

Potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za jednoczesne występowanie cukrzycy typu 2 i objawów depresji u pacjentów

Potential mechanisms responsible for the concurrence of diabetes type 2 and depressive symptoms in patients

Aniela Zubek, Magdalena Skikowska, Daria Słomińska, Katarzyna Manikowska

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W ostatnich latach coraz częściej wskazuje się na współwystępowanie cukrzycy typu 2 (ct2) i depresji u pacjentów. Niezbadane pozostają mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko. Dlatego celem niniejszej pracy jest poszukiwanie wzajemnych zależności pomiędzy zmianami prowadzącymi do występowania objawów obydwu tych jednostek chorobowych. Najlepiej poznanym elementem wiążącym depresję z cukrzycą jest układ serotoninowy, który reguluje neurogenezę, plastyczność, aktywność emocjonalną i behawioralną. Utrzymująca się hiperglikemia prowadzi do upośledzenia wymienionych funkcji. Kolejnym wydaje się być aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) z udziałem układu glikokortykoidów mózgowych. Przewlekły stres lub długotrwałe podawanie glikokortykoidów prowadzi do insulinooporności. Uważa się także, że hamowanie aktywności kinazy syntazy glikogenu-3 (GSK-3) za pośrednictwem fosforylacji jest upośledzone w cukrzycy, co może mieć wpływ na plastyczność neuronów i neurogenezę, prowadząc do zaburzeń, takich jak depresja. Zaburzenia systemu insulinopodobnego czynnika wzrostu biorą udział w patogenezie chorób neuropsychiatrycznych i neurodegeneracyjnych. Ze względu na złożoność problemu bardzo ważne jest dokładne poznanie mechanizmów wzajemnego oddziaływania zmian zachodzących w przebiegu cukrzycy i depresji. (*Farm Współ 2019; 12: 9-14*)

Słowa kluczowe: cukrzyca, depresja, leki przeciwdepresyjne

Abstract

The concurrence of depression and diabetes type 2 (ct2) has been increasingly noticed during recent years. So far, the mechanisms responsible for these incidents remain unknown. Therefore, the aim of this paper is to review the bidirectional associations between ct2 and depression. One of the most established links between depression and ct2 is the involvement of the serotonin system, which regulates neurogenesis, plasticity, emotional and behavioral activity. Persistent hyperglycemia leads to the impairment of mentioned functions. Subsequent is the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal glands axis with the involvement of cerebral glucocorticoid system. Chronic stress and long-term treatment with glucocorticoids cause insulin resistance. It is considered that inhibition of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) through the phosphorylation is impaired in ct2 that might have an influence on the neuronal plasticity and neurogenesis leading to affective disorders. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) disorders participate in pathogenesis of neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. Due to complexity of the morbidity of ct2 and depression it is necessary to identify the mechanisms that link both diseases. (*Farm Współ 2019; 12: 9-14*)

Keywords: diabetes, depression, antidepressants

Wprowadzenie

Cukrzyca i depresja, ze względu na znaczący wzrost przypadków zachorowań pacjentów w ostatnich latach, mogą zostać uznane za choroby cywilizacyjne XXI wieku. Według ostatniego raportu Światowej Organizacji Zdrowia z 2016 r., na cukrzycę cierpi około

422 mln dorosłych na całym świecie. W samej Europie, choroba ta dotyczy 60 mln osób. Zdecydowany wzrost liczby zachorowań na cukrzycę można zaobserwować przede wszystkim w krajach słabo- i średnio rozwijających się. Jest to związane z postępującym na świecie problemem otyłości, niezdrowym stylem życia oraz

brakiem aktywności fizycznej [1]. Depresja, według danych WHO z 2017 roku, jest obecnie czwartym najpoważniejszym problemem zdrowotnym na świecie. Dotyczy on ponad 300 mln osób światowej populacji, w tym około 83 mln Europejczyków [2].

