

# ОБЩА МЕДИЦИНА

## GENERAL MEDICINE

[За списанието](#)

[Настоящ брой](#)

[Контакти](#)

[Към авторите](#)

[Архив](#)

[Издания на ЦМБ](#)

### Електро-конвулсивно лечение при пациент с коморбидност между афективно разстройство с психотични симптоми и захарен диабет – I тип

Стоянова В., Пенчев Мл., Кръстев Ст., Владимирова Р., Миланова В., Каменов З.

#### Увод

Захарният диабет (ЗД) е хронично, социално значимо заболяване със значително засягане на населението – 3-4% от популацията (Whiting D. et al. 2010). Данните сочат, че болните от ЗД през 1995 г. са били 135 милиона, през 2000 г. - 177 милиона, а прогнозата за 2030 г. е за около 370 милиона души. Това прогресивното нарастване се отчита преди всичко в развиващите се страни и е за сметка на населението в продуктивна възраст (Narayan, D. & Amen, S. 2004).

ЗД се дели на два типа:

**I тип**, свързан с абсолютен инсулинов дефицит поради деструкция на бета-клетките и последваща липса на инсулин. Този тип диабет представлява между 5 и 10 % от всички диабети, среща се в детска и млада възраст и бива:

- Идиопатичен – с интермитентно протичане и наследствена генеза
- Имуно медиран, без наследствена генеза, в комбинация с други аутоимунни заболявания (ADA 2004).

**II тип** – развива се в по-късна възраст, свързва се с инсулинова резистентност и относителен инсулинов дефицит. Този тип диабет има много повече психосоциални фактори в своята етиопатогенеза

От друга страна невропсихичните разстройства обхващат около 19% от възрастното население в света. Рекурентно депресивно разстройство, шизофрения и биполарно афективно разстройство са съответно на първо, шесто и десето място в десетте водещи причини за години изгубени в боледуване, оценени през 2002 г. (Narayan, D. & Amen, S. (2004)

Търсенето на връзка между ЗД и психични разстройства има дълга история и не малко учени са работили по разкриването и през годините. Преди 3 столетия английският доктор Thomas Willis забелязва, че хора подложени на стрес и депресия страдат от диабет. През 1879г. Henry Maudsley в труда си *Патология на разума* (The Pathology of the Mind, 1879) прави следния интересен коментар: "Диабетът е заболяване, което се появява обикновено в семейства, в които има случаи на лудост".

Връзката между психични разстройства и диабет трябва да се оценява внимателно. Дали тази връзка е причинно следствена или говорим за същинска коморбидност, при която са налице сходни етиопатогенетични фактори е сложен въпрос без еднозначен

отговор. Ако говорим, обаче за причинно следствена връзка тя вероятно е по-значима в посока психични разстройства диабет, отколкото обратното. (Фиг 1).

Ние не знаем до къде се простира интереса на диабетолозите към психичните разстройства, но интересът на психиатрите към ЗД се определя от често срещаните в нашата практика състояния, като метаболитен синдром, тютюнопушене, нарушения в двигателния и хранителния режим, прилагането на атипични антипсихотици и тимостабилизатори – все фактори повишаващи многократно риска от диабет(Whiting D. et al. 2010).

Според едни автори хората с диабет нямат психични разстройства повече отколкото хората без диабет (Kruse J et al. 2003 Das-Munshi J2007) . Според други автори има неоспорима връзка между диабет и психични заболявания, особено от тревожно-афективния спектър (Anderson RJ et al. 2001 Lin EH,2008 Fischer L,2008).

