

胰岛素抵抗稳态模型评估指数与2型糖尿病合并抑郁症的相关性研究

王轶坤, 钟兴*

安徽医科大学第二附属医院内分泌科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月12日

摘要

目的: 探讨胰岛素抵抗稳态模型评估指数与2型糖尿病合并抑郁症的相关性。方法: 纳入2024年5月1日至2025年4月30日期间, 于安徽医科大学第二附属医院内分泌科门诊及病房接受随访的2型糖尿病(T2DM)患者。收集人口学、临床、实验室资料, 根据患者PHQ-9的评分将研究对象分为抑郁组与非抑郁组, 比较两组患者临床特征。采用多因素logistic回归模型分析胰岛素抵抗指数与T2DM抑郁症的关系, 构建包含常规危险因素的完全调整模型; 同时在年龄、性别、病程、BMI等亚组中进行分层分析, 利用限制性立方样条模型(RCS)曲线评估HOMA2IR (胰岛素抵抗指数)与抑郁的非线性关系, 受试者工作特征(ROC)曲线分析HOMA-IR对T2DM抑郁症患者的预测价值。结果: 本研究共纳入465例T2DM患者, 年龄(55.24 ± 13.23)岁, 其中男性292例(62.8%)。抑郁组218例(46.9%), 非抑郁组247例(53.1%)。抑郁组HOMA2IR水平高于非抑郁组[1.92 (1.51, 2.49)比1.80 (1.29, 2.11), $p < 0.001$]。HOMA2IR升高(OR = 1.75, 95% CI: 1.32~2.32)是T2DM抑郁症的危险因素。按四分位分组后, 最高四分位组抑郁评分为最低四分位组的2.66倍(OR = 2.66, 95% CI: 1.57~4.51)。将HOMA2IR纳入完全调整模型后, HOMA2IR与T2DM抑郁的关系进一步增强(OR = 1.87, 95% CI: 1.39~2.53, $p < 0.001$)。亚组分析显示, HOMA2IR在年龄 < 60 岁($p < 0.01$)、高血压患者($p < 0.01$)中的预测价值更为显著。ROC曲线分析显示, HOMA-IR对T2DM抑郁症有预测价值, 最佳临界值为2.465。结论: HOMA2IR是T2DM患者发生抑郁的独立危险因素, 并且具有预测价值。即当HOMA2IR达到2.465时, 需警惕患者糖尿病合并抑郁症。

关键词

2型糖尿病, 抑郁症, 胰岛素抵抗

Study on the Correlation between the Homeostatic Model Assessment Index of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Depression

*通讯作者。

文章引用: 王轶坤, 钟兴. 胰岛素抵抗稳态模型评估指数与2型糖尿病合并抑郁症的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2554-2567. DOI: 10.12677/acm.2026.162663

Yikun Wang, Xing Zhong*

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 12, 2026

Abstract

Objective: To explore the correlation between the homeostasis model assessment index of insulin resistance and diabetic depression. **Methods:** A prospective study was conducted on patients with type 2 diabetes who were followed up at the outpatient clinic and inpatient wards of the Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, from May 1, 2024, to April 30, 2025. Demographic, clinical, and laboratory data were collected. The subjects were divided into a depression group and a non-depression group based on their PHQ-9 scores. The clinical characteristics of the two groups were compared. A multivariate logistic regression model was used to analyze the relationship between the insulin resistance index and diabetic depression, and a fully adjusted model including conventional risk factors was constructed. Meanwhile, stratified analyses were performed in subgroups such as age, gender, disease duration, and BMI. Restricted cubic spline (RCS) curves were used to evaluate the non-linear relationship between HOMA2IR (insulin resistance index) and depression, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of HOMA-IR for patients with type 2 diabetic depression. **Results:** A total of 465 patients with type 2 diabetes were included in this study, with an age of (55.24 ± 13.23) years, including 292 males (62.8%). There were 218 cases in the depression group (46.9%) and 247 cases in the non-depression group (53.1%). The level of HOMA2IR in the depression group was higher than that in the non-depression group [1.92 (1.51, 2.49) vs. 1.80 (1.29, 2.11), $p < 0.001$]. An increase in HOMA2IR (OR = 1.75, 95% CI: 1.32~2.32) was a risk factor for diabetic depression. After grouping by quartiles, the depression score in the highest quartile group was 2.66 times that of the lowest quartile group (OR = 2.66, 95% CI: 1.57~4.51). After including HOMA2IR in the fully adjusted model, the relationship between HOMA2IR and diabetic depression was further strengthened (OR = 1.87, 95% CI: 1.39~2.53, $p < 0.001$). Subgroup analysis showed that the predictive value of HOMA2IR was more significant in patients aged < 60 years ($p < 0.01$) and those with hypertension ($p < 0.01$). ROC curve analysis showed that HOMA-IR had predictive value for diabetic depression, with the optimal cut-off value being 2.465. **Conclusion:** HOMA2IR is an independent risk factor for depression in patients with T2DM, and HOMA2IR has predictive value for diabetic depression. That is, when HOMA2IR reaches 2.465, vigilance should be paid to patients with diabetes complicated by depression.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Depression, Insulin Resistance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

近年来, 糖尿病的患病率显著上升。全球糖尿病患者已达约 4.63 亿人, IDF 进一步预测到 2030

年这一数字将升至 5.78 亿人, 增幅约 25%; 到 2045 年更会达到 7.00 亿人, 增幅接近 51% [1]。2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)对健康的危害不只是血糖代谢功能紊乱, 它还会诱发多系统并发症并提高共病发生的概率, 其中以抑郁障碍为代表的精神心理问题因为发病频率较高越来越受到学术界的关注。

胰岛素抵抗现被定义为机体对胰岛素生理效应的敏感性降低, 导致胰岛素无法发挥正常的生物学效应[2]。其是 T2DM 的核心潜在特征, 指身体对胰岛素的敏感性下降, 导致血糖升高[3]。同时胰岛素抵抗参与抑郁症的进展, 抑郁症状越严重, 胰岛素抵抗程度越高[4]。有研究表明胰岛素抵抗直接改变中枢 DA 通路, 可能导致动机缺陷和抑郁症状[5]。

