

• 慢病专题:代谢性疾病 •

糖尿病与抑郁症的交集:从作用机制到治疗*

杨文静,石凌峰,张喻平,胡炯宇,唐梦佳[△]

(陆军军医大学第一附属医院内分泌科,重庆 400038)

[摘要] 糖尿病和抑郁症常同时出现,二者之间具有相互影响的双向作用,这种作用使得对二者的管理具有共同的挑战。糖尿病与抑郁症具有多方面的交集,包括共同的病理生理学作用机制,共同的遗传、生活方式和心理社会风险因素。饮食、运动、睡眠模式等生活方式同时影响糖尿病和抑郁症的治疗。在糖尿病的药物

[关键词] 糖尿病; 抑郁症; 作用机制; 治疗; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.004 **中图法分类号:**R587.1;R749.4+1
文章编号:1009-5519(2025)09-2034-05 **文献标识码:**A

Intersection of diabetes and depression:from mechanism of action to treatment*

YANG Wenjing, SHI Lingfeng, ZHANG Yuping, HU Jiongju, TANG Mengjia[△]

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Diabetes and depression often occur simultaneously, and there is a two-way interaction between them. This interaction makes the management of both common challenges. Diabetes and depression have multiple intersections, including common pathophysiological mechanisms of action, as well as shared genetic, lifestyle and psychosocial risk factors. Lifestyle factors such as diet, exercise and sleep patterns simultaneously affect the treatment of diabetes and depression. In the drug treatment of diabetes, the involvement of multiple drugs affects the prognosis of patients with depression. The comprehensive treatment of both may simultaneously solve the essential problems of their interweaving. The purpose of this narrative review was to discuss the connection between depression and diabetes and explore the comprehensive management approaches for both.

[Key words] Diabetes; Depression; Mechanism; Treatment; Review

糖尿病是一种多因素代谢疾病,其发生机制涉及胰岛素缺乏、胰岛素抵抗或二者兼有而导致的血糖调节失衡。2021 年的调查提示,全世界有超过 10.5% 的成年人受糖尿病的困扰,而这一比例到 2045 年将上升至 12.2%^[1]。有调查显示,中国大陆糖尿病患病率从 2007 年的 2.7% 逐渐增加至 2018—2019 年的 11.9~12.4%^[2]。不同的糖尿病分型可能涉及不同的发病机制。1 型糖尿病的发病涉及免疫系统失衡,导致胰岛细胞受攻击,胰岛素分泌不足而血糖升高。2 型糖尿病涉及肌肉、脂肪、肝脏对胰岛素敏感性下降,炎症因子、氧化应激、肠道环境改变、脂肪酸水平变化导致血糖调控失衡。其他特殊类型糖尿病,如单基因糖尿病涉及基因突变导致 β 细胞功能异常。抑郁症是一种情绪障碍,其特征为情绪低落、缺乏动力

及出现异常思维等。糖尿病和抑郁症这两种疾病看似毫无关联,有趣的是流行病学调查显示,糖尿病患者抑郁症患病率远高于普通人群。1 型糖尿病患者抑郁症患病率约为普通人群的 3 倍,2 型糖尿病患者抑郁症患病率约为普通人群的 2 倍^[3]。由于共同的遗传风险因素、代谢状态、神经传导路径等糖尿病与抑郁症相互影响对方的发生、发展,互为因果。现将抑郁症与糖尿病之间可能存在的联系及其作用机制综述如下,并探讨应对这两种疾病的治疗策略。

1 糖尿病与抑郁症的相互关系

多项调查显示,糖尿病与抑郁症相关,糖尿病患者抑郁症患病率远高于非糖尿病患者,如包括尼泊尔、埃塞俄比亚等多个国家的荟萃分析表明,糖尿病患者抑郁症患病率更高^[4]。糖尿病患者患抑郁症的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82300992)。

作者简介:杨文静(1996—),硕士研究生,初级研究实习员,主要从事糖尿病创面修复的生物材料应用与分子机制研究。 [△] 通信作者, E-mail:1946108939@qq.com。

风险增加,其涉及多种因素。随着糖尿病患者病程的增加(>5 年),患抑郁症的风险持续升高^[5]。确诊后疾病带来的诊治压力也是糖尿病患者患抑郁症的重要影响因素。据文献报道,没有经历过严重高血糖事件且未被诊断出患有抑郁症的个体在发生严重高血糖事件后被诊断为抑郁症^[6]。