W ostatnich latach coraz częściej wskazuje się na współwystępowanie cukrzycy i depresji u pacjentów. Badania wykazują, że nawet 9% osób cierpiących na cukrzycę wykazuje zaburzenia depresyjne. Jednak u 2/3 pacjentów chorych na cukrzycę, depresja pozostaje niezdiagnozowana [3-5]. Ryzyko wystąpienia depresji u pacjentów z cukrzycą typu 1 jest trzy razy większe niż u osób zdrowych. Natomiast u chorych cierpiących na cukrzycę typu 2, ryzyko zachorowania na depresję wzrasta dwukrotnie [6].

Wskazuje się na kilka czynników ryzyka determinujących współistnienie cukrzycy i depresji. Mogą być to czynniki antropometryczne, takie jak np. płeć czy wiek, a także status społeczny lub sytuacja ekonomiczna pacjenta. Ponadto, leczenie cukrzycy ma charakter przewlekły i znacząco wpływa na pogorszenie jakości życia chorego, co także może prowadzić do zaburzeń depresyjnych. Badania wskazują też na czynniki ryzyka związane z przebiegiem cukrzycy np. hipoglikemia, zaburzenia metaboliczne czy powikłania wynikające z niewyrównania poziomu glukozy [6,7].

Niezbadanym pozostaje, za pomocą jakiego mechanizmu zmiany zachodzące u pacjentów z zaburzeniami glikemii mogą wywołać objawy depresji. Z drugiej strony, w jaki sposób w przebiegu depresji mogą pojawić się objawy cukrzycy. Dlatego celem niniejszej pracy jest poszukiwanie wzajemnych zależności prowadzących do występowania jednocześnie objawów obydwu tych jednostek chorobowych. Zgłębienie tego tematu może mieć kardynalne znaczenie w praktyce. Stosowanie prawidłowej terapii przeciwdepresyjnej u pacjentów z cukrzycą jest konieczne, ponieważ wystąpienie zaburzeń depresyjnych może obniżyć efektywność leczenia cukrzycy. Bardzo ważnym elementem terapii jest indywidualne dobranie odpowiedniego leku przeciwdepresyjnego, który poza podstawowym kierunkiem działania zwiększałby skuteczność terapii przeciwcukrzycowej.

Cukrzyca – podłoże choroby

Cukrzyca jest zaliczana do grupy chorób metabolicznych, które charakteryzuje hiperglikemia związana z zaburzeniami wydzielania i działania insuliny. Cukrzycę można podzielić na dwa podstawowe typy:

typ 1 kojarzony z wiekiem młodzieńczym oraz typ 2 związany z nadwagą. Cukrzyca typu 2 występuje u około 90–93 % wszystkich diabetyków. Do głównych objawów hiperglikemii związanej z cukrzycą należą: częstsze oddawanie moczu, wzmożone pragnienie, osłabienie, apatia, chudnięcie, sucha skóra, zajady wokół ust [8].

Patogeneza cukrzycy typu 2 (ct2) obejmuje wzajemnie determinujące się: zaburzenie produkcji insuliny oraz obniżenie wrażliwości na ten hormon tkanek obwodowych, takich jak mięśnie szkieletowe, serce, wątroba i tkanka tłuszczowa (insulinooporność obwodowa). Połowa populacji chorych na cukrzycę zmaga się z miażdżycą tętnic, która w ostateczności doprowadza do niewydolności serca [8]. Częstość występowania nadciśnienia u ludzi cierpiących na ct2 jest dwukrotnie wyższa niż w przypadku zdrowej populacji. Powikłania cukrzycy obejmują tkanki całego organizmu, w tym ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Poziomy insuliny mózgowej podlegają zmianom wraz z wiekiem oraz w przebiegu chorób, takich jak cukrzyca, otyłość, choroby Alzheimera. Stężenia insuliny w mózgu są 10-100 razy wyższe niż poziomy w osoczu, w zależności od obszaru mózgu [9]. Insulina wykazuje działanie poprzez wpływ na receptory insulinowe. Receptory insulinowe (IR) są szeroko rozpowszechnione w mózgu. Myszy pozbawione IR w mózgu lub neuronach podwzgórzowych wykazują szereg zaburzeń metabolicznych, w tym zwiększone spożycie pokarmu, otyłość, zmienioną odpowiedź na hipoglikemię i zaburzenia płodności [10]. Działanie insuliny w mózgu, zwłaszcza w podwzgórzach, reguluje aktywność metaboliczną tkanek obwodowych, w tym hamuje wątrobową produkcję glukozy i lipolizę w białej tkance tłuszczowej, oraz zwiększa termogenezę w brunatnej tkance tłuszczowej. Może także modulować funkcje poznawcze i nastrój poprzez działanie w hipokampie, uczestniczącym w układzie nagrody, a także zaangażowanym w funkcje poznawcze i związane z pamięcią [10,11]. Wykazano, że insulina ulega silnej ekspresji w komórkach GABAergicznym w korze mózgowej szczura. Ma również wpływ na uwalnianie neuropeptydu-Y (NPY). Komórki neurogleju mogą łączyć działanie GABAergiczne i insulinergiczne. Komórki GABAergiczne mogą przyczyniać się do lokalnego uwalniania insuliny, gdy trzustkowe dostarczanie czasowo lub na stałe nie odpowiada zapotrzebowaniu [9].