IR 检测的金标准高胰岛素钳夹法过于繁琐, 而胰岛素抵抗的稳态模型评估指数(Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance, HOMA-IR)是评估 IR 的可靠替代工具[6] [7]。现阶段已有研究表明, 胰岛素抵抗与 T2DM 患者抑郁发生风险之间存在特异性关联, 其机制包括胰岛素信号失调(中枢和外围)、神经内分泌障碍(下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能障碍和单胺能神经传导障碍)、慢性炎症、氧化应激、微生物群 - 肠 - 脑轴的破坏、脑源性减弱神经营养因子水平, 以及突触可塑性改变, 这些 IR 相关通路可能使个体易患抑郁症状或加重已有的情绪障碍[8]。但围绕 HOMA-IR 这一临床常规检测参数, 至今尚未有系统性的研究证据。基于此, 本研究提出如下假设: 在 T2DM 患者群体中, 经 HOMA-IR 评估得出的胰岛素抵抗水平越高, 其发生抑郁症的风险也相应越高。因此, 本研究通过横断面研究分析糖尿病抑郁症与 HOMA-IR 水平的关系, 以明确 HOMA-IR 在预测 T2DM 抑郁症中的价值。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

纳入 2024 年 5 月 1 日至 2025 年 4 月 30 日在安徽医科大学第二附属医院内分泌科住院及门诊随访的 T2DM 患者 495 例。按照 PHQ-9 的评分进行分组, 得分 ≥ 5 分定义为抑郁组, < 5 分定义为非抑郁组。

2.2. 病例选择标准

纳入标准: 1) 符合世界卫生组织 T2DM 的诊断标准(WHO, 1999 年)[9]; 2) 自愿参与本研究并签署知情同意书; 3) 已明确诊断为 T2DM 且当前接受降糖治疗(包括口服降糖药或胰岛素); 4) 思维清晰, 可配合临床治疗。

排除标准: 1) 1 型糖尿病患者; 2) 合并严重肝肾功能不全者; 3) 有经医学确诊的精神疾病病史(通过病历核实); 4) 既往已经在使用抗抑郁、抗焦虑治疗药物, 影响抑郁、焦虑的其他中枢神经损伤的疾病; 5) 孕妇和哺乳期妇女。

2.3. 观察指标与方法

1) 血糖指标: 以血糖仪检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、HbA1c; 2) 体格指标: 治疗前后测量 2 组患者体质量与身高, 计算 BMI, 并使用无弹性软尺测量腰围; 3) 血脂指标: 治疗前后抽取血液样本 4 ml, 使用全自动生化分析仪检测 TG、总胆固醇(TC)水平; 4) 胰岛 β 细胞功能指标: 治疗前后抽取血液样本 4 ml, 检测空腹 C 肽水平, 使用 HOMA Calculator 计算胰岛素抵抗指数。

2.4. 抑郁症状评估

采用患者健康问卷(PHQ-9)评估患者的抑郁情况。该量表为 9 项自填筛查工具, 采用 0 到 3 的四分制, 其中 0 表示“从不”, 1 表示“几天”, 2 表示“大部分时间”, 3 表示“几乎每天”, 总分范围为

0至27分,得分越高表示抑郁症状越严重。本研究中,参与者在移动检查中心通过面对面访谈完成健康问卷-9(PHQ-9)量表的评分,以评估抑郁水平。PHQ-9的临界值设定为:轻度抑郁为5分,中度抑郁为10分,中重度抑郁为15分,重度抑郁为20分。本研究将PHQ-9得分 ≥ 5 分定义为抑郁症,其特异性和敏感性均为88% [10]。

2.5. 研究变量包括

2.5.1. 人口统计学特征

1) 年龄(连续变量;单位:岁); 2) 性别(分类变量:男=1,女=2); 3) 体重指数(BMI,连续变量;计算公式: $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$); 4) 吸烟状态(分类变量:不吸烟=0,当前吸烟=1;当前吸烟定义为近1个月内至少每周吸烟1次); 5) 饮酒状态(分类变量:不饮酒=0,当前饮酒=1;当前饮酒定义为近1个月内至少每周饮酒1次)。

2.5.2. 糖尿病相关特征

糖化血红蛋白(HbA1c)、糖尿病病程、糖尿病周围神经病变、糖尿病自主神经病变、糖尿病周围血管病变、视网膜病变(DR)、药物使用情况(使用SGLT-2抑制剂、使用GLP-1药物、两种药物联合使用、使用其他药物)。

2.5.3. 健康相关因素

肾病、脑梗死个人史、高血压、冠心病(CHD)。

2.6. 统计分析

本研究所有数据统计分析均使用R.4.3.0、Zstats v1.0 (<https://www.zstats.net/>)完成,检验水准设定为 $\alpha = 0.05$,以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。计量资料经检验呈非正态分布,故以中位数(四分位数)[M(Q₁, Q₃)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验。利用多变量逻辑回归分析胰岛素抵抗指数(HOMA2IR)与糖尿病抑郁症的相关性,并计算95%置信区间(CI)和比值比(OR)。依据年龄、性别、身体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白水平、临床用药状况、生活行为相关因素(含吸烟状态、饮酒行为),以及既往临床病史(包括冠心病史、脑梗死史、高血压病史)等相关指标开展亚组分层分析,旨在探究不同亚组内HOMA2IR与糖尿病合并抑郁症之间相关性的潜在差异。运用分段线性回归分析模型进行探究;经似然比检验($p = 0.031$)验证,确定效应拐点数值为2.29。随后分别测算HOMA2IR < 2.29 与HOMA2IR ≥ 2.29 两个区间的效应指标(即OR值及95%置信区间),进而明确不同HOMA2IR水平区间内两者关联强度的异质性。

3. 结果

3.1. 研究对象的基本特征

依据(PHQ-9)量表的评分,研究对象分组的基线特征如表1所示。其中男性292例(62.8%),女性173例(37.2%),患者平均年龄为(55.24 \pm 13.23)岁(中位数57.00岁,四分位数间距46.00~65.00岁),平均HOMA2IR为1.86 \pm 0.68(中位数1.83,四分位数间距1.43~2.24)。在所有患者中,218人(46.9%)被诊断为T2DM抑郁症。抑郁组(PHQ-9 ≥ 5 分)的糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、尿微量白蛋白(UACR)、HOMA2IR水平显著高于非抑郁组(PHQ-9 < 5 分),差异均有统计学意义(均 $p < 0.05$);抑郁组糖尿病周围血管病变、糖尿病肾病、高血压的患病率显著高于非抑郁组(均 $p < 0.05$)。