有研究发现,2 型糖尿病患者抑郁症的发病率增加 29%,而在接受胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中这一比例可能会上升至 53%^[7]。胰岛素治疗与抑郁风险的增加明显相关,随着 2 型糖尿病患者对胰岛素的依赖程度加深,抑郁症的风险也会增加。2 型糖尿病患者疼痛性神经病变的发展被认为是抑郁症发展的有力预测因素。高血糖诱发的神经化学物质失调可激活患有糖尿病周围神经病变的 2 型糖尿病患者抑郁症的发展。越来越多的观察性研究数据表明,糖尿病相关微血管功能障碍与脑卒中、认知功能障碍、抑郁相关^[8]。

抑郁症状、糖尿病自我护理能力差与高血糖彼此相关,患有抑郁症的糖尿病患者生活质量较低,缺乏运动,血糖控制水平较差,且死亡风险增加^[9]。肥胖、吸烟、缺乏运动这 3 个心血管疾病的风险因素与抑郁症有关,同时,也增加了患糖尿病的风险^[10]。患有抑郁症的人群中 2 型糖尿病发病率明显高于 2 型糖尿病患者抑郁症发病率。抑郁症患者出现糖尿病并发症的风险高于出现糖尿病并发症的抑郁症患者,有抑郁症病史的 2 型糖尿病患者更易发生微血管并发症^[11]。这些研究及观察均提示糖尿病与抑郁症的相互作用,而同时其具有相互作用共同作用机制。见图 1。

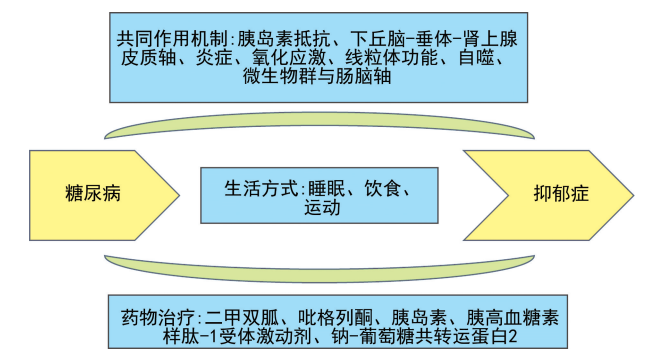


图 1 糖尿病和抑郁症之间的交集

2 糖尿病与抑郁症的共同作用机制

2.1 胰岛素抵抗与胰岛素信号传导 由胰腺 β 细胞功能障碍引起的胰岛素抵抗和相对胰岛素缺乏是 2 型糖尿病的主要病理机制。胰岛素抵抗相关的代谢变化主要涉及胰岛素敏感的组织,如肝脏、骨骼肌和脂肪。这一特性使胰岛素抵抗往往与肥胖、2 型糖尿病相关。这些疾病均可能增加抑郁的风险,提示糖尿病与抑郁症的共病现象及其共同发生机制^[12]。一项随访研究结果显示,与胰岛素抵抗相关的指标(甘油三酯-高密度脂蛋白比值、空腹血糖水平、腰围等)与重度抑郁症风险增加呈正相关^[13]。一项针对澳大利亚

老年男性的随访研究结果显示,有临床显著抑郁症状的老年男性更有可能具有较严重的胰岛素抵抗。此外,患抑郁症的概率随胰岛素抵抗水平的增加而增加,而胰岛素抵抗会在 5 年后增加患抑郁症的风险^[14]。胰岛素受体和胰岛素样生长因子 1 受体均可在大脑中高度表达,表明其可能在大脑中发挥作用。胰岛素信号通路可调节多种神经元细胞的功能。在中枢神经中胰岛素信号可调节激素释放,参与调节精神情绪。在中枢胰岛素抵抗的条件下多巴胺信号的受损可能与抑郁和焦虑症状具有因果关系。脑前额叶皮层(中皮层通路)和腹侧纹状体(中边缘通路)的多巴胺神经元参与了调节奖赏行为的多个方面,如奖赏驱动(强化)学习和为奖赏而工作的动机。胰岛素可通过作用于多巴胺神经元,参与调节奖赏系统。胰岛素对躯体树突(SN/VTA)和终末(纹状体)多巴胺传递作用有不同的影响。在 SN/VTA 中胰岛素诱导多巴胺转运体表达,减少谷氨酸能神经元的兴奋,降低细胞外多巴胺水平。在纹状体中胰岛素通过增加多巴胺转运体的表达增强多巴胺的再摄取,而胰岛素抵抗会抑制这一过程。胰岛素抵抗通过减少胆碱能中间神经元的兴奋性输入抑制多巴胺的释放^[15]。胰岛素通过磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路具有调节多巴胺信号通路的作用^[16]。胰岛素信号通路存在于糖尿病和抑郁症共同的病理生理机制过程中,通过对胰岛素信号通路的调节有望寻找共同的疾病干预手段。