Известни различия се наблюдават и при двата типа диабет, като инсулинозависимите пациенти с I тип диабет показват по-висока болестност от психични заболявания от тези с II тип диабет. Отново преобладава патологията от тревожно-депресивния спектър, като дистимия, депресия и паническо разстройство са статистически значимо по-често срещани при пациенти със ЗД – I тип. (Maia et al. 2012)

Редица проучвания сочат, че при пациенти с т.нар. „тежки психични заболявания” – шизофрения и шизоафективно разстройство болните със ЗД са 2-3 пъти повече, отколкото в общата популация (Holt et al.2005). Тук разбира се трябва да се отчитат наличните рискови фактори, свързани с начина на живот и приема на атипични антипсихотици и тимостабилизатори. В едно проучване, обаче на пациенти с първи психотичен епизод се установява повишена кръвна захар при 15% от случаите спрямо нито един от контролната група, което показва, че наличието на психоза повишава риска от диабет независимо от антипсихотичното лечение (Ryan et al. 2003)

Сходно покачване на болестността от ЗД II тип има и при пациенти с биполарно афективно разстройство (БАР) - 2-3 пъти по-висока от тази в общата популация (Expert group, 2004). В две други проучвания на относително голям брой пациенти с БАР – съответно 345(Cassidy et al., 1999). и 222(Ruzickova et al., 2003), болестността от ЗД е съответно 9,9% и 11,7 %, което надхвърля значително очакваната за популацията честота от 3-4%. Пациентите с такава коморбидност имат повече психиатрични хоспитализации, по-често циклиращ ход, по висок индекс на телесна маса, по-високо кръвно налягане(Cassidy et al., 1999 Ruzickova et al., 2003)..

Връзката ЗД и психични разстройства проличава и на генетично ниво – установява се, че 17 до 50% от пациенти с тежки психични заболявания имат първа линия родственици със ЗД-II тип (Cough&Donovan 2005) Може да се заключи че основният фактор за повече коморбидност са самите психични заболявания с общи генетични и средови фактори, отколкото психофармакотерапията (Bushe &Leonard 2007).

Пациенти със съпътстващи ЗД и психични разстройства са клинична реалност, която представлява не само теоретично и терапевтично предизвикателство.

### **Описание на клиничния случай**

В настоящото съобщение описваме случай на 18 – годишно момиче, ученичка в 12 клас, постъпила по спешност в началото на м.03.2013 год. в клиника по психиатрия на УМБАЛ „Александровска” с клиничната картина на Остро полиморфно психотично разстройство без шизофрени симптоми (съгласно диагностични критерии по МКБ-10) в коморбидност с редица автоимунни по своята същност телесни заболявания:

- Инсулинозависим диабет – I тип от 2009 год
- Тиреоидит на Хашимото, установен през 02.2013 год., без отклонения от стойностите на тироидните хормони (TSH – 3,0, TPO – 6200);

- Атопичен дерматит - от 2007 год.;
- Синдром на Рейно - ЕМГ диагностициран от 2011 год.

Няма данни за фамилна обремененост с диабет и психични разстройства. Единствено дете в семейство на разведени родители, родена от нормално протекла бременност и раждане, последвани от липса на проблеми в развитието, адаптацията, отлична ученичка, общителна, артистична.

Психичните проблеми започват остро от 17-18.02.2013 год., провокирани от интимно житейско събитие. Станала по-разсеяна, напрегната, появило се безсъние, не съблюдавала хранителен режим и поставяла несистемно инсулин. Поради влошен гликемичен контрол, изразена хипогликемия и остър психоорганичен синдром пациентката е настанена по спешност от 20.02 до 23.02.2013 в клиника по ендокринология в гр. Плевен. Изписана относително стабилизирана по отношение на ендокринологичния статус, но персистира несъответно и дезорганизирано поведение, нарушен сън.

На 03.03.2013 год. поради ескалиране на по-горе описаните проблеми пациентката постъпва по спешност в нашата клиника, с необходимост от диагностично и терапевтично уточняване.

При постъпването: От соматичния статус – астеничен хабитус, нормална хемодинамика, ИТМ – 17,9. ПКК, биохимия и ЕКГ – в норма.