Table 1. Baseline characteristics of the study subjects**表 1.** 研究对象基线特征

因素	总人数(n = 465)	非抑郁组(n = 247)	抑郁组(n = 218)	Statistic	<i>p</i>
年龄(岁), M (Q ₁ , Q ₃)	57.00 (46.00, 65.00)	56.00 (45.00, 63.00)	58.00 (47.25, 67.00)	Z = -1.62	0.105
病程(年), M (Q ₁ , Q ₃)	4.00 (0.08, 10.00)	4.00 (0.45, 10.00)	4.50 (0.00, 10.00)	Z = -0.03	0.972
收缩压, M (Q ₁ , Q ₃)	134.00 (120.00, 144.00)	131.00 (118.00, 143.00)	136.00 (122.00, 145.00)	Z = -2.28	0.023
BMI, M (Q ₁ , Q ₃)	25.54 (22.99, 27.68)	25.73 (23.52, 27.63)	25.31 (22.16, 27.72)	Z = -1.84	0.066
糖化血红蛋白, M (Q ₁ , Q ₃)	8.40 (6.90, 10.20)	8.12 (6.79, 9.40)	8.70 (7.12, 10.80)	Z = -3.34	<0.001
总胆固醇, M (Q ₁ , Q ₃)	4.70 (3.88, 5.37)	4.64 (3.90, 5.43)	4.74 (3.85, 5.29)	Z = -0.00	0.999
甘油三酯, M (Q ₁ , Q ₃)	1.46 (1.08, 2.23)	1.47 (1.10, 2.24)	1.40 (1.06, 2.21)	Z = -0.58	0.565
低密度脂蛋白, M (Q ₁ , Q ₃)	2.93 (2.24, 3.48)	2.91 (2.24, 3.54)	2.96 (2.24, 3.41)	Z = -0.62	0.538
载脂 A 蛋白, M (Q ₁ , Q ₃)	1.27 (1.11, 1.44)	1.27 (1.10, 1.44)	1.28 (1.13, 1.43)	Z = -0.30	0.763
载脂 B 蛋白, M (Q ₁ , Q ₃)	0.82 (0.62, 0.98)	0.80 (0.61, 0.99)	0.83 (0.62, 0.98)	Z = -0.19	0.849
肌酐, M (Q ₁ , Q ₃)	61.00 (50.00, 73.00)	58.00 (48.00, 71.00)	64.00 (52.00, 76.00)	Z = -2.79	0.005
尿酸, M (Q ₁ , Q ₃)	316.50 (259.00, 378.50)	306.00 (254.00, 375.50)	324.00 (269.00, 380.00)	Z = -1.13	0.259
尿素氮, M (Q ₁ , Q ₃)	6.11 (4.94, 7.55)	5.87 (4.79, 7.20)	6.40 (5.31, 7.74)	Z = -2.97	0.003
白细胞计数, M (Q ₁ , Q ₃)	6.12 (5.19, 7.31)	6.11 (5.09, 7.37)	6.12 (5.34, 7.22)	Z = -0.33	0.741
中性粒细胞计数, M (Q ₁ , Q ₃)	3.42 (2.74, 4.25)	3.28 (2.72, 4.08)	3.50 (2.78, 4.43)	Z = -1.88	0.060
红细胞分布宽度 cv, M (Q ₁ , Q ₃)	12.60 (12.20, 13.20)	12.50 (12.10, 13.10)	12.70 (12.20, 13.20)	Z = -1.70	0.089
红细胞分布宽度 sd, M (Q ₁ , Q ₃)	41.50 (39.60, 43.70)	41.30 (39.50, 43.10)	41.90 (39.85, 44.15)	Z = -2.29	0.022
尿 A/C, M (Q ₁ , Q ₃)	22.18 (13.49, 47.88)	21.48 (13.25, 39.80)	24.03 (13.84, 72.67)	Z = -1.63	0.104
尿微量白蛋白, M (Q ₁ , Q ₃)	13.90 (10.60, 38.70)	12.80 (10.60, 30.15)	15.31 (10.60, 55.53)	Z = -2.16	0.031
HOMA1R, M (Q ₁ , Q ₃)	1.83 (1.43, 2.24)	1.80 (1.29, 2.11)	1.92 (1.51, 2.49)	Z = -3.45	<0.001
性别, n (%)				$\chi^2 = 1.28$	0.257
男	292 (62.80)	161 (65.18)	131 (60.09)		
女	173 (37.20)	86 (34.82)	87 (39.91)		
使用药物情况				$\chi^2 = 2.88$	0.411
其他药物	142 (30.54)	76 (30.77)	66 (30.28)		
SGLT2 抑制剂组	148 (31.83)	74 (29.96)	74 (33.94)		
GLP1 组	47 (10.11)	22 (8.91)	25 (11.47)		
SGLT2 抑制剂联合 GLP1 类药物	128 (27.53)	75 (30.36)	53 (24.31)		
抽烟, n (%)				$\chi^2 = 0.78$	0.379
不抽烟	354 (76.13)	184 (74.49)	170 (77.98)		
抽烟	111 (23.87)	63 (25.51)	48 (22.02)		
喝酒, n (%)				$\chi^2 = 2.99$	0.084
不饮酒	323 (69.46)	163 (65.99)	160 (73.39)		
饮酒	142 (30.54)	84 (34.01)	58 (26.61)		

续表

糖尿病周围血管病, n (%)				$\chi^2 = 13.68 < 0.001$
否	118 (25.38)	80 (32.39)	38 (17.43)	
是	347 (74.62)	167 (67.61)	180 (82.57)	
糖尿病周围神经病变, n (%)				$\chi^2 = 0.32 \quad 0.571$
否	175 (37.63)	90 (36.44)	85 (38.99)	
是	290 (62.37)	157 (63.56)	133 (61.01)	
糖尿病自主神经病变, n (%)				$\chi^2 = 0.36 \quad 0.550$
否	420 (90.32)	225 (91.09)	195 (89.45)	
是	45 (9.68)	22 (8.91)	23 (10.55)	
糖尿病视网膜病变, n (%)				$\chi^2 = 0.34 \quad 0.557$
否	366 (78.71)	197 (79.76)	169 (77.52)	
是	99 (21.29)	50 (20.24)	49 (22.48)	
肾病, n (%)				$\chi^2 = 8.06 \quad 0.005$
否	360 (77.42)	204 (82.59)	156 (71.56)	
是	105 (22.58)	43 (17.41)	62 (28.44)	
高血压, n (%)				$\chi^2 = 4.74 \quad 0.030$
否	251 (53.98)	145 (58.70)	106 (48.62)	
是	214 (46.02)	102 (41.30)	112 (51.38)	
高血脂, n (%)				$\chi^2 = 0.80 \quad 0.371$
否	265 (56.99)	136 (55.06)	129 (59.17)	
是	200 (43.01)	111 (44.94)	89 (40.83)	
脂肪肝, n (%)				$\chi^2 = 2.45 \quad 0.117$
否	238 (51.18)	118 (47.77)	120 (55.05)	
是	227 (48.82)	129 (52.23)	98 (44.95)	
肝功能不全, n (%)				$\chi^2 = 0.16 \quad 0.687$
否	435 (93.55)	230 (93.12)	205 (94.04)	
是	30 (6.45)	17 (6.88)	13 (5.96)	
高尿酸, n (%)				$\chi^2 = 0.14 \quad 0.705$
否	431 (92.69)	230 (93.12)	201 (92.20)	
是	34 (7.31)	17 (6.88)	17 (7.80)	
冠心病, n (%)				$\chi^2 = 0.19 \quad 0.663$
否	421 (90.54)	225 (91.09)	196 (89.91)	
是	44 (9.46)	22 (8.91)	22 (10.09)	
骨质疏松, n (%)				$\chi^2 = 0.84 \quad 0.360$
否	432 (92.90)	232 (93.93)	200 (91.74)	
是	33 (7.10)	15 (6.07)	18 (8.26)	