2.2 炎症 慢性低度炎症状态与代谢紊乱、2 型糖尿病、精神疾病密切相关。在抑郁症患者中可观察到较高浓度的趋化因子、细胞黏附分子、细胞因子,如巨噬细胞趋化蛋白-1、可溶性细胞内黏附分子-1、E-选择素、白细胞介素-6、C 反应蛋白、 α_1 -酸性糖蛋白、 α_1 -抗胰凝乳蛋白等。这些炎症因子可能导致情绪障碍,且已被证明参与了大脑信号传导,导致适应不良疾病反应。这是一种对疾病或伤害的适应性反应,会导致行为改变,如食欲下降、睡眠模式改变和活动减少,这被视为抑郁症状^[17]。在 1 型糖尿病中白细胞介素-6 参与了辅助性 T 淋巴细胞 17 和调节性 T 淋巴细胞之间的平衡。在 2 型糖尿病中 γ -干扰素诱导蛋白 10、白细胞介素-18 水平与糖尿病的发生具有相关性^[18]。白细胞介素-1 β 通过丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B 信号通路,激活诱导型一氧化氮合酶,从而加速 β 细胞凋亡。白细胞介素-1 受体拮抗剂和(或)白细胞介素-1 β 抗体中和促炎性细胞因子,特别是白细胞介素-1 β ,可能会导致胰岛炎症过程的消退,从而使血糖水平恢复正常并降低胰岛素抵抗^[19]。在 2 型糖尿病和肥胖症患者血液中白细胞介素-6 水平升高,导致细胞因子信号传导抑制因子 3 的表达长期、永久性增加,从而导致骨骼肌、肝脏、脂肪组织细胞的胰岛素抵抗增加^[17]。炎症因子的种类众多,而不同炎症因子对糖尿病和抑郁症具有不同的调节作用,某些共同的作用因子是未

来共病机制研究的一个着力点。

2.3 下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴 2 型糖尿病患者的慢性高血糖状态可导致 HPA 轴失调、HPA 轴负反馈系统受损和应激反应活跃^[20]。在糖尿病前期状态下也可观察到 HPA 轴的过度活跃。2 型糖尿病患者中高胰岛素血症等慢性并发症的存在会加剧 HPA 轴的亢奋,导致应激反应系统失调,进而与精神障碍相关^[21]。皮质醇水平的升高可激活免疫系统,增加细胞因子水平,促进糖尿病和抑郁的发展^[22]。HPA 轴的作用涉及免疫、炎症、应激等多个方面,其之间相互影响,进一步的研究需与其他因素结合,从而加深 HPA 轴在糖尿病与抑郁症共病中的作用。

2.4 氧化应激和线粒体功能障碍 胰腺的 β 细胞和中枢神经系统的细胞均特别易受氧化应激的影响,因其抗氧化酶活性水平低于其他组织。糖尿病与线粒体氧化应激有关,氧化应激和线粒体功能障碍会损害不同器官的胰岛素敏感性,导致病情逐渐恶化^[23]。2 型糖尿病的氧化应激还参与了内皮功能障碍和脑微血管功能障碍的发展,从而引发神经退行性疾病和抑郁症。2 型糖尿病患者大脑耗氧量和脂质含量增加,抗氧化防御能力降低,因此,更易受氧化应激的影响,从而导致神经退行性变^[24]。抑郁患者体内活性氧的产生增加,可能激活肾上腺素轴,从而激活糖皮质激素受体响应的线粒体膜电位、钙通道电位改变和线粒体氧化增加,损伤包括海马体和额叶皮质等脑结构,参与情绪调节障碍^[25]。氧化激活对糖尿病的影响集中于损伤胰岛细胞,导致血管功能障碍,影响 HPA 轴平衡;而对抑郁症的影响是导致神经系统细胞受损,加速神经退行性变;虽然作用途径不同,但均加速了疾病进程。