Lokalnie insulina neuronalna może precyzyjnie regulować przepływ glukozy przez śródbłonek naczyń

krwionośnych posiadający wrażliwe na insulinę transportery glukozy (ang. *Glucose transporter*; GLUT) [11]. Transport glukozy do mózgu w większości odbywa się za pomocą GLUT1 lub GLUT3, które nie są zależne od insuliny. W części transportu pośredniczy insulinozależny GLUT4, nie jest to jednak mechanizm niezbędny dla fizjologii komórek OUN [11]. Zmniejszenie liczby IR w astrocytach może skutkować zmniejszoną ekspresją GLUT1, zmieniając źródło energetyczne z glukozy na lipidy i zaburzając mitochondrialny łańcuch tlenowy [10]. Jak dotąd brak jest badań jednoznacznie określających, czy insulina aktywna w OUN jest lokalnie syntezowana czy dociera tam dzięki pokonaniu bariery krew-mózg (BKM) [11]. Charakteryzuje się ona krótkim okresem półtrwania i wolno pokonuje BKM, więc jej działanie na głębokie rejony OUN byłoby marginalne, gdyby nie produkcja w OUN. Transport insuliny do płynu mózgowo-rdzeniowego ulega ponadto wysyceniu i znacznemu obniżeniu w stanach głębokiej insulinooporności [11].

Depresja – patogeneza choroby

Mianem depresji określa się zespół objawów towarzyszących chorobom afektywnym jedno- i dwubiegunowej. Podstawowym objawem epizodu depresyjnego jest przewlekłe obniżenie nastroju, któremu mogą towarzyszyć zmniejszenie aktywności psychoruchowej, zaburzenia rytmu dobowego, utrata apetytu i spadek libido. Chory staje się niezdolny do odczuwania przyjemności, wycofuje się z życia społecznego.

Trudno wskazać jednoznaczną przyczynę choroby, zwykle jest ona wywołana współwystępowaniem czynników predysponujących, w tym również uwarunkowaniami genetycznymi. Obniżenie nastroju w przebiegu depresji wiąże się przede wszystkim z niskim poziomem neurotransmiterów w mózgu. Obserwuje się zmniejszenie stężenia serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA) oraz dopaminy (DA). Wykazano również zaburzenia aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN), czego konsekwencją jest wzmożone wydzielanie kortyzolu. Skutkiem hiperkortyzolemii jest rozwinięcie się stanu stresu przewlekłego [12]. Aktywność osi PPN wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie OUN, powoduje atrofię neuronów i zakłóca powstawanie nowych komórek hipokampa [13,14]. U części pacjentów chorujących na zaburzenia afektywne stwierdzono obecność stanu zapalnego oraz wzmożoną aktywność układu immunologicznego. Wzrost stężenia cytokin prozapalnych prowadzi do zakłóceń

funkcjonowania systemu neuroprzekazników oraz osi PPN. Pozwala to powiązać ze sobą jednocześnie występowanie depresji i chorób o podłożu zapalnym [15].