续表

脑梗死个人史, n (%)				$\chi^2 = 3.20$ 0.074
否	410 (88.17)	224 (90.69)	186 (85.32)	
是	55 (11.83)	23 (9.31)	32 (14.68)	
甲状腺结节, n (%)				$\chi^2 = 1.31$ 0.252
否	405 (87.10)	211 (85.43)	194 (88.99)	
是	60 (12.90)	36 (14.57)	24 (11.01)	
慢性胃炎, n (%)				$\chi^2 = 0.55$ 0.459
否	427 (91.83)	229 (92.71)	198 (90.83)	
是	38 (8.17)	18 (7.29)	20 (9.17)	

注: HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; Z: 曼-惠特尼检验; χ^2 : 卡方检验; M: 中位数, Q₁: 第一四分位数, Q₃: 第三四分位数。p < 0.05 差异有统计学意义。

3.2. 胰岛素抵抗指数与 T2DM 患者抑郁的关系

经多因素 logistic 回归分析结果显示, 在对各类混杂变量进行校正后, HOMA2IR 与 T2DM 患者抑郁症(以 PHQ-9 量表评分 ≥ 5 分为诊断标准)之间均存在显著的正相关关联, 具体统计结果可见表 2: 1) 未校正模型(Model 1): 当 HOMA2IR 每增加 1 个单位时, 患者抑郁症状的发生风险上升 75% (OR = 1.75, 95% 置信区间: 1.32~2.32, $p < 0.001$); 2) 基础校正模型(Model 2, 具体校正变量包括性别、年龄、T2DM 患病病程、BMI、糖化血红蛋白(HbA1c)): HOMA2IR 每升高 1 个单位, 抑郁症发生风险增高 75% (OR = 1.75, 95% 置信区间: 1.30~2.35, $p < 0.001$); 3) 多因素调整模型(Model 3, 在 Model 2 基础上调整药物使用情况、吸烟、饮酒、并发症及肾功能指标): HOMA2IR 每升高 1 个单位, 抑郁症状发生风险增加 84% (OR = 1.84, 95% CI: 1.33~2.55, $p < 0.001$)。Model 3 在 Model 2 的基础上进一步调整了药物使用情况、吸烟、饮酒、周围血管疾病史、肾病病史、高血压病史、高脂血症史、冠心病病史及脑梗死个人史等混杂因素, 结果显示 HOMA2IR 与 2 型糖尿病抑郁症的关系进一步增强(OR = 1.87, 95% CI: 1.39~2.53, $p < 0.001$)。此外, 当 HOMA2IR 作为分类变量(四分位数)时, 该趋势仍具有统计学意义: 多变量 logistic 回归分析显示, 在未调整模型(Model 1)中, HOMA2IR Q₄ 与抑郁显著正相关(OR = 2.66, 95% CI: 1.57~4.51, $p < 0.001$); Q₂ 的 OR 为 1.58 (95% CI: 0.94~2.68, $p = 0.087$), 接近统计学显著性。调整性别、年龄、病程、BMI 及糖化血红蛋白后(Model 2), Q₂ 的显著性增强(OR = 1.73, 95% CI: 1.01~2.98, $p = 0.047$), Q₄ 的关联仍显著(OR = 2.57, 95% CI: 1.48~4.46, $p < 0.001$)。进一步调整吸烟、饮酒、并发症(周围血管病、肾病、高血压、冠心病、脑梗死史)及肾功能指标(肌酐、尿素氮、尿微量白蛋白)后(Model 3), Q₂ (OR = 2.07, 95% CI: 1.13~3.77, $p = 0.018$)和 Q₄ (OR = 2.78, 95% CI: 1.49~5.16, $p = 0.001$)的关联均保持显著, 且效应量有所放大。HOMA2IR Q₃ 在各模型中无统计学意义。上述结果表明, HOMA2IR 与 2 型糖尿病抑郁症之间存在显著的正相关关系, 且这一关联在调整多种混杂因素后仍然稳定存在。

3.3. 亚组分析

亚组分析结果如表 3 所示。在大多数预设亚组中, HOMA2IR 水平与 T2DM 抑郁症的相关性无显著差异, 但高血压及年龄亚组存在差异, 高血压的患者群体中, 胰岛素抵抗与抑郁的关联强度出现显著提升(OR = 2.65, 95% CI: 1.67~4.21, $p < 0.001$), 而在非高血压患者群体中, 二者关联未表现出显著增强趋势(OR = 1.47, 95% CI: 0.95~2.28, $p = 0.083$); 按年龄分层分析结果显示: 在年龄 < 60 岁的研究人群中, 胰

胰岛素抵抗与抑郁的关联更为显著(OR = 2.65, 95% CI: 1.68~3.83, $p < 0.001$), 而在年龄 ≥ 60 岁的人群中, 该关联强度则呈现减弱趋势(OR = 1.28, 95% CI: 0.78~2.10, $p = 0.327$), 上述结果提示, 高血压状态和年轻人群(年龄 < 60 岁)是胰岛素抵抗与 T2DM 抑郁症关联的重要效应修饰因子, 在这两类人群中胰岛素抵抗相关的结局事件风险更高。

Table 2. Association between HOMA2IR and depression in type 2 diabetes mellitus

表 2. HOMA2IR 与 2 型糖尿病抑郁的关联

组别	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
HOMA2IR	1.75 (1.32~2.32)	<0.001	1.75 (1.30~2.35)	<0.001	1.83 (1.32~2.53)	<0.001
HOMA2IR (四分位数)						
1	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
2	1.58 (0.94~2.68)	0.087	1.73 (1.01~2.98)	0.047	2.07 (1.13~3.77)	0.018
3	1.18 (0.70~2.00)	0.536	1.16 (0.67~2.00)	0.594	1.33 (0.73~2.41)	0.348
4	2.66 (1.57~4.51)	<0.001	2.57 (1.48~4.46)	<0.001	2.78 (1.49~5.16)	0.001

