

## A correlação entre Depressão e Diabetes Mellitus tipo 2

*The correlation between depression and type 2 diabetes*

Bárbara das Neves Linhares<sup>1</sup>, Valéria Nogueira Naves<sup>1</sup>, Raquel Nascimento Matias<sup>2</sup>,  
Janayne Cristina Pereira de Oliveira<sup>1</sup>, Daniele Oliveira Ferreira da Silva<sup>3</sup>

### Resumo

O diabetes e a depressão são doenças de alta prevalência no cenário mundial e a associação entre ambas patologias vem se tornando mais frequente. O objetivo do presente estudo é estabelecer por meio de uma revisão bibliográfica a relação entre o diabetes e a depressão e as possíveis complicações que podem surgir a partir dessa associação. Foi realizada pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados PUBMED, SCIELO e PORTAL DA CAPES, e sendo selecionados artigos no período de 1990 a 2015. A depressão é um transtorno de humor comum em pessoas diabéticas, afetando aproximadamente 20% dos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. Ainda que não esteja definido o exato papel de cada doença nessa associação, é evidente que este quadro leva o paciente a um maior risco de complicações e a uma redução na eficácia terapêutica.

**Palavras chave:** Diabetes Mellitus Tipo 2, Depressão, Fisiopatologia

### Abstract

Diabetes and depression are diseases of high prevalence in the world scenery and the association between both disorders has become more frequent. The goal of this-study is to establish, through a literature review, a relationship between diabetes and depression and the possible complications that can appear because of this correlation. A search was made within the following databases, PUBMED, SCIELO and PORTAL DA CAPES. Articles were selected from 1990 to 2015. The depression is a common mood disorder in people with diabetes, affecting approximately 20% of patients with type 2 Diabetes Mellitus. Even though is not well-know the exactly function of each disease in this association, it is clear that the association between both disorders leads the patient to a higher risk of complications and a less effective therapeutic.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Depression, Physiopathology

1. Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médica, egressa do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

3. Médica, mestre, docente de psiquiatria da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: barbaranvsl@gmail.com

Recebido em 24/08/2015

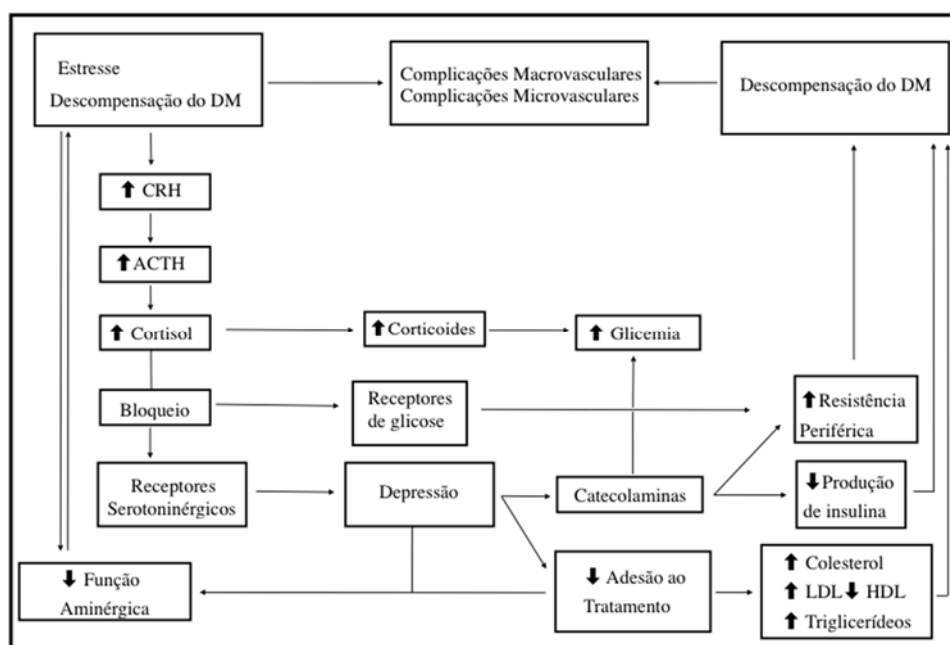
Aceito, após revisão, em 13/10/2015

## Introdução

É frequente a prevalência da associação entre doenças clínicas crônicas e depressão. Isso agrava tanto a evolução do quadro psiquiátrico como da doença clínica, gerando aumento significativo na morbimortalidade<sup>1</sup>.

