 数据来源于 Whitehall II 研究 (1991 ~ 2004 年), 受试者为 5 895 名中年公务员^[17]。在 15 年的随访期间, “工作中的心理压力”似乎是一个妇女患 2 型糖尿病的独立预测因子 (HR 1.9; 95% CI 1.2 ~ 3.2), 而在男性中则无统计学意义 (HR 1.1; 95% CI 0.7 ~ 1.6)。最近, Heracleides 等^[18]在 18 年回顾性研究中指出, 对体质指数 (body mass index, BMI) 控制后, 非肥胖男性中工作压力与较低的 2 型糖尿病风险相关, 肥胖女性中工作压力与较高的 2 型糖尿病风险相关, 而肥胖男性和非肥胖女性中, 工作压力与 2 型糖尿病的发展之间没有关联。

5 不良睡眠与 2 型糖尿病

不良睡眠可能是情绪应激的重要标志之一。情感应激很容易影响睡眠的各个方面, 例如入睡、睡眠时间和睡眠质量。虽然睡眠问题不仅是情绪应激引起的, 但往往会存在一个显著的情绪波动。在最近的一个 Meta 分析中, Cappuccio 等^[19]调查了习惯性的睡眠障碍是否与增加 2 型糖尿病发病率有关。分析对象包括 10 项研究, 样本量为 107 756, 随访时间持续 4 至 32 年不等。结果显示, 睡眠时间不足 (每天少于 5 ~ 6 h) 增加了患 2 型糖尿病的风险 (HR 1.28; 95% CI 1.03 ~ 1.60), 入睡困难也增加了 2 型糖尿病的发病风险 (HR 1.57; 95% CI 1.3 ~ 2.0)。然而有趣的是, 睡眠时间过长 (每天超过 8 ~ 9 h) 也增加了患 2 型糖尿病的风险 (HR 1.48; 95% CI 1.1 ~ 2.0)。睡眠持续困难使患 2 型糖尿病的概率增加了 84% (HR 1.84; 95% CI 1.4 ~ 2.4)。在调查睡眠问题和 2 型糖尿病的发病率中, BMI 是一个很重要的潜在混杂因素。超重是 2 型糖尿病的主要危险因素, 而前者也可能造成打鼾和阻塞性睡眠呼吸暂停 (从而导致睡眠问题)。因此, Cappuccio 在进行 Meta 分析时, 对该 10 项研究都进行了 BMI 的控制。

6 情绪应激促进 2 型糖尿病发生发展的机制

情绪应激可以通过不同的途径增加 2 型糖尿病的发生率。首先是通过行为机制, 研究发现, 情绪应激与不健康的生活方式有关, 例如暴饮暴食、缺乏运动、吸烟和酗酒^[8, 20]。所有这些因素都是众所周知的 2 型糖尿病发展的危险因素。第二个途径是通过生理机制, 慢性应激反应和抑郁往往是以长期激活下丘脑—垂体—肾上腺轴和交感神经系统为特征的, 而这种特征被发现与腹部肥胖有关, 这也许可以解释为什么抑郁症或慢性应激会增加患糖尿病的风险^[21, 22]。另外, 应激可直接引起胰高血糖素分泌增加与胰岛素分泌减少, 导致血糖明显升高。

慢性应激也可以启动免疫系统活动的变化。有实验室和临床证据表明, 在慢性应激反应和抑郁时, 促炎性细胞因子及糖皮质激素, 尤其是皮质醇的浓度上升, 都将引起抑郁症相关的行为变化^[23]。此外, 免疫系统的激活可以引起神经内分泌和神经递质的改变, 这似乎是身体或心理应激引起的^[24]。睡眠障碍和抑郁症也与超高细胞因子血症和激活先天性免疫有关。有趣的是, Pickup 等^[25]也描述到正在进行的细胞因子诱导的急性期反应与 2 型糖尿病发病机制密切相关。因此, 炎症过程可能是应激、抑郁症和 2 型糖尿病 (不论是并行还是相继) 的共同前因。虽然上述潜在途径有所指示, 但我们仍然对不同类型的情绪应激增加 2 型糖尿病风险的机制知之甚少。今后还需要更详细地探究这些或其他的潜在途径。