注: 模型 1: 未调整。模型 2: 调整: 性别、年龄、病程、BMI、糖化血红蛋白。模型 3: 性别、药物使用情况、抽烟、喝酒、周围血管、肾病、高血压、冠心病、脑梗死个人史、年龄、病程、BMI、糖化、肌酐、尿素氮、尿微量白蛋白。 $p < 0.05$ 差异有统计学意义。

Table 3. Correlation between HOMA2IR levels and diabetes comorbid depression in different subgroups

表 3. 不同亚组 HOMA2IR 水平与糖尿病共抑郁的相关性

组别	人数(%)	OR (95% CI)	p	p for Interaction
全部病人	465 (100.00)	1.98 (1.46~2.69)	<0.001	
性别				0.619
男	292 (62.80)	2.08 (1.40~3.09)	<0.001	
女	173 (37.20)	1.93 (1.17~3.18)	0.010	
SGLT				0.430
其他药物	142 (30.54)	2.14 (1.14~4.02)	0.018	
SGLT2 抑制剂组	148 (31.83)	1.44 (0.87~2.38)	0.152	
GLP1 组	47 (10.11)	2.99 (0.86~10.36)	0.084	
SGLT2 抑制剂联合 GLP1 类药物	128 (27.53)	2.71 (1.39~5.27)	0.003	
抽烟				0.648
否	354 (76.13)	2.09 (1.46~2.99)	<0.001	
是	111 (23.87)	1.83 (0.95~3.50)	0.069	
喝酒				0.311
否	323 (69.46)	1.91 (1.32~2.78)	<0.001	
是	142 (30.54)	2.34 (1.32~4.14)	0.004	
高血压				0.044
否	251 (53.98)	1.47 (0.95~2.28)	0.083	
是	214 (46.02)	2.65 (1.67~4.21)	<0.001	

续表

冠心病				0.881
否	421 (90.54)	2.00 (1.44~2.77)	<0.001	
是	44 (9.46)	1.03 (0.34~3.13)	0.961	
脑梗死个人史				0.922
否	410 (88.17)	1.96 (1.41~2.74)	<0.001	
是	55 (11.83)	1.69 (0.72~3.99)	0.229	
BMI				0.849
<24	159 (34.19)	2.35 (1.35~4.10)	0.003	
24 ≤ BMI < 28	200 (43.01)	1.95 (1.17~3.24)	0.010	
≥28	106 (22.80)	1.88 (1.05~3.38)	0.034	
年龄(岁)				0.028
<60	271 (58.28)	2.54 (1.68~3.83)	<0.001	
≥60	194 (41.72)	1.28 (0.78~2.10)	0.327	
糖化血红蛋白				0.229
<7	121 (26.02)	2.85 (1.41~5.77)	0.004	
≤7	344 (73.98)	1.77 (1.26~2.49)	0.001	
病程(年)				0.486
<10	314 (67.53)	1.86 (1.28~2.71)	0.001	
≥10	151 (32.47)	2.37 (1.35~4.15)	0.003	

注: $p < 0.05$ 差异有统计学意义。

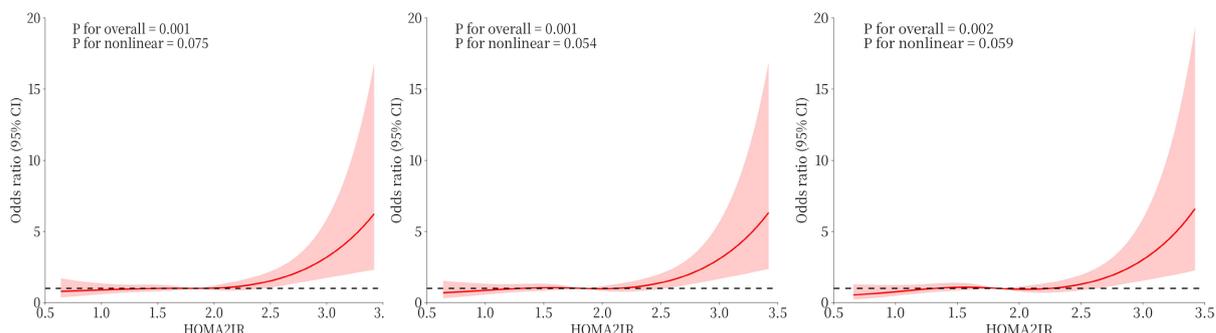
3.4. 非线性关系

借助限制性立方样条模型开展剂量反应关系分析, 结果表明: 在对不同层级的潜在混杂变量进行校正后, 胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)与抑郁的发生风险之间持续呈现显著正相关关联(总体 p 值依次为 0.001、0.001 及 0.002) (见图 1)。非线性检验结果提示两者可能存在非线性关联特征(p 值分别为 0.075、0.054 与 0.059), 其关联模式具体体现为: 当 HOMA2-IR 水平超过 2.0 时, 抑郁症的发生风险会随着胰岛素抵抗程度的加重而呈现加速上升态势。值得强调的是, 在对年龄、性别、2 型糖尿病病程、体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)等 6 项基础协变量完成校正后, HOMA2-IR 与 T2DM 抑郁症之间的整体关联强度仍保持统计学显著水平($p=0.001$)。进一步纳入吸烟状态、饮酒状态、周围血管疾病史、肾脏疾病史、高血压病史、冠心病病史、脑梗死个人史, 以及肌酐、尿素氮、尿微量白蛋白水平和药物使用情况等多个潜在混杂协变量再行调整后, HOMA2-IR 与抑郁的整体关联依旧保持显著, 同时二者非线性关联趋势的证据亦趋于稳定, 仅在统计学显著性检验阈值($p < 0.05$)附近出现轻微波动。上述结果提示, 胰岛素抵抗是 T2DM 抑郁症发生的独立危险因素, 且当 HOMA2-IR 处于较高水平(>2.0)时, 其引发 T2DM 抑郁症发生的风险呈现显著增强的特征。

3.5. HOMA-IR 对 2 型糖尿病共抑郁症的诊断效能

ROC 曲线分析结果见表 4 和图 2。HOMA2IR 的 ROC 曲线下面积为 0.593, 标准误为 0.027; 其渐近 95% 置信区间为 0.541~0.645, 区间范围较窄, 提示 AUC 估算结果稳定性良好。渐近显著性 $p = 0.001$