Diabetes mellitus tipo 2 é uma doença metabólica crônica caracterizada pela persistência da hiperglicemia (Figura 1), devido a defeitos na secreção ou na ação da insulina, ou ambos<sup>2, 3</sup>. Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), atualmente existem 387 milhões de pessoas com diabetes no mundo, que equivale a 8,3% da população mundial<sup>4</sup>. É esperado

que a prevalência mundial de diabetes alcance 592 milhões de pessoas até 2030<sup>4</sup>. A evolução da doença diabética está associada a disfunção de vários órgãos, especialmente olhos, rins, sistema nervoso periférico, coração e vasos sanguíneos. Os critérios de diagnóstico estabelecidos pela *American Diabetes Association* (ADA) são: hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$  ou glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg/dl}$  ou glicemia sérica  $\geq 200\text{mg/dl}$  após 2 horas do teste oral de tolerância a glicose ou glicemia aleatória  $\geq 200\text{mg/dl}$  em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia e crises hiperglicêmicas<sup>3</sup>. Teste único com valor alterado deve ser repetido para confirmação diagnóstica<sup>3</sup>.



**Figura 1** - Modelo esquemático da fisiopatologia da relação entre o diabetes tipo 2 e depressão.

A depressão é uma doença psiquiátrica altamente prevalente, que acomete 3 a 5% da população mundial.<sup>1, 5, 6</sup> É um transtorno caracterizado pela presença de humor deprimido na maior parte do dia ou acentuada diminuição do interesse ou do prazer em quase todas atividades cotidianas associadas aos seguintes sintomas: perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta, insônia ou hipersônia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade diminuída de pensar ou de se concentrar ou de tomar decisão, pensamentos de morte recorrentes, ideias ou tentativas de suicídio<sup>7</sup>.

Quando considerada a depressão em pacientes clínicos, sua incidência chega a aumentar de três a quatro vezes comparado a população geral. Observou-se que 5 a 10% dos pacientes ambulatoriais, e, 9 a 16% dos pacientes hospitalizados apresentaram quadro depressivo<sup>1</sup>. Em pacientes com diabetes essa prevalência apresenta-se ainda maior, acometendo 20% de toda a população diagnosticada com diabetes tipo 2<sup>6</sup>.

Embora a associação entre diabetes e depressão ainda não esteja completamente compreendida, existem duas principais teorias que explicam essa relação. A primeira está associada ao aumento de catecolaminas no paciente com depressão

que desencadearia o aumento da glicemia, enquanto a segunda considera os efeitos neuroquímicos sobre os sistemas centrais serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos, diminuindo a atividade dessas aminas<sup>8,9,10</sup>.

O objetivo do presente estudo é revisar a associação entre o diabetes mellitus tipo 2 e a doença depressiva e os possíveis danos que essa comorbidade pode causar ao paciente, uma vez que há plausibilidade biológica para essa associação, uma atuando na história natural da outra, seja como fator de risco ou como complicação.

## Métodos

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, realizada por pesquisa em base eletrônica de dados por meio do acesso ao PUBMED, SCIELO E PORTAL DA CAPES, utilizando-se os seguintes termos: *depressão*, *diabetes mellitus*, *diabetes mellitus tipo 2*, *depression*. Foram selecionados artigos, publicados entre 1990 e 2015, por meio da análise dos resumos. Utilizou-se como critérios de inclusão os artigos de revisão, artigos originais do tipo transversal e longitudinal e metanálises, abordando a frequência da associação, a epidemiologia, a fisiopatologia da relação entre diabetes mellitus e depressão.