7 结论与展望

综上所述, 不同形式的情绪应激与 2 型糖尿病的发生和发展有关, 抑郁、一般性的情绪应激、焦虑、愤怒、敌意、睡眠问题等均可增加 2 型糖尿病的发病率, 而童年的缺失、虐待经历、生活事件和工作压力等呈现出了相互矛盾的实验结果。虽然有论文显示不幸的童年和生活事件与较高的 2 型糖尿病发病率有关, 但这些调查都属于横断面研究, 具有一定局限性。此外, 在这些方面的纵向研究结果显示出矛盾结果。一个以健康妇女研究数据为基础的纵向研究表明, 经历过生活事件的人增加代谢综合征的风险, 包括空腹血糖异常^[26]。而另一项纵向研究^[7]发现生活事件与糖尿病的发生之间没有显著关联。为了证明情绪应激与 2 型糖尿病发生之间的确实关联, 可能还需要样本量更大、设计更严谨的随机对照试

验;并且需要调查情绪应激的降低或消除是否能有效降低2型糖尿病发病率。除此之外,还应该对联系情绪应激与2型糖尿病发生发展的潜在心理生理机制和行为机制进行更精确研究,从而为情绪应激的控制和处理提供更加合理的理论基础,为2型糖尿病的治疗提供更多新的靶点。

[参考文献]

- [1] Slawson PF, Flynn WR, Kollar EJ. Psychological factors associated with the onset of diabetes mellitus[J]. JAMA, 1963, 185(3): 166-170.
- [2] Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. Diabetologia, 2006, 49(5): 837-845.
- [3] Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2008, 31(12): 2 383-390.
- [4] Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study[J]. J Psychosom Res, 2007, 62(1): 31-38.
- [5] Mooy JM, de Vries H, Grootenhuis PA, et al. Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes; the Hoorn Study[J]. Diabetes Care, 2000, 23(2): 197-201.
- [6] Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States[J]. Psychol Med, 2004, 34(3): 509-520.
- [7] Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(17): 1 873-880.
- [8] Rod NH, Gronbaek M, Schnohr P, et al. Perceived stress as a risk factor for changes in health behaviour and cardiac risk profile: a longitudinal study[J]. J Intern Med, 2009, 266(5): 467-475.
- [9] Kato M, Noda M, Inoue M, et al. Psychological factors, coffee and risk of diabetes mellitus among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort[J]. Endocr J, 2009, 56(3): 459-468.
- [10] Golden SH, Williams JE, Ford DE, et al. Anger temperament is modestly associated with the risk of type 2 diabetes mellitus; the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31(3): 325-332.
- [11] Zhang J, Niaura R, Dyer JR, et al. Hostility and urine norepinephrine interact to predict insulin resistance; the VA Normative Aging Study[J]. Psychosom Med, 2006, 68(5): 718-726.
- [12] Surwit RS, Williams RB, Siegler IC, et al. Hostility, race, and glucose metabolism in nondiabetic individuals[J]. Diabetes Care, 2002, 25(5): 835-839.
- [13] Raikkonen K, Matthews KA, Salomon K. Hostility predicts metabolic syndrome risk factors in children and adolescents[J]. Health Psychol, 2003, 22(3): 279-286.
- [14] Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, et al. Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Japanese men[J]. J Epidemiol Community Health, 1999, 53(6): 359-363.
- [15] Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, et al. Work stress and low emotional support is associated with increased risk of future type 2 diabetes in women[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(3): 368-377.
- [16] Melamed S, Shirom A, Toker S, et al. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons[J]. Psychosom Med, 2006, 68(6): 863-869.
- [17] Heraclides A, Chandola T, Witte DR, et al. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women; evidence from the Whitehall II study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(12): 2 230-235.
- [18] Heraclides AM, Chandola T, Witte DR, et al. Work stress, obesity and the risk of type 2 diabetes: Gender-specific bidirectional effect in the Whitehall II study[J]. Obesity (Silver Spring), 2011.
- [19] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2010, 33(2): 414-420.
- [20] Bonnet F, Irving K, Terra JL, et al. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease[J]. Atherosclerosis, 2005, 178(2): 339-344.
- [21] Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? [J]. Obes Rev, 2001, 2(2): 73-86.
- [22] Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT, et al. Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(12): 1 386-393.
- [23] Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression [J]. Hum Psychopharmacol, 2009, 24(3): 165-175.
- [24] Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder [J]. J Psychiatry Neurosci, 2009, 34(1): 4-20.
- [25] Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(3): 813-823.
- [26] Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women; a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions [J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 872-877.

(此文编辑 曾学清)