Психичен статус: в ясно съзнание, дезориентирана за място, частично ориентирана за време и собствена личност. Психомоторно – напрегната, забавена, заема причудливи пози, трудно подчиняема. Емоционално флукутира между афект на недоумение и интензивен страхов афект. Мисловен процес – непоследователен с фрагментирани халюцинаторно-параноидни изживявания. Вниманието и паметта бяха болестно ангажирани. Психометрична оценка направена чрез BPRS<sub>24</sub> – 91 точки (Фиг.2). Този вариант на оценъчния инструмент е апробиран и използван широко у нас (Ончев Г. 2010 )

В клиниката се започна парентерално лечение с Халоперидол до 15 мг.и.м., Конвулекс до 1000 мг.п.о. и Диазепам – вечер. Изборът на конвенционален антипсихотик се базира на относително по-слабия диабетогенен риск и наличието на парентерална форма за бързо повлияване на симптоматиката.(Okumura Y,2010)

Соматичното лечение се провеждаше с Новорапид (трикратно аплициране) и Левемир – сутрин и вечер, като дозите се определяха след провеждане на КЗП и консултации с ендокринолог. Мониторирането на кръвната захар и консултациите с ендокринолог бяха практически ежедневни, а КЗП бяха проведени общо 16 за престой в клиниката от 34 дни. (Фиг. 3)

Трудно се постигаше добър контрол на кръвната захар, като особено в началото на престоя стойностите варираха от 2,9 до 20 ммол/л, но преобладаваше нарушения хранителен режим и относително по-ниските стойности на кръвна захар. Пациентката продължаваше да бъде объркана, психотично дезориентирана, с нестабилен афект, недоумяваща, въпреки интензивното медикаментозно лечение. От динамиката в клиничната картина, оценена посредством BPRS<sub>24</sub> се вижда, че отсъства съществена промяна през първите две седмици (BPRS<sub>24</sub> - 87 т.) като най-високи са субскалите за позитивна симптоматика и за мания (преобладава стенично, но непродуктивно и дезорганизирано поведение). (Фиг. 2) Диагнозата бе ревизирана като БАР – смесена фаза с психотични симптоми (съгласно диагностични критерии по МКБ-10)

Поради липса на терапевтичен ефект и поради съпътстващо заболяване, което изисква сътрудничество и спазване на съответен хранителен и двигателен режим след клинично обсъждане и след консултации с интернист, ендокринолог, алерголог и

анестезиолог се премина към прилагането на електро-конвулсивно лечение (ЕКТ) при спазване на правилата за провеждане на този вид терапия.

По отношение на психичното състояние прави впечатление бързата редукция на BPRS<sub>24</sub> за сметка на позитивната, негативната и манийна симптоматика, при относително по-слабо повлияване на субскалата за депресия/тревожност (Фиг. 2).

По отношение на динамиката на КЗП се вижда ясно, особено по време на първите 2 процедури рязко покачване на стойностите и респективно необходимост от покачване и на количеството прилаган инсулин (Фиг. 3).

След втората процедура, обаче следва едно относително стабилизиране на стойностите на кръвната захар, въпреки че се задържат малко по-високи на фона на относително високи стойности на прилаган инсулин

### **Обсъждане:**

Невропсихичните разстройства и някои други болести, между които и захарен диабет са комплексни заболявания, дължащи се на генетични, епигенетични и средови фактори.

ЗД е заболяване, което засяга работата на мозъка, на метаболитно, съдово и преживелищно ниво (соматопсихична причинно-следствена връзка). От друга страна редица психични разстройства, включително и тяхната терапия (с антиконвулсанти и атипични антипсихотици) може да доведе до развитието на ЗД, особено при предразположени индивиди (психосоматична причинно-следствена връзка), като тази причинно следствена връзка изглежда по-значима от теоретична и практическа гледна точка. И не на последно място както вече стана ясно ЗД и заболявания особено от тревожно-афективния спектър имат сходни етиопатогенетични механизми (Фиг.1)