(<0.05), 且 95% 置信区间未包含 0.5 (随机猜测基线的 AUC 值), 表明 HOMA2IR 对目标事件的预测价值具有统计学意义。最佳临界值: 通过约登指数(灵敏度 + 特异性 - 1)计算得出 HOMA2IR 的最佳临界值为 2.4650, 此值为平衡指标灵敏度与特异性的最优截断点。



注: 模型 1: 未调整。模型 2: 调整: 性别、年龄、病程、BMI、糖化血红蛋白。模型 3: 性别、药物使用情况、抽烟、喝酒、周围血管、肾病、高血压、冠心病、脑梗死个人史、年龄、病程、BMI、糖化、肌酐、尿素氮、尿微量白蛋白。 $p < 0.05$ 差异有统计学意义。

Figure 1. Non-linear relationship between insulin resistance index (HOMA2-IR) and depression

图 1. 胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)与抑郁非线性关系

Table 4. Efficacy parameters of HOMA-IR in diagnosing T2DM combined with depression

表 4. HOMA-IR 诊断 T2DM 合并抑郁症的效能参数

指标	截断值	曲线下面积	95% CI		敏感性%	特异性/%
			下限	上限		
HOMA-IR	2.465	0.593	0.541	0.645	27.1	91.9

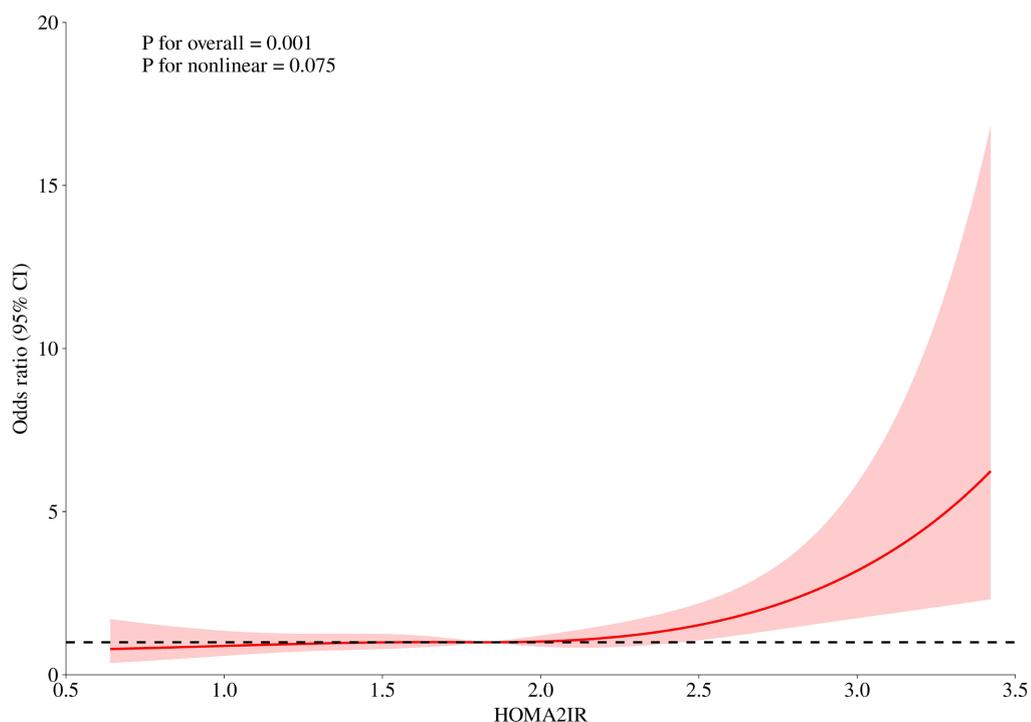


Figure 2. ROC curve of HOMA-IR in diagnosing T2DM with depression

图 2. HOMA-IR 诊断 T2DM 抑郁症的 ROC 曲线

4. 讨论

随着时间推移, T2DM 的患病率呈现出逐年上升的显著趋势, 与此同时, 各界对该病症的关注度也在持续增强。人们发现 T2DM 患者群体内, 抑郁障碍为发生率最高的共患病种; 两类疾病不仅具备显著的双向关联性, 更在病理生理维度构建起恶性循环的作用机制。国内外流行病学研究显示, 约 30% 的糖尿病患者合并有抑郁症状, 其中 10% 为中 - 重度抑郁[10]。调查数据表明, T2DM 患者抑郁症的发病率增加 29%, 而在接受胰岛素治疗的 T2DM 患者中这一比例可能会上升至 53%。T2DM 患者并发抑郁症的风险是非糖尿病患者的 2 倍[11]。糖尿病并发抑郁患者的病死率比仅患有糖尿病患者亦有增加[12]。共病还会导致患者治疗配合度下降、血糖控制效果变差、医疗资源消耗增多。尽管已有证据支持二者相关, 但流行病学研究中的混杂因素使得无法准确评估共病病例的发生时间顺序, 因此, 两种疾病之间的关联机制仍不明确[13]-[15]。找到 T2DM 患者抑郁发病的关键危险因素, 对打破疾病恶循环、改善病情结局有着重要意义。

胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)目前被定义为机体对胰岛素生理效应的敏感性降低, 导致胰岛素无法发挥正常的生物学效应[2]。其是 T2DM 发病的关键, 在抑郁症的发生发展中也具有重要作用。有研究表明, 胰岛素抵抗水平越高, 抑郁症状可能越严重[9] [16]。此外, 胰岛素信号传导在阿尔茨海默病的神经元功能障碍和认知衰退中发挥作用[17] [18], 被认为是情绪障碍中脑功能和行为改变的潜在机制[16]。近期一项研究显示, 在肥胖抑郁症青少年队列中, 胰岛素抵抗越严重, 抑郁症状越明显, 前扣带回皮层 - 海马体动机网络功能障碍也越显著[19]。