Działanie leków przeciwdepresyjnych opiera się głównie na modyfikowaniu neuroprzekaznictwa serotonergicznego, dopaminergicznego i noradrenergicznego, poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego neuroprzekazników, któremu może towarzyszyć blokada wybranych receptorów. Poszczególne grupy leków różnią się siłą i selektywnością działania, jak również nasileniem działań niepożądanych.

Wzajemne powiązania depresji i cukrzycy

Depresja współistniejąca z cukrzycą należy do zagadnień, które dotychczas nie zostały wystarczająco zgłębione. Zaburzenia depresyjne i metaboliczne u pacjenta stanowią o występowaniu poważnego stanu, który może wiązać się z zaostrzeniem zarówno objawów depresji, jak i powikłań cukrzycy. Pacjenci niekontrolujący wystarczająco glikemii są bardziej narażeni na depresję niż osoby z wyrównaną glikemią. Także osoby cierpiące na depresję mają większy problem z dyscypliną w leczeniu cukrzycy, jak również paleniem tytoniu i siedzącym trybem życia, co zwiększa prawdopodobieństwo powikłań [16].

W czasie rozwoju cukrzycy zaburzeniu ulegają aktywność kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK-3), kontrola sygnalizacji insuliny, jak również aktywność układu serotonergicznego oraz osi PPN [16]. Do częstych powikłań cukrzycy należy uszkodzenie neuronów [16]. Zachodzą zmiany plastyczności synaptycznej, zmiany neuroanatomiczne, neurochemiczne i deficyty w sygnalizacji insulinowej. W badaniach na szczurach z cukrzycą wywołaną streptozotocyną (STZ) zaobserwowano znaczne tłumienie odpowiedzi IR w obszarach hipokampa, co może być przyczyną słabej aktywności poznawczej [17]. Większość efektów insuliny związanych z poprawą pamięci i nastroju, występuje w wyniku jej działania na neurony, lecz także na astrocyty i komórki glejowe, wpływając zarówno na metabolizm w samych komórkach, jak i na organizm jako całość [10]. Astrocyty są bezpośrednim celem insuliny w mózgu. Jej wpływ na astrocyty pozbawione IR u myszy spowodował wzrost poziomu lęku i depresji u tych zwierząt. Związane jest to prawdopodobnie ze zmniejszeniem egzocytoty ATP, a zatem zmniejszeniem sygnalizacji w neuronach dopaminergicznych i potencjalnie innych neuronów (tj. serotonergicznych, kannabinoidowych). Astrocytowe

zaburzenie sygnalizacji insulinowej może przyczyniać się do zwiększenia wskaźnika depresji u osób z cukrzycą, otyłością [10]. Do problemu należy więc podejść wielokierunkowo.

Najlepiej poznanym elementem wiążącym depresję z cukrzycą jest układ serotoninowy. Ustalono wyraźną korelację między polimorfizmami transportera serotoniny (5-HTT) a depresją u osób chorych na cukrzycę. Wspomniany polimorfizm może przyczyniać się do większej podatności na depresję w odpowiedzi na stres związany z bodźcem środowiskowym [16]. Co więcej, cukrzyca zaburza równowagę wolnej frakcji L-tryptofanu (FFT) z innymi obojętnymi aminokwasami, prowadząc ostatecznie do zahamowania syntezy 5-HT [16]. System 5-HT działa wielofunkcyjnie: reguluje neurogenezę, plastyczność, aktywność emocjonalną i behawioralną. Utrzymująca się hiperglikemia prowadzi do upośledzenia wymienionych funkcji [16]. Stwierdzono, że receptory 5-HT1A zlokalizowane na astrocytach regulują ekspresję czynników neurotroficznych, takich jak insulinopodobny czynnik wzrostu-1, które mogą dodatkowo wspomagać proliferację komórek w OUN [16]. Funkcje receptorów 5-HT1A ulegają rozregulowaniu w cukrzycy, a działanie leków przeciwdepresyjnych, których aktywność jest związana głównie z tym receptorem, zmniejsza się u zwierząt z cukrzycą indukowaną STZ [18]. Receptory 5-HT2A ulegają aktywacji u myszy w modelach z cukrzycą indukowaną STZ. U pacjentów z depresją występuje zwiększona gęstość tych receptorów w korze czołowej. Zwiększoną gęstość receptorów 5-HT1A i 5-HT2 w mózgach myszy z cukrzycą STZ, można przypisać mechanizmowi kompensacyjnemu dla zmniejszonej aktywności 5-HT [18]. Istnieje hipoteza określająca regulatorową rolę leptyny w systemie 5-HT. Stwierdzono bowiem, że jej podwyższony poziom w mózgu zmniejsza ekspresję enzymu tryptofanu-5-hydroksylazy 2 (TPH2) zaangażowanego w syntezę 5-HT [16].