Мозъкът е един от най-интензивните консуматори на глюкоза (до 25%), въпреки че се счита за относително независим от инсулина. Това твърдение, обаче през последните години подлежи на ревизия, тъй като инсулинът преминава КМБ, има инсулинови рецептори в мозъка, като инсулинът е необходим за нормалното мозъчно функциониране (Navrankova et al. 1978). Ролята на инсулина се свежда до:

- Намаляване приема на храна (Brüning JC et al. 2000)
- Играе важна роля в ДА-медиацията цикъл на възнаграждаване, който има отношение към мотивацията, поведението и заучаването (Volkow ND 2005)
- Инсулинът е невропептид, важен за невроналния растеж, невропластичността и невромодулацията

И макар да звучи спекулативно, в подкрепа на ролята на инсулина трябва да отдадем заслуженото на Manfred Sakel, който през 1933 год въвежда на базата на емпиричния опит „инсулин-коматозната терапия”, която се е прилагала до средата на миналия век за лечение на психози от афективния и шизофреничен кръг.

В описания от нас случай става дума за имунно медиран диабет – тип I, в коморбидност с остро настъпило психотично разстройство, което в хода на клиничното наблюдение еволюира към биполарно афективно разстройство – смесен тип с психотични симптоми.

Както вече стана ясно има честа коморбидност между невропсихични разстройства, диабет и метаболитни смущения. Тези състояния споделят сходни подлежащи патофизиологични механизми.

Психичните заболявания могат да се разглеждат като етиологичен фактор за отключване на диабет и обикновено предшестват проявата на ЗД-II тип, докато ЗД-I

тип предшества психични заболявания най-често от тревожно-депресивния и афективен спектър (ADA 2004). Аналогичен е докладвания от нас случай на пациентка боледуваща от ЗД-I тип 4 години преди да възникне афективното разстройство.

Ролята на ЕКТ като относително бърз и безвреден метод на лечение в нашата клинична практика е добре известна. Този метод се прилага при спешни състояния за бързо повлияване и/или при резистентни на медикаментозно лечение състояния (тук също може да се добави референция).

Относително малкото съобщения за прилагане на този метод при пациенти с психични разстройства в коморбидност със ЗД, особено първи тип привлече нашето внимание още при клиничните обсъждания във връзка с поведението при описания по-горе случай.

Литературните данни за електроконвулсивно лечение при диабет са противоречиви не толкова по отношение на терапевтичната ефективност, а повече по отношение влиянието върху гликемичния контрол (Fineston&Weiner 1984). Данните за причинена от ЕКТ опасна хипергликемия при пациенти недиабетици, предполагат възможността за проява на скрита до тогава диабетна патология по време на електроконвулсивен курс (Reddy and Nobler, 1996).

Според други автори е точно обратното и този метод на лечение е безопасен и ефективен при пациенти със съпътстващ диабет (Tew JD et al. 1999)

В по-скорошни проучвания тези резултати се потвърждават (Netzel et al. 2002 (Rasmussen et al. 2006)). Анализират се пациенти с инсулинозависим диабет като не е отчетено влошаване на състоянието по отношение на кръвната захар, както и увеличаване на средните стойности на единиците инсулин, необходими за контролиране на диабета. В изследванията не се установява статистическа зависимост между курса на ЕКТ и дозирането на инсулина. Промените в диетата и физическата активност корелират с промените в дозите на инсулина, но няма значими промени в острия гликемичен контрол, асоциирани с ЕКТ. Това налага извода, че ЕКТ е ефективен метод за лечение на пациенти с инсулинозависим диабет. Резултатите при тези проучвания, обаче са обобщени при относително малък брой пациенти – съответно 19 (Netzel et al. 2002) и 18 пациента (Rasmussen et al. 2006).