## Resultados

A depressão é um transtorno de humor comum em pessoas diabéticas, que afeta aproximadamente 20% da população com diabetes mellitus tipo 2 e a probabilidade de pacientes diabéticos tipo 2 desenvolverem transtorno depressivo é 15 a 24% maior se comparado a não diabéticos <sup>6, 8, 9, 10</sup>.

A fisiopatologia da relação entre diabetes tipo 2 e depressão ainda não está totalmente elucidada, entretanto há hipóteses em estudo que podem justificar essa associação. Um aumento sustentado da concentração de catecolaminas na doença depressiva, levando ao aumento da glicemia, via diminuição de síntese de insulina ou aumento de resistência periférica à ação da insulina, é uma das hipóteses mais encontradas na literatura (Figura 1) <sup>11,12</sup>. Em contrapartida, o diabetes possui efeitos neuroquímicos sobre os sistemas centrais serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos, que diminuem a função destas aminas, à semelhança do que ocorre na depressão <sup>13</sup>. Logo, a sobreposição dessas alterações fisiopatológicas em ambas condições pode explicar a ocorrência frequente de sintomas depressivos em pacientes diabéticos<sup>12</sup>.

Outra justificativa que sustenta a relação, é a ação dos altos níveis de cortisol

associado a hiperatividade e a alteração da atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (Figura 1). Esse hormônio em altos níveis é responsável pelo bloqueio de receptores serotoninérgica no hipocampo, predispondo o indivíduo a depressão; além disso, atua bloqueando os receptores de glicose na membrana celular, nos tecidos musculares e adiposos, provocando a resistência insulínica (Figura 1) <sup>14</sup>.

A associação entre diabetes tipo 2 e depressão aumenta em 36% o risco de complicações microvasculares como nefropatia, retinopatia e neuropatia e aumenta em 25% alterações macrovasculares, como doença vascular periférica, disfunção erétil e principalmente a doença arterial coronariana <sup>15, 16, 17, 18</sup>. Assim, a depressão tem efeito desencadeante e agravante sobre o diabetes tipo 2 <sup>19</sup>.

Pacientes diabéticos com sinais sugestivos de depressão apresentam níveis mais elevados de pressão arterial diastólica, colesterol total, LDL e triglicérides, e, valores mais baixos de HDL <sup>20</sup>. Dessa forma, a coexistência de diabetes tipo 2 e da depressão comprometem significativamente a saúde e a qualidade de vida, visto que quando associadas há uma maior exposição a comorbidades e complicações (Figura 1).

Em estudo realizado na China, com 412 pessoas, com idade entre 25 a 89 anos,

observou-se que os pacientes com sintomas depressivos apresentavam pior controle glicêmico ( $X^2$  9.72;  $p= 0.002$ ), maior período de duração do diabetes ( $t= -3,17$ ;  $p= 0,002$ ) e maior número de complicações ( $t= -4,38$ ;  $p= 0,00$ ). Além disso, identificou-se fatores de risco para o desenvolvimento de depressão em portadores de diabetes tipo 2: níveis elevados de hemoglobina glicada ( $HbA1c \geq 7.00\%$ , OR 1,89; IC 95%: 1,10-3,53) e índice de massa corporal ( $IMC \geq 25$   $kg/m^2$ ; OR 1,12; IC 95%: 1,02-1,24). Contudo, a história familiar de diabetes tipo 2 foi identificada como um fator de proteção para sintomas depressivos (OR 0,49; 95% IC:0,26-090), que foi justificada pelo fato desses indivíduos gerenciarem sua doença de maneira mais eficaz, por ter tido a experiência no ambiente familiar para gestão da doença crônica<sup>21,22</sup>.