Kolejnym z możliwych mechanizmów korelacji cukrzycy i depresji jest aktywacja osi PPN z udziałem układu glikokortykoidów mózgowych (GC). Przewlekły stres lub długotrwałe podawanie glikokortykoidów zaburza układ PPN, prowadząc do ciągłego wysokiego poziomu GC i insulinooporności. Ten stan przedcukrzycowy może ostatecznie przekształcić się w cukrzycę typu 2 i poprzez uszkodzenie neuronów hipokampu za sprawą zredukowania rozgałęzienia dendrytycznego i atrofii neuronów, może dodatkowo zakłócać hamowanie zwrotne GC i prowadzić do obja-

wów depresyjnych. Insulinooporność wywołana działaniem GC w hipokampie może dawać podobne objawy neurologiczne, w modelach eksperymentalnych ct2, do występujących w przewlekłym stresie. Obserwowano bowiem dłuższe czasy bezruchu w teście wymuszonego pływania (FST), odzwierciedlając zachowanie podobne do depresji [19].

Postsynaptyczne receptory 5-HT1A, 5-HT2A, i 5-HT2C są prawdopodobnie regulowane przez mózgowy kortyzol. Potwierdzeniem może być obecność receptorów GC w określonych obszarach mózgu, które odgrywają kluczową rolę w zaburzeniach poznawczych i nastroju. Stwierdzono, że 5-HT stymuluje oś PPN poprzez aktywację receptorów 5-HT2C w podwzgórzu. Stymulacja receptorów 5-HT1A aktywuje oś PPN i indukuje uwalnianie GC. Blokowanie receptorów 5-HT1A może prowadzić do hamowania aktywności osi PPN oraz zmniejszenia uwalniania GC, które może stymulować wydzielanie insuliny. Receptory 5-HT1A są potencjalnymi punktami uchwytu dla nowych leków przeciwdepresyjnych skutecznych w depresji indukowanej cukrzycą, ponieważ mogą regulować poziomy GC, co z kolei wpływa na kontrolę glikemii [16].

Istotna jest również zmiana w mechanizmach neurotropowych, w tym supresja czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*; BDNF). Zaangażowane są w to GC modulujące transkrypcję BDNF, jak również uczestniczące w proteolitycznej konwersji pro-BDNF do dojrzałego BDNF. W ten sposób obniżają poziom BDNF. Ponadto, wiązanie BDNF z jego kinazami tyrozynowymi prowadzi do aktywacji między innymi fosfolipazy C- γ i innych szlaków regulujących plastyczność synaptyczną, pobudliwość neuronów oraz przeżycie. GC wpływając na te szlaki na różnych etapach przyczyniają się ostatecznie do zmniejszenia aktywności BDNF. BDNF i inne neuropeptydy uczestniczą w regulacji układu 5-HT, poprzez modulację różnicowania morfologicznego neuronów 5-HT, zwiększenie ekspresji TPH 2 i zwiększenie wychwytu 5-HT [16].