Бързото повлияване на клиничната картина беше съзнателно търсено от нас и не е изненадващо. Покачването на стойностите на кръвната захар особено в началото на курса ЕКТ е факт, който следва да бъде отчитан, като тук две групи фактори влизат в съображение при клиничното обсъждане:

1. Вероятно ЕКТ има неспецифичен стимулиращ ефект върху оста хипотарламус – хипофиза – надбъбрек (ХХН), който обаче е бързопреходен и след първите 1-2 процедури изчерпва своето значение

Има съобщения, че в експериментални условия при повтаряща се електростимулация се установява неспецифична активация по оста ХХН с покачване на плазмените нива на АСТН и кортизол. Това стимулиране по механизма на обратната връзка понижава CRH и намалява активацията по оста ХХН, предимно чрез стимулиране на образуването на тип-I стероидни рецептори (Young EA et al. 1990). До подобни резултати с преходно покачване (за часове) на нивата на пролактин, TSH, АСТН и кортизол при пациенти с депресия стигат и други автори (Esel E et al. 2003). Като цяло обаче ЕКТ нормализира функцията на оста ХХН чрез стимулиране на кортикостероидните рецептори в хипокампа (Merkl et al. 2009). Вероятно преходното покачване на кортизол води и до преходно покачване на кръвната захар.

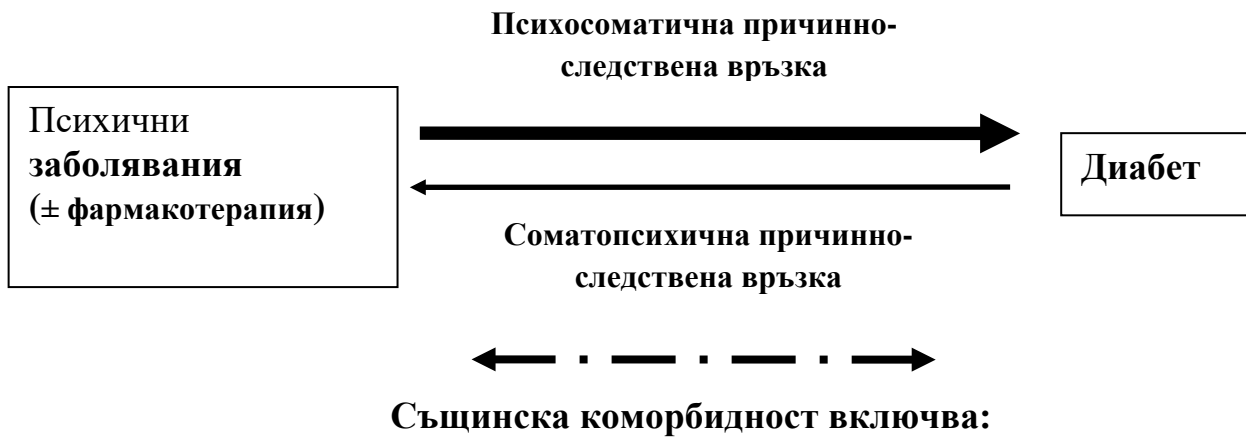
Разбира се тук значение имат и психосоциални фактори, свързани с персистиращата все още негативна отрицателна обществена нагласа спрямо този метод на лечение, като често първите процедури са свързани със страх и негативно очакване.

2. Относително бързото възстановяване на храненето, като резултата от ЕКТ също може да се счита за фактор за преходно покачване на кръвната захар, респективно стойностите на прилагания инсулин.

### **Заключение:**

Съчетанието между ЗД и психични разстройства се оказва изключително важна област за научни изследвания, но все още с ограничен брой систематизирани проучвания, особено у нас. Обездвижването, затлъстяването и стресът повишават отделянето на различни хормонални субстанции, променят глюкозното усвояване в главния мозък, увеличават секрецията на проинфламаторни цитокини като по този начин се променя хипокампалната невронална пластичност и структурна организация, стоящи в основата на коморбидността между диабет и разстройства от афективно-тревожния спектър. Асоциацията на ЗД с психични разстройства, води до по-лош гликемичен контрол, повишен риск от диабетни усложнения и понижава качеството на живот на пациентите, което може да бъде подобро с адекватни психиатрично лечение и психосоциални грижи. От друга страна атипичните антипсихотици, които революционизираха лечението на психичните заболявания, за съжаление повишават риска от влошаване на ЗД, особено в генетично раними популации. Това ни задължава да скринираме всички психиатрични пациенти и да отчитаме наличните рискови фактори, особено при избора на остро и поддържащо лечение.