O fator neurotrófico derivado do cérebro, responsável pela regulação do crescimento e manutenção dos neurônios, está reduzido em pacientes com depressão maior<sup>23,24</sup>. Há evidências substanciais que esse fator neurotrófico promova o desenvolvimento e função dos neurônios, de modo que os inibidores da captação de serotonina aumentam a expressão do gene do fator neurotrófico cerebral<sup>25</sup>. Verificou-se ainda que os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro estavam

diminuídos em relação aqueles não diabéticos ( $p < 0,0001$ )<sup>26</sup>. Além disso, observou-se que existe uma associação entre os baixos valores do fator neurotrófico cerebral e a gravidade da resistência insulínica (HOMA 2 – IR); e uma relação inversa entre os níveis glicêmicos plasmáticos e o fator neurotrófico cerebral<sup>26</sup>.

Indivíduos diabéticos com complicações crônicas, apresentam níveis de cortisol aumentado<sup>27</sup>. Cronicamente, esses elevados níveis de cortisol geram um estresse neuronal que induz a liberação do fator liberador de corticotrofina pelos neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo. Por sua vez, a corticotrofina via glândula pituitária estimula a liberação de adrenocorticotrofina, que é responsável por estimular a síntese e a liberação de glicocorticóide pelas glândulas adrenais, que podem ter amplos efeitos sobre o humor e as funções comportamentais<sup>28</sup>.

A liberação de glicocorticóides pelo eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal por mecanismo de feedback, promove uma liberação sustentada de glicocorticóide que pode ainda danificar os neurônios do hipocampo através da redução da ramificação dendrítica e atrofia do hipocampo. Esse dano intensifica a ativação do eixo, gerando um estado

hipercortisolêmico prolongado que leva a sintomas depressivos (Figura 1)<sup>29, 30, 31</sup>.

O 5-hidroxitriptamina possui um efeito inibitório sobre a enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK3), que atua na síntese de glicogênio. Em pacientes com diabetes tipo 2, ocorre um aumento descontrolado da expressão da GSK3, de modo que isso pode refletir a regulamentação deficiente do sistema 5-hidroxitriptamina, levando a depressão<sup>28</sup>.

Sabe-se também que os receptores de glicocorticóides estão presentes em áreas específicas do cérebro diretamente relacionadas às desordens cognitivas e do humor, tais como: a amígdala, o córtex pré-frontal e o hipocampo. Isso sugere uma possível regulação da 5-hidroxitriptamina pelo glicocorticóide no cérebro<sup>32</sup>.

Demonstrou-se, entre outros, que o sistema 5-hidroxitriptamina, o fator neurotrófico derivado do cérebro, a expressão da enzima glicogênio sintase quinase 3, o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, a concentração de catecolaminas, os níveis de glicemia, bem como a conexão entre esses, geram uma relação cíclica que envolve o diabetes tipo 2 e a depressão (Figura 1). Isto posto, essas duas doenças corroboram não apenas no desenvolvimento de uma em consequência da outra, mas

também intensifica as comorbidades associadas e as complicações de ambas.

Portanto observa-se que existe uma relação bem estabelecida entre Diabetes Mellitus tipo 2 e depressão. Sabe-se da citação de diversos mecanismos que tentam esclarecer a fisiopatologia dessa relação, e, em alguns casos são apenas teorias. Nesse contexto, é importante entender a associação desses distúrbios funcionais metabólicos, face às consequências clínicas graves que podem ser desencadeadas. Além disso, a compreensão dessa relação é necessária para interferir no processo patológico da doença, seja para prevenção, seja para tratamento.

### **Conclusão**

Ainda que a associação entre diabetes tipo 2 e depressão seja concreta, não está definida a relação explícita de causa e efeito entre essas duas condições clínicas. Desse modo, outros estudos longitudinais serão necessários para melhor estabelecer esta relação.

Tendo em vista alta a prevalência das duas situações e as possíveis complicações que elas podem gerar, é de extrema importância o diagnóstico correto da depressão associada ao diabetes tipo 2, afim de proporcionar melhor qualidade de vida, melhora do curso clínico da doença metabólica e da condição psiquiátrica. Logo,

é necessária uma abordagem integrada e multidisciplinar para o controle terapêutico adequado, uma vez que o tratamento integrado de ambas condições, traria um benefício global à qualidade de vida do paciente. Só então seria possível reduzir os custos diretos e indiretos do impacto desta associação na saúde da população em geral.