Innym ważnym mechanizmem komórkowym, który może sugerować pobudzenie objawów depresyjnych u osób chorych na cukrzycę, jest szlak GSK-3. GSK-3 jest cytozoolową kinazą białkową, która zatrzymuje syntezę glikogenu. Wywiera znaczny wpływ na plastyczność neuronalną, architekturę komórkową, a także regulację apoptozy i przeżycia komórek [16]. Uważa się, że hamowanie GSK za pośrednictwem fosfo-

rylacji jest upośledzone w cukrzycy, co może mieć głęboki wpływ na plastyczność neuronów i neurogenezę, prowadząc do zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak depresja. Co więcej aktywowany GSK-3 β powoduje hamowanie działania insuliny [16]. GSK-3 może być jednym z ważnych składowych patogenezą zaburzeń związanych z nastrojem, w tym depresji [10]. Podanie do komory mózgu inhibitora GSK-3 (tj. L803-mts) myszom wywierało szybki efekt podobny do antydepresyjnego, oceniony metodą FST. Zaś dootrzewnowe wstrzyknięcie selektywnego wobec GSK-3 β inhibitora AR-A014418 znosiło wywołane stresem zaburzenia hormonalne, behawioralne i uszkodzenia komórek. Takie samo działanie wykazały sole litu [20].

Istnieje powiązanie aktywności 5-HT z hamowaniem ekspresji GSK-3. Stwierdzono, że niekontrolowana stymulacja ekspresji GSK-3 w cukrzycy może odzwierciedlać upośledzony efekt regulacyjny systemu 5-HT prowadzący do stanu depresyjnego u pacjentów z cukrzycą [16].

Isulinopodobny czynnik wzrostu-I (IGF-I) działa na komórki nerwowe i glejowe, promując neurogenezę, angiogenezę i neuroplastyczność. Zaburzenia systemu IGF-I biorą udział w patogenezie chorób neuropsychiatrycznych i neurodegeneracyjnych. Pojawiły się dowody na to, że IGF-I działa antydepresyjnie, przeciwłękowo, usprawnia pamięć, neurogenezę i angiogenezę. Co więcej, leki przeciwdepresyjne stymulują ekspresję IGF-I [20]. Dootrzewnowe wstrzykiwanie wenlafaksyny lub fluoksetyny (leków przeciwdepresyjnych) przez 14 dni u dorosłych szczurów zwiększyło liczbę proliferujących komórek i długotrwałą przeżywalność progenitorowych komórek macierzystych w hipokampie. Fakt ten połączono ze wzrostem ekspresji IGF-I. W antydepresyjnym działaniu IGF-I pośredniczy receptor IGF-I, powodujący indukowany przez IGF-I wzrost poziomu serotoniny w hipokampie [20]. Badania epidemiologiczne na ludziach sugerują, że krążące IGF-I wpływa pozytywnie na procesy poznawcze. Obniżający się poziom IGF-I w osoczu podczas starzenia może zatem przyczyniać się do utraty funkcji poznawczych związanych z wiekiem [20].

Podsumowanie

Należy pamiętać, że farmakologiczne postępowanie w depresji u pacjentów z cukrzycą wymaga krytycznej oceny współwystępujących chorób, interakcji stosowanych leków oraz ich działań niepożądanych [16]. Niezbędne wydaje się na przykład uwzględnienie

przyrostu masy ciała po lekach przeciwdepresyjnych u pacjentów cierpiących na takie zaburzenia jak cukrzyca, gdyż mogłoby to pogorszyć stan pacjenta, wpływając na efektywność terapii przeciw cukrzycowej. Wszystkie możliwe komplikacje należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia. Badania epidemiologiczne wykazały, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*; SSRI) takich jak fluoksetyna i sertralina, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem otyłości i hipercholesterolemii. SSRI hamowały stymulowane glukozą uwalnianie insuliny w sposób zależny od dawki, a przedłużone leczenie prowadziło do procesu apoptozy komórek β , zakończonej stanem cukrzycowym [16].