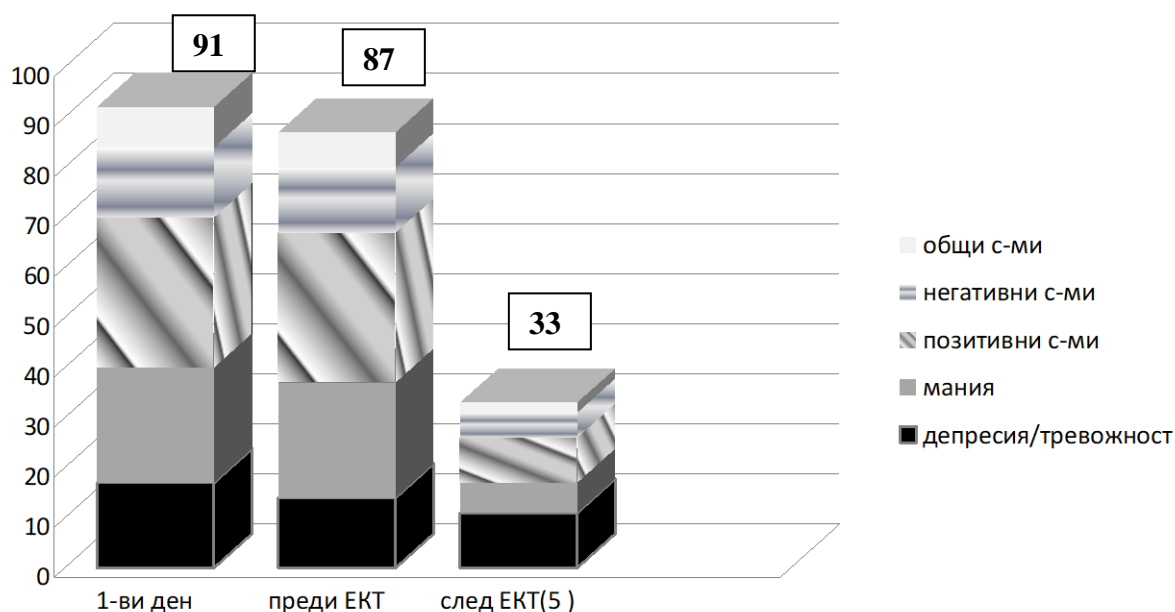
Описаният от нас клиничен случай илюстрира, че електро-конвулсивната терапия е безвреден и бърз метод на лечение при пациенти с афективно разстройство в коморбидност със захарен диабет, но изисква редовно мониториране на кръвна захар и редовно проследяване в рамките на мултидисциплинарен екип от психиатър, психолог, ендокринолог, анестезиолог.



- Психологични фактори – житейски събития, стрес
- Нарушения по оста ХХН
- Участие на гликоген синтаза киназа 3
- Повишено ниво на цитокини
- Взаимодействия на генетично ниво – между диабет и БАР (патология в тирозин-хидроксилазните маркери (11 хромозома)
- Нарушения във функциите на супрахиазмалното ядро

**Фигура 1** Схематично представяне на връзката между психични заболявания и диабет

## Динамика в клиничната картина, оценена посредством BPRS - 24 точки



Фигура 2 Психометрична оценка на клиничната картина по време на терапията



Фигура 3 Динамика на средната дневна стойност на кръвната захар и на приложения инсулин по време на клиничния престой (разпределено по дати)