### Referências

1. Tung TC, Castro HE, Frederico Navas DF. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiquiatr Clín.* 2005; 32(3):149-59.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014, 37(suppl1):81-90.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2015, 38(suppl1):8-16.
4. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas - 2014 update. 6 th ed. 2014. Disponível em: [https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_EN.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf) [acesso em 16 jul 2015].
5. Moreira RO, Amâncio APRL, Brum HR, Vasconcelos DL, Nascimento GF. Sintomas depressivos e qualidade de vida em pacientes diabéticos tipo 2 com polineuropatia distal diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(9):1103-11.
6. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2006; 23(11):1165-73.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). 4<sup>th</sup> ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
8. Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabet Med.* 2006; 23(4):445-8.
9. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31(12):2383-90.
10. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010; 53(12):2480-86.
11. Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry.* 2001; 13(1):31-41.
12. Moreira RO, Papelbaum M, Appolinario JC, Matos AG, Coutinho WF,

- Meirelles RM.R. et al . Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(1):19-29.
13. Leedom L, Meehan WP, Procci W, Zeidler A. Symptoms of depression in patients with type II diabetes mellitus. *Psychosomatics* 1991; 32(3):280-6.
14. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, et al. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Intern J Clin Pharmac Therap.* 1998; 36(9):501-5.
15. van Dooren FEP, Nefs G, Schram MT, Verhey FRJ, Denollet J, Pouwer F. Depression and Risk of Mortality in People with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013; 8(3):1-11.
16. Winocour PH, Main CJ, Medlicott G, Anderson DG. A psychometric evaluation of adults patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: prevalence of psychological dysfunction and relationship to demographic variables, metabolic control and complications. *Diabetes Res.* 1990;14(4):171-6.
17. Vidiella MB, Liambriach JA, Cirera JM, Soler MCT, Villegas P, Pérez del Campo AM. Ansiedad y depresión en pacientes diabéticos tipo II. *Atención Primaria.* 1996; 17(1):84-8.
18. Peyrot M, Rubin RR. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care.* 1999; 22(3):448-52.
19. Lustman PJ, Freedland KE, Carney RM, Hong BA, Clouse RE. Similarity of depression in diabetic and psychiatric patients. *Psychosom Med.* 1992; 54:602–11
20. Gary TL, Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford D, Brancati FL. Depressive symptoms and metabolic control in African-Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23(1):23-9.
21. Weijun Zhang, Huiwen Xu, Shuliang Zhao, Shinan Yin, Xiaohua Wang, Jing Guo, Shengfa Zhang et al. Prevalence and influencing factors of co-morbid depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a General Hospital based study. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2015, 7:60.
22. Fan CA, Sattler L, Parkinson C, Thekadeth BG, Singh SP, Perlmutter LC. The effect of family history of diabetes on sleep quality, depression, and anxiety in adult males with diabetes. *J Diabetes Mellitus.* 2013; 3(01):11–4.
23. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2004; 27:589-94.
24. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum



brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002; 109:143–8.

25. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33:73-83.

26. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007; 50: 431-8.

27. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coleti F, Morelli F, Di Lembo S et al. Cortisol Secretion in Patients With Type 2 Diabetes: Relationship with chronic complications. *Diabetes Care.* 2007; 30(1):83-8.

28. Prabhakar V, Gupta D, Kanade P, Radhakrishnan. Diabetes-associated depression: The serotonergic system as a novel multifunctional target. *Indian J Pharmacol.* 2015; 47(1):4-10.

29. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 925-35.

30. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Javier E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2439-45.

31. McEwen BS. Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 22:108-24.

32. Han F, Ozawa H, Matsuda K, Nishi M, Kawata M. Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus. *Neurosci Res.* 2005; 51:371–81