2.5 神经营养因子 脑源性神经营养因子(BDNF)是哺乳动物大脑中分布最广、研究最广泛的神经营养因子之一,其参与了调节神经元分化,影响血清素和多巴胺能神经传递。BDNF 防止 β 细胞耗竭,调节葡萄糖和能量代谢。动物研究结果显示,BDNF 参与了调节血糖水平,改善胰岛素敏感性^[26]。抑郁患者体内 BDNF 水平降低,在中枢神经系统内,自杀受害者死后脑组织的海马体和前额叶皮层中 BDNF 表达减少^[27]。BDNF 水平降低及具有 BDNF 间质表皮转化因子等位基因的群体患重度抑郁症的风险增加^[28]。干预 BDNF 水平是否可同时影响糖尿病和抑郁的发病可能是未来关注的重点。

2.6 微生物群与肠脑轴 肠道菌群产生的代谢产物可能通过增加肠道通透性,影响代谢、免疫及炎症状态,从而加剧糖代谢的紊乱。糖尿病患者体内可观察到菌群失调,包括粪菌双歧杆菌、肠拟杆菌、纤维素分离拟杆菌、多雷拟杆菌、拟杆菌、脆弱拟杆菌的菌群丰度的改变^[29]。菌群稳态失衡与肥胖、胰岛素抵抗相关,其参与了认知功能障碍。微生物群稳态破坏可导致肠-脑通路失调,参与了神经炎症和血脑屏障通透性

改变。微生物群改变可直接影响血清素、多巴胺、 γ -氨基丁酸、BDNF 水平,影响大脑信号传导,参与了精神症状的发作及情绪障碍^[30]。微生物群参与了调节代谢,而通过对代谢组学的研究可能发现调节血糖和情绪的作用因子。

2.7 自噬 自噬是一种细胞回收利用过程,通过溶酶体降解受损的大分子和细胞器确保能量、细胞器和蛋白质稳态。内质网应激使 β 细胞自噬障碍,可能导致 2 型糖尿病的发生。动物研究表明,在自噬受损的 β 细胞中可观察到胰岛素含量减少及胰岛素分泌功能显著受损,糖耐量异常^[31]。抑郁小鼠神经元中自噬的过度活跃导致神经元中 BDNF 的溶酶体过度降解。一项小样本量临床研究发现,患有重度抑郁症的个体血液单核细胞中自噬基因的表达升高^[32]。有研究发现,抑郁症患者外周血中自噬相关分子 NIP3 样蛋白 X、微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 水平显著降低^[33]。

3 糖尿病合并抑郁症的治疗策略

3.1 生活方式的改善 生活方式的改变是抑郁症和糖尿病治疗的基础干预措施。健康饮食包括增加水果、蔬菜、坚果以肉类摄入,减少反式脂肪等促炎食品的摄入。健康饮食可减缓抑郁症的症状,尤其是对患有 2 型糖尿病的抑郁患者^[34]。不规律的睡眠时间与增加糖尿病的发生风险相关,睡眠质量差与糖化血红蛋白水平升高有关^[35],改善抑郁患者的睡眠状态可降低糖尿病风险。

3.2 降糖药物对抑郁症的影响 二甲双胍是 2 型糖尿病的一线抗糖尿病药物,同时,也可用于 1 型糖尿病的治疗。一项荟萃分析结果显示,二甲双胍对抑郁的症状改善无任何益处^[36]。但由于纳入研究的差异,后续有荟萃分析指出,二甲双胍可能有助于治疗糖尿病患者的共病抑郁症^[37]。吡格列酮是核转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 的选择性激动剂,用于治疗 2 型糖尿病。一项荟萃分析结果显示,吡格列酮无论是单独使用还是作为常规治疗的附加疗法均可诱导重度抑郁的缓解^[38]。但后续荟萃分析纳入 2 项关于吡格列酮和 1 项二甲双胍的研究,结果显示,降糖药物不影响抑郁的症状^[39]。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)是一类肠促胰激素,对血糖的控制具有良好的作用。多项荟萃分析结果显示,其通过抗氧化、抗炎机制、调节神经递质通路对动物及临床的抑郁症状均表现出益处,可降低自杀意念,降低抑郁量表评分^[40]。但也有研究表明,GLP-1RA 对抑郁症无益处^[41]。一份调查收集了食品药品监督管理局不良事件报告系统中 2005—2023 年与 GLP-1RA 暴露相关的自杀意念、抑郁/自杀、自杀行为、自杀企图和完全自杀报告,提出了 GLP-1RA 与自杀倾向不存在因果关系^[42]。有学者检索了药物警戒数据库 Vigibase 从建库至 2024 年的不良事件报告,GLP-1RA 使用增加了抑郁的风险,但无法确定其因果关系^[43]。有研究提示,皮下胰岛素治疗对老年(≥ 65 岁)2 型糖尿