## Книгопис:

1. Ончев Г. Принуда в Психиатрията: емпирични данни и добра практика София: Контекст, 2010; 170-193
2. American Diabetes Association (ADA) Clinical practice recommendations in diabetes, 2004. *Diabetes care* 2004; 27:S1-148
3. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE & Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta – analysis. *Diabetes Care* 2001; 24:1069-78
4. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction *Science* 2000; 289:2122-25
5. Bushe CJ, Leonard BE (2007) Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 68: 1682–90
6. Cassidy F, Ahearn E & Carroll J. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1417-20
7. Das-Munshi J, Stewart R, Ismail K, Bebbington PE, Jenkins R, Prince MJ. Diabetes, Common Mental Disorders, and disability: Findings from the UK National Psychiatric Morbidity Survey. *Psychosom Med.* 2007; 69: 543-550.
8. Essel E, Basturk M, Kula M et al. Effects of Electroconvulsive Therapy on Pituitary Hormones in Depressed Patients *Bull Clin Psychopharmacol* 2003;13:109-117
9. Expert group “Schizophrenia and Diabetes 2003”; Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 Oct 2003: consensus summary *Br J Psychiatry* 2004; 184:S112-114
10. Finestone DH, Weiner RD. Effects of ECT on diabetes mellitus. An attempt to account for conflicting data. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70(4): 321-6.
11. Fischer L, Skaff MM, Mullan JT, Areant P, Glasgow R, Masharani U. A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25: 1096-1101.
12. Gough SC, O'Donovan MC (2005) Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? *J Psychopharmacol* 19(6 Suppl): 47–55
13. Havrankova J, Roth J & Brownstein Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat *Nature* 1978; 272:827-29
14. Holt RI, Bushe C, Citrome L (2005) Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J Psychopharmacol* 19(6 Suppl): 56–65
15. Kruse J, Schmitz N, Thefeld W. On the association between diabetes and mental disorders in a community sample. Results from the German National Health Interview and Examination Survey. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1841-1846.
16. Lin EH, Von Korff MV. Mental disorders among persons with diabetes-Results from the World Mental Health Surveys. *J Psychosom Res.* 2008; 65: 571-580.
17. Maia AC, Braga Ade A, Brouwers A, Nardi AE, Oliveira e Silva AC 2012, *Compr Psychiatry.* 2012 Nov;53(8):1169-73. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.03.011. Epub 2012 Apr 21., *Prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes types 1 and 2.*
18. Merkl, A., Heuser, I. & Bajbouj, M. (2009) Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Experimental Neurology*, 219, 20–26.
19. Narayan, D. & Amen, S. (2004) Diabetes and Psychiatry: the interface. *Mental Health Reviews*, Accessed from [http://www.psyplexus.com/excl/diabetes\\_psychiatry.html](http://www.psyplexus.com/excl/diabetes_psychiatry.html)
20. Netzel PJ, Mueller PS, Rummans TA, Rasmussen KG, Pankratz VS, Lohse CM. Safety, efficacy, and effects on glycemic control of electroconvulsive therapy in insulin-requiring type 2 diabetic patients. *J ECT.* 2002 Mar;18(1):16-21.
21. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M, Mayahara K, Matsumoto Y, Hirakawa J. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective

cohort study *Schizophr Res.* 2010 Jun;119(1-3):145-52. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.1061. Epub 2010 Mar 20.

22. Rasmussen KG, Ryan DA, Mueller PS. Blood glucose before and after ECT treatments in Type 2 diabetic patients. *J ECT.* 2006 Jun;22(2):124-6
23. Reddy S, Nobler MS. Dangerous hyperglycemia associated with electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1996; 12(2): 99-103.
24. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry* 2003; 48(7): 458-61.
25. Ryan MC, Collins P, Thakore JH (2003) Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* **160**: 284-9
26. Tew JD, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Crowe RR, and others. Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry* 1999;156:1865-70.
27. Volkow ND & Wise RA How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci* 2005; 8:555-60
28. Whiting D., Unwin N. & Roglic G. Diabetes: equity and social determinant WHO 2010; 77-94
29. Young EA, Spencer RL & McEwen BS. Changes at multiple level of the hypothalamo-pituitary adrenal axis following repeated electrically induced seizure. *Psychoneuroendocrinology* 1990; Vol 15; 3:165-72