Niektóre leki przeciw cukrzycowe, takie jak agonści receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*; PPAR- γ), do których należy pioglitazon, są skuteczne w zmniejszaniu objawów depresji. Stosowanie agonistów PPAR- γ w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi w schemacie leczenia depresji indukowanej cukrzycą może spowodować lepsze rokowanie w przypadku współistniejącej otyłości brzusznej i jest ono zależne od wrażliwości OUN na insulinę [16]. Dlatego bardzo ważne jest dokładne poznanie mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych w aspekcie ich wpływu na receptory insulinowe, co może w znaczący sposób wpłynąć na skuteczność terapii zaburzeń depresyjnych w przebiegu cukrzycy. Z drugiej strony umożliwiłoby to lepszą kontrolę zaburzeń metabolicznych, poprzez zastosowanie odpowiednich leków przeciwdepresyjnych w terapii cukrzycy. W celu prowadzenia odpowiedniej terapii pacjenta z cukrzycą i objawami depresyjnymi fundamentalne znaczenie ma podłoże dokładne poznanie mechanizmów wzajemnego oddziaływania zmian zachodzących w przebiegu cukrzycy i depresji.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Manikowska
Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu
Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5a; 60-806 Poznań
☎ (+48 61) 854 72 62
✉ kmanikowska@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Executive summary. 2016.
2. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression. Data wejścia: 5.09.2018 r.
3. Badescu SV, Tataru C, Kobylinska L, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*. 2016;9(2):120-5.
4. Katon W, Russo J, Lin EHB, et al. Diabetes and Poor Disease Control: is Comorbid Depression Associated with Poor Medication Adherence or Lack of Treatment Intensification? *Psychosom Med*. 2009;71(9):965-72.
5. Osińska M, Kazberuk A, Celińska-Janowicz K, i wsp. Depresja – choroba cywilizacyjna XXI wieku. *Geriatrics*. 2017;11:123-9.
6. Van Sloten T, Schram M. Understanding depression in type 2 diabetes: a biological approach in observational studies. *F1000Res*. 2018;7:1283.
7. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142:8-21.
8. Nózka J. Cukrzyca. Przyczyny, objawy, farmakoterapia. Choroby towarzyszące cukrzycy. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Ratownictwo medyczne. Praca dyplomowa. 2017:1-11.
9. Molnár G, Faragó N, Kocsis ÁK, et al. GABAergic neurogliaform cells represent local sources of insulin in the cerebral cortex. *J Neurosci*. 2014;34(4):1133-7.
10. Cai W, Xue C, Sakaguchi M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior. *Journal Clin Invest*. 2018;128(7):2914-26.
11. Gray SM, Meijer RI, Barrett EJ. Insulin regulates brain function, but how does it get there? *Diabetes*. 2014;63(12):3992-7.
12. Cubała WJ, Landowski J. Układ serotonergiczny i oślimbiczo-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji. *Psychiatr Pol*. 2006;XL(3):415-30.
13. Rybakowski J. Wpływ leków psychotropowych na plastyczność neuronalną. *Farmakoter Psychiatr Neurol*. 2005;2:143-53.
14. Gałecki P, Talarowska M. Poznanie, emocje, depresja, procesy zapalne – podstawowe założenia teorii neurorozwojowej depresji. *Neuropsychiatr Neuropsychol*. 2017;12(1):30-7.
15. Gałecki P. Teoria zapalna depresji – podstawowe fakty. *Psychiatria*. 2012;9(2):68-75.
16. Prabhakar V, Gupta D, Kanade P, et al. Diabetes-associated depression: the serotonergic system as a novel multifunctional target. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(1):4-10.
17. Beauquis J, Roig P, Homo-Delarche F, et al. Reduced hippocampal neurogenesis and number of hilar neurones in streptozotocin-induced diabetic mice: Reversion by antidepressant treatment. *Eur J Neurosci*. 2006;23(6):1539-46.
18. Miyata S, Hirano S, Kamei J. Diabetes attenuates the antidepressant-like effect mediated by the activation of 5-HT1A receptor in the mouse tail suspension test. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(3):461-9.
19. Van Donkelaar EL, Vaessen KR, Pawluski JL, et al. Long-term corticosterone exposure decreases insulin sensitivity and induces depressive-like behaviour in the C57BL/6NCrl mouse. *PLoS One*. 2014;9(10):e106960.
20. Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3 β , β -catenin, and neurotrophin cascades. *J Pharmacol Sci*. 2009;110(1):14-28.