病患者的抑郁症状具有显著改善作用^[44];但也有研究发现,其并无作用^[45]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2)可降低晚年认知障碍的风险,减少晚年抑郁的发生^[46]。SGLT2 抑制剂诱导的生酮可能减轻抑郁患者的症状,降低患抑郁症的风险^[47]。有研究表明,以恩格列净作为西酞普兰辅助治疗的重度抑郁症患者抑郁症状的改善更加明显^[48]。

4 小结与展望

糖尿病与抑郁症具有双向性关系。糖尿病患者的社会、心理压力,高糖导致的神经损伤均可能带来抑郁症状的风险。而抑郁症会增加患胰岛素抵抗和胰岛细胞功能障碍,增加糖尿病的风险。综合来看,糖尿病和抑郁症在发病机制方面相互关联,这是由于胰岛素抵抗、HPA 轴失调、炎症状态、氧化应激、线粒体功能障碍、自噬功能障碍,以及微生物群与肠脑轴失衡等因素共同作用所致。饮食、运动、睡眠模式等生活方式同时影响糖尿病和抑郁症的治疗。降糖药物包括二甲双胍、吡格列酮、胰岛素、GLP-1RA、SGLT2 抑制剂均可对抑郁症产生影响。探讨糖尿病与抑郁症的相互联系可为更好地管理糖尿病和抑郁症提供新思路,减缓二者的疾病进程。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P Y, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] JIA W P, CHAN J C, WONG T Y, et al. Diabetes in China: epidemiology, pathophysiology and multi-omics [J]. *Nat Metab*, 2025, 7(1): 16-34.
- [3] ROY T, LLOYD C E. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2012, 142 Suppl: S8-S21.
- [4] OGUNSAKIN R E, OLUGBARA O, MOYO S, et al. Meta-analysis of studies on depression prevalence among diabetes mellitus patients in Africa [J]. *Heliyon*, 2021, 7(5): e07085.
- [5] TEGEGNE K D, GEBEYEHU N A, KASSAW M W. Depression and determinants among diabetes mellitus patients in Ethiopia, a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 209.
- [6] GILSANZ P, KARTER A J, BEERI M S, et al. The bidirectional association between depression and severe hypoglycemic and hyperglycemic events in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3): 446-452.
- [7] RENN B N, FELICIANO L, SEGAL D L. The bidirectional relationship of depression and diabetes: a systematic review [J]. *Clin Psychol Rev*, 2011, 31(8): 1239-1246.
- [8] VAN SLOTEN T T, SEDAGHAT S, CARNETHON M R, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 325-336.
- [9] MUTAMBUDZI M, CHEN N, MARKIDES K, et al.

Effects of functional disability and depressive symptoms on mortality in older Mexican-American adults with diabetes mellitus [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(11): e154-e159.

- [10] MELIN E O, WANBY P, NEUMARK T, et al. Depression was associated with younger age, female sex, obesity, smoking, and physical inactivity, in 1027 patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Swedish multicentre cross-sectional study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 273.
- [11] NOUWEN A, ADRIAANSE M C, DAM K, et al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabet Med*, 2019, 36(12): 1562-1572.
- [12] CHEN W, CAI W, HOOVER B, et al. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases [J]. *Trends Neurosci*, 2022, 45(5): 384-400.
- [13] WATSON K T, SIMARD J F, HENDERSON V W, et al. Incident major depressive disorder predicted by three measures of insulin resistance: a Dutch cohort study [J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(10): 914-920.
- [14] FORD H A, FLICKER L, HANKEY G J, et al. Insulin resistance and depressive symptoms in older men: the health in men study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(8): 872-880.
- [15] GRUBER J, HANSSEN R, QUBAD M, et al. Impact of insulin and insulin resistance on brain dopamine signaling and reward processing: an underexplored mechanism in the pathophysiology of depression? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 149: 105179.
- [16] HARSANYI S, KUPCOVA I, DANISOVIC L, et al. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 578.
- [17] CHEN Z, JIANG G, JIANG G, et al. Circulating inflammatory cytokines and gestational diabetes mellitus: Unraveling the role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) through a bidirectional mendelian randomization study [J]. *Cytokine*, 2024, 182: 156734.
- [18] CIEŚLAK M, WOJTCZAK A, CIEŚLAK M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment [J]. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62(1): 15-21.
- [19] PARIANTE C M, LIGHTMAN S L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(9): 464-468.
- [20] GRAGNOLI C. Depression and type 2 diabetes: cortisol pathway implication and investigational needs [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6): 2318-2322.
- [21] MOULTON C D, PICKUP J C, ISMAIL K. The Link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6): 461-471.
- [22] MOSILI P, MKHIZE B, SIBIYA N, et al. Review of the direct and indirect effects of hyperglycemia on the HPA

axis in T2DM and the co-occurrence of depression[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2024, 12(1):e003218.