胰岛素抵抗(IR)通过多种机制在 2 型糖尿病(T2DM)与抑郁症(CDD)共病的病理生理学中发挥重要作用, 有研究表明胰岛素抵抗可能导致胰岛素信号通路失调(中枢和外周胰岛素抵抗)、神经内分泌紊乱(下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴和单胺能神经递质系统失调)、炎症过程、氧化应激、肠 - 脑轴紊乱、脑源性神经营养因子(BDNF)水平降低以及突触可塑性改变。胰岛素抵抗导致的这些通路失调可能使个体易发生或加重抑郁症状, 进而促成 2 型糖尿病与抑郁症共病[8]。1) 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴失调是 T2DM 和 CDD 的共同特征, 会导致皮质醇增多症, 进而加重胰岛素抵抗。在 T2DM 中, 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴通常处于过度活跃状态, 导致皮质醇水平升高, 这会促成胰岛素抵抗和代谢紊乱。这种过度活跃与中枢和外周胰岛素抵抗均有关联, 影响糖代谢并增加抑郁症状的风险[20] [21]; 2) 由炎症过程驱动的胰岛素抵抗, 会影响参与情绪调节和认知功能的大脑区域, 如海马体和前额叶皮层。有研究显示, T2DM 患者在这些大脑区域表现出异常的功能连接, 这与胰岛素抵抗和认知功能障碍相关[22] [23]; 3) 在 T2DM 中, 氧化应激通过损害胰岛素信号通路促成胰岛素抵抗[24] [25]。氧化应激诱导的损伤会加重 CDD 等情绪障碍[26] [27]。CDD 本身与氧化应激增加相关, 这会进一步加重胰岛素抵抗。CDD 中的应激反应会导致促炎细胞因子和活性氧产生, 这会损害大脑中的胰岛素信号传导, 促成神经炎症和突触功能障碍[28]。这种神经炎症状态是 CDD 和 T2DM 的共同特征, 表明氧化应激介导的共同病理生理通路; 4) 肠 - 脑轴通过影响中枢和外周胰岛素抵抗, 在 T2DM 与抑郁症共病中发挥重要作用。该轴代表肠道菌群、胃肠道和中枢神经系统之间的复杂通讯网络, 能够影响包括代谢和情绪调节在内的多种生理过程。研究发现, 肠道菌群的改变会导致肠 - 脑轴变化, 促成胰岛素抵抗(T2DM 的关键特征)的发生。肠道菌群可通过产生短链脂肪酸等代谢产物来影响胰岛素敏感性, 这些代谢产物已被证实会影响糖代谢和胰岛素信号通路[29]。此外, 肠道菌群失调(即肠道菌群失衡)会引发炎症, 这是 T2DM 和抑郁症的共同潜在机制[30] [31]; 5) 胰岛素抵抗可能通过降低脑源性神经营养因子的水平和功能, 影响神经可塑性和情绪调节, 在 T2DM 与 CDD 共病的发生中发挥重要作用[32]。

但针对 HOMA2IR 这一指标, 相关研究较少。本研究探讨胰岛素抵抗稳态模型评估指数与 T2DM 抑

郁症的相关性, 结果显示, 抑郁组(PHQ-9 ≥ 5 分)的 HOMA2-IR 显著高于低风险组(PHQ-9 < 5 分) (均 $p < 0.05$), 在调整完全混杂因素后, HOMA2IR 仍与抑郁显著关联(Model 3 OR = 1.83, $p < 0.001$), 胰岛素抵抗和 T2DM 抑郁症的正相关性在老年及高血压患者中更显著。进一步借助限制性立方样条模型开展剂量反应关系分析, 得出 HOMA2-IR 与抑郁存在非线性关系, 并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析评估了胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)对 2 型糖尿病(T2DM)合并抑郁症的诊断效能, 结果显示 HOMA-IR 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.593, 95%置信区间(CI)为 0.541~0.645, 提示 HOMA2-IR 与 T2DM 合并抑郁症状存在相关性, 但其作为单一生物标志物的诊断价值有限, 需结合其他指标联合评估。

5. 总结

综上所述, HOMA2-IR 水平随着 T2DM 合并抑郁的严重程度逐渐升高, 并且是 T2DM 合并抑郁发生的独立危险因素, 对于 HOMA-IR > 2.465 的 T2DM 患者, 临床需重点关注其抑郁情绪并进一步完善精神心理评估, 还要警惕糖尿病病人合并抑郁症状。本研究未将社会经济地位纳入回归模型的调整变量, 可能通过教育水平、收入状况、职业特征及相关健康行为、医疗资源可及性等多重路径, 对 HOMA2IR 与 T2DM 合并抑郁的关联估计产生混杂效应, 导致效应值可能存在高估或低估的偏差, 且无法完全排除社会经济地位作为共同危险因素的潜在影响。未来研究应进一步纳入社会经济地位的多维度指标(如教育年限、婚姻、家庭人均收入、职业分类、医疗保障等级等), 以更客观地揭示胰岛素抵抗与 T2DM 合并抑郁的真实关联机制, 为临床制定兼顾代谢控制与心理干预的个体化策略提供更可靠的证据支持。同时, 本研究为横断面研究, 样本量较小, 研究纳入的人群范围存在局限性, 缺乏长期随访数据来论证生物标志物的预后意义, 未来亟待通过更多研究来验证其在临床场景下的实际应用价值。

声明

本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理审查委员会批准(批准号: YX2024-210), 所有研究对象均签署知情同意书。

基金项目

2023 年安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2023BAc10010)。

参考文献

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] Pomytkin, I. and Pinelis, V. (2021) Brain Insulin Resistance: Focus on Insulin Receptor-Mitochondria Interactions. *Life*, **11**, Article 262. <https://doi.org/10.3390/life11030262>
- [3] Fernandes, B.S., Salagre, E., Enduru, N., Grande, I., Vieta, E. and Zhao, Z. (2022) Insulin Resistance in Depression: A Large Meta-Analysis of Metabolic Parameters and Variation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **139**, Article ID: 104758. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104758>
- [4] Matlock, K.A., Albright-Pierce, M.R., Bermúdez-Millán, A., Pérez-Escamilla, R., Segura-Pérez, S. and Wagner, J. (2024) Urban Environmental Threat Moderates the Relationship between Depression and Insulin Resistance among Latinxs with Type 2 Diabetes. *Stress and Health*, **40**, e3504. <https://doi.org/10.1002/smi.3504>
- [5] Gruber, J., Hanssen, R., Qubad, M., Bouzouina, A., Schack, V., Sochor, H., *et al.* (2023) Impact of Insulin and Insulin Resistance on Brain Dopamine Signalling and Reward Processing—An Underexplored Mechanism in the Pathophysiology of Depression? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **149**, Article ID: 105179. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105179>
- [6] Lann, D. and LeRoith, D. (2007) Insulin Resistance as the Underlying Cause for the Metabolic Syndrome. *Medical Clinics*