[23] JEONG E M, CHUNG J, LIU H, et al. Role of mitochondrial oxidative stress in glucose tolerance, insulin resistance, and cardiac diastolic dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5):e003046.

[24] LI S X, YANG D, ZHOU X H, et al. Neurological and metabolic related pathophysiologies and treatment of comorbid diabetes with depression[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4):e14497.

[25] CORREIA A, CARDOSO A, VALE N. Vale oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2):470.

[26] NAKAGAWA T, ONO-KISHINO M, SUGARU E, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18(3):185-191.

[27] NEUROSCIENCE F I. The neurobiological basis of suicide[M]. Boca Raton (FL):CRC Press/Taylor & Francis, 2012.

[28] YOUSSEF M M, UNDERWOOD M D, HUANG Y Y, et al. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(6):528-538.

[29] DEL CHIERICO F, RAPINI N, DEODATI A N L, et al. Pathophysiology of type 1 diabetes and gut microbiota role[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):14650.

[30] ALLI S R, GORBOVSKAYA I, LIU J C W, et al. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4494.

[31] OU Y, ZHAO Y, SU H. Pancreatic β -cells, diabetes and autophagy[J]. *Endocr Res*, 2025, 50(1):12-27.

[32] ALCOCER-GÓMEZ E, CASAS-BARQUERO N, NÚÑEZ-VASCO J, et al. Psychological status in depressive patients correlates with metabolic gene expression[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(10):843-845.

[33] LU J J, WU P F, HE J G, et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy alleviates passive stress-coping behaviors induced by tumor necrosis factor- α [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12):5062-5076.

[34] GORBACHEV D, MARKINA E, CHIGAREVA O, et al. Dietary patterns as modifiable risk factors for depression: a narrative review[J]. *Psychiatr Danub*, 2023, 35 (Suppl 2):423-431.

[35] LEE S W H, NG K Y, CHIN W K. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 31:91-101.

[36] MOULTON C D, HOPKINS C, ISMAIL K, et al. Repositioning of diabetes treatments for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 94:91-103.

[37] HAMAL C, VELUGOTI L, TABOWEI G, et al. Metformin for the improvement of comorbid depression symptoms in diabetic patients: a systematic review[J]. *Cureus*, 2022, 14(8):e28609.

[38] COLLE R, DE LARMINAT D, ROTENBERG S, et al. Pioglitazone could induce remission in major depression: a meta-analysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13:9-16.

[39] ZHANG J, SUN R, CAI Y, et al. Efficacy and safety of antidiabetic agents for major depressive disorder and bipolar depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *J Clin Med*, 2024, 13 (4):1172.

[40] CHEN X, ZHAO P, WANG W, et al. The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2024, 32 (1):117-127.

[41] COOPER D H, RAMACHANDRA R, CEBANF, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists as a protective factor for incident depression in patients with diabetes mellitus: a systematic review [J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 164:80-89.

[42] MCINTYRE R S, MANSUR R B, ROSENBLAT J D, et al. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23 (1):47-55.

[43] MCINTYRE R S, MANSUR R B, ROSENBLAT J D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: a replication study using reports to the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase[®]) [J]. *J Affect Disord*, 2025, 369:922-927.

[44] REZA M, TAYLOR C D, TOWSE K, et al. Insulin improves well-being for selected elderly type 2 diabetic subjects[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 55(3):201-207.

[45] HENDRA T J, TAYLOR C D. A randomised trial of insulin on well-being and carer strain in elderly type 2 diabetic subjects[J]. *J Diabetes Complications*, 2004, 18(3):148-154.

[46] ALMEIDA P O. Risk of depression and dementia among individuals treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2025, 38(5):368-375.

[47] LIEBERS D T, EBINA W, IOSIFESCU D V. Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitors in depression[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2023, 31(4):214-221.

[48] ZANDIFAR A, PANAH M, BADRFAM R, et al. Efficacy of empagliflozin as adjunctive therapy to citalopram in major depressive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24 (1):163.