- of North America, **91**, 1063-1077. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.06.012>
- [7] Yu, C., Liu, L., Lu, Z., Chen, M., Yang, N., Li, Z., *et al.* (2026) A New Approach for Treating AD: Guifu Dihuang Pills Improves Brain Insulin Resistance by Promoting NrCAM to Activate the EGFR/PI3K/Akt Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **356**, Article ID: 120642. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120642>
- [8] Yao, J., Zhu, C., Sun, Y., Huang, Y., Li, Q., Liao, H., *et al.* (2025) Insulin Resistance: The Role in Comorbid Type 2 Diabetes Mellitus and Depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **175**, Article ID: 106218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106218>
- [9] Alberti, K.G.M.M. and Zimmet, P.Z. (1998) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, **15**, 539-553. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s)
- [10] 杨坤, 胡义秋, 崔景秋, 等. 糖尿病抑郁综合征的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(1): 90-94.
- [11] Renn, B.N., Feliciano, L. and Segal, D.L. (2011) The Bidirectional Relationship of Depression and Diabetes: A Systematic Review. *Clinical Psychology Review*, **31**, 1239-1246. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.08.001>
- [12] Bot, M., Pouwer, F., Zuidersma, M., van Melle, J.P. and de Jonge, P. (2012) Association of Coexisting Diabetes and Depression with Mortality after Myocardial Infarction. *Diabetes Care*, **35**, 503-509. <https://doi.org/10.2337/dc11-1749>
- [13] Eaton, W.W., Armenian, H., Gallo, J., Pratt, L. and Ford, D.E. (1996) Depression and Risk for Onset of Type II Diabetes: A Prospective Population-Based Study. *Diabetes Care*, **19**, 1097-1102. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.10.1097>
- [14] Simon, G.E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D.L., Crane, P.K., van Belle, G., *et al.* (2006) Association between Obesity and Psychiatric Disorders in the US Adult Population. *Archives of General Psychiatry*, **63**, 824-830. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824>
- [15] Mezuk, B., Eaton, W.W., Albrecht, S. and Golden, S.H. (2008) Depression and Type 2 Diabetes over the Lifespan. *Diabetes Care*, **31**, 2383-2390. <https://doi.org/10.2337/dc08-0985>
- [16] Rasgon, N.L. and McEwen, B.S. (2016) Insulin Resistance—A Missing Link No More. *Molecular Psychiatry*, **21**, 1648-1652. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.162>
- [17] Bomfim, T.R., Forny-Germano, L., Sathler, L.B., Brito-Moreira, J., Houzel, J., Decker, H., *et al.* (2012) An Anti-Diabetes Agent Protects the Mouse Brain from Defective Insulin Signaling Caused by Alzheimer's Disease-Associated A β Oligomers. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 1339-1353. <https://doi.org/10.1172/jci57256>
- [18] Talbot, K., Wang, H., Kazi, H., Han, L., Bakshi, K.P., Stucky, A., *et al.* (2012) Demonstrated Brain Insulin Resistance in Alzheimer's Disease Patients Is Associated with IGF-1 Resistance, IRS-1 Dysregulation, and Cognitive Decline. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 1316-1338. <https://doi.org/10.1172/jci59903>
- [19] Singh, M.K., Leslie, S.M., Packer, M.M., Zaiko, Y.V., Phillips, O.R., Weisman, E.F., *et al.* (2019) Brain and Behavioral Correlates of Insulin Resistance in Youth with Depression and Obesity. *Hormones and Behavior*, **108**, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.03.009>
- [20] Prpić-Križevac, I., Canecki-Varžić, S. and Bilić-Ćurčić, I. (2012) Hyperactivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Type 2 Diabetes and Relations with Insulin Resistance and Chronic Complications. *Wiener klinische Wochenschrift*, **124**, 403-411. <https://doi.org/10.1007/s00508-012-0191-4>
- [21] Nikkheslat, N., Zunszain, P.A., Horowitz, M.A., Barbosa, I.G., Parker, J.A., Myint, A., *et al.* (2015) Insufficient Glucocorticoid Signaling and Elevated Inflammation in Coronary Heart Disease Patients with Comorbid Depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, **48**, 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.002>
- [22] Xia, W., Wang, S., Spaeth, A.M., Rao, H., Wang, P., Yang, Y., *et al.* (2015) Insulin Resistance-Associated Interhemispheric Functional Connectivity Alterations in T2DM: A Resting-State fMRI Study. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 719076. <https://doi.org/10.1155/2015/719076>
- [23] Xia, W., Chen, Y., Luo, Y., Zhang, D., Chen, H., Ma, J., *et al.* (2019) Alterations in Effective Connectivity within the Papez Circuit Are Correlated with Insulin Resistance in T2DM Patients without Mild Cognitive Impairment. *Brain Imaging and Behavior*, **14**, 1238-1246. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00049-z>
- [24] Ohara, M., Watanabe, K., Suzuki, T., Sekimizu, K., Motoyama, M., Ishii, K., *et al.* (2013) Improving in the Fasting, but Not the Postprandial, Glucose Level Is Associated with Reduction of Plasma D-ROMs Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Nippon Medical School*, **80**, 200-210. <https://doi.org/10.1272/jnms.80.200>
- [25] Maciejczyk, M., Żebrowska, E., Zalewska, A. and Chabowski, A. (2018) Redox Balance, Antioxidant Defense, and Oxidative Damage in the Hypothalamus and Cerebral Cortex of Rats with High Fat Diet-induced Insulin Resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 6940515. <https://doi.org/10.1155/2018/6940515>
- [26] De Felice, F.G. and Ferreira, S.T. (2014) Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2 Diabetes to Alzheimer Disease. *Diabetes*, **63**, 2262-2272. <https://doi.org/10.2337/db13-1954>

-
- [27] Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M. and Luca, A. (2019) Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 4730539. <https://doi.org/10.1155/2019/4730539>
- [28] Correia, A.S., Cardoso, A. and Vale, N. (2023) Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants*, **12**, Article 470. <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>
- [29] Zhou, Y., Liang, F., Tian, H., Luo, D., Wang, Y. and Yang, S. (2023) Mechanisms of Gut Microbiota-Immune-Host Interaction on Glucose Regulation in Type 2 Diabetes. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1121695. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1121695>
- [30] Slyepchenko, A., Maes, M., Machado-Vieira, R., Anderson, G., Solmi, M., Sanz, Y., *et al.* (2016) Intestinal Dysbiosis, Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: Missing Links between Depression, Obesity and Type 2 Diabetes. *Current Pharmaceutical Design*, **22**, 6087-6106. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160922165706>
- [31] Chaves Filho, A.J.M., Lima, C.N.C., Vasconcelos, S.M.M., de Lucena, D.F., Maes, M. and Macedo, D. (2018) IDO Chronic Immune Activation and Tryptophan Metabolic Pathway: A Potential Pathophysiological Link between Depression and Obesity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **80**, 234-249. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.035>
- [32] Li, S., Yang, D., Zhou, X., Chen, L., Liu, L., Lin, R., *et al.* (2023) Neurological and Metabolic Related Pathophysiologies and Treatment of Comorbid Diabetes with Depression. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14497. <https://doi.org/10.1111/cns.14497>