정신신체의학 6(2) : 221-227(1998)

□심포지움□

내분비질환에 영향을 미치는 심리적 요인*

조 숙 행**

Psychological Factors Affecting Endocrine Disease*

Sook-Haeng Joe, M.D.**

ABSTRACT *Korean J Psychosomatic Medicine 6(2) : 221-227, 1998*

Although there has been a considerable research in psychoneuroendocrinology, particularly in relation to the biology of mood disorders, there has been a paucity of research regarding the effects of psychological factors on endocrine diseases. Of the existing literature, the most research is focused on diabetes mellitus, graves'disease. Especially diabetes appears to be the only endocrine disease that has been the focus of recent research studies. Most of the studies had retrospective designs or several methodological flaw.

There has been no consistent results demonstrating that psychological factors affect the onset of diabetes mellitus. Several studies have suggested that psychological factors affect the course of diabetes. A small number of studies showed some evidence that psychological stress was associated with changes in glucose regulation in a subset of diabetic patients. There was also evidence to suggest that some temperament and coping skill influence glycemic control in child, adolescent diabetics. Studies of behavioral or psychosocial intervention on diabetic control have been small and have produced mixed results. There was a few controlled study suggested that stressful life events might be a causal role in Cushing's disease and Graves'disease, but there is no presently sufficient evidence to suggest that psychological factors affect the onset and the course of Cushing's disease and Graves' disease.

In future, there is need for a well-designed biopsychosocial research with prospective designs, well defined patient population and control groups to study the relationship between psychological factors and endocrine diseases.

KEY WORDS : Psychological factors · Endocrine disease.

서 론

심리적 또는 행동적 요인들이 다양한 경로를 통해 내과적 질환에 부정적 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이들 요인들은 질환의 발병과 악화에 관여하며 치료 및 재활을 방해하고 이환율 및 사망률에 영향을 미친다. 심리적인 요인은 그 자체만으로도 내과적 질환의 위험요인으로 작용하게 되거나 다른 위험요인들의 영향을 증폭시키기도 한다. 즉 직접적으로 병태생리 반응을 일으킬 수도 있으며, 치료 비순응과 같은 환자의 행

*본 논문의 요지는 1998년 6월 20일 한국정신신체의학회 추계학술대회에서 구연 되었음.

**고려대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

동을 통해 간접적으로 작용하기도 한다. 정신장애 또한 내과적 질환의 임상경과에 부정적 영향을 줄 수 있다. 실제로 많은 내분비 질환에서 다양한 심리적 증상들이 나타나며, 정신과적 질환(기분장애, 불안장애, 인지장애, 정신병 등)이 동반되기도 한다. 이와 같이 내분비 질환에서 심리, 행동적 요소의 영향은 질병의 발생이나 치료에 매우 중요하므로, 이에 대한 생물정신사회적(biopsychosocial) 접근을 통한 연구가 절실히 요구되고 있다.

특히 우울증 등과 같은 기분장애에서, 내분비 기능장애와 변연계-시상하부의 호르몬 기능 조절 등에 관한 많은 정신신경내분비학(psychoneuroendocrinology)적 지식들이 축적되어 왔으며, 임상 내분비학에서도 스트레스의 역할에 대한 관심이 증가하여 많은 연구들이 있어왔다. 그러나 그 대부분이 급성적인 인위적 스트레스에 초점을 둔 연구였고, 생활사건을 포함한 만성적 스트레스의 역할에 대한 연구는 미비하다. 더욱이 당뇨병을 제외한 많은 내분비 질환들(쿠싱 증후군, 갑상선 질환, 애디슨 병, 고프로락틴증 등)의 발병 및 경과에 영향을 미치는 심리, 행동적 요인들에 대해 체계적 방법을 이용한 연구는 거의 없는 실정이다.

본 저자는 당뇨병, 그레이브스병, 쿠싱증후군에 초점을 두고, 이들 내분비 질환의 발병과 악화 및 지속에 영향을 미치는 심리, 행동적 요인들에 관하여 관련문헌의 검토를 통하여 논하고자 한다.

당뇨병(Diabetes Mellitus)

1930~1940년대 Meninger와 Dunbar등은 당뇨병이 정신적 불안에 의해 야기된다고 생각하였다. 그러나 이들 초기의 연구들은 적은 대상 수, 부적절한 대조군 또는 불충분한 실험적 방법 등의 문제를 가지고 있었으며, 그러므로 이들 연구와 같이 스트레스와 당뇨병 발병과의 인과 관계를 결론짓는 것은 곤란하다고 하겠다. 최근에 스트레스를 주는 생활 사건들이 당뇨병의 유발요인이 될 수 있다는 이론을 지지하는 여러 후향적 연구들이 제시되었다.

Robinson과 Fuller(1985)는 13명의 인슐린-의존형 당뇨병(insulin dependent diabetes mellitus : 이하 IDDM)환자를 대상으로 한 후향적 연구에서, 당뇨병 환자들은 대조군에 비해 당뇨병 진단 전에 스트레스를 주는 심각한 생활 사건들의 빈도가 높다는 결과를 보고하면서 스트레스를 주는 생활 사건들이 IDDM의 유발인자가 될 수 있다고 제시하였다. 반면에 Gendel과 Benjamin(1946)은 스트레스가 당뇨병을 일으킨다는 충분한 증거를 발견하지 못하였다. 이러한 후향적 연구들에서는 스트레스를 유발하는 사건들이 당뇨병 발생 전에 일어났었는지 또는 발생 후 일어났는지 구분하기가 어렵다는 문제점을 지닌다. Cobb과 Rose(1973)는 스트레스를 많이 받는 항공 관제사들을 대상군으로 한 전향적 연구에서 당뇨병의 발병 위험이 정상 대조군보다 높지 않았다고 보고하였다. 이렇듯 과거의 연구들은 아직 일관성있는 결과를 보여주지 못하고 있으며, 현재까지는 당뇨병의 발병과 직접적으로 관련된 심리적 요소에 대해서는 충분한 증거가 없다.

당뇨병의 경과에 대한 심리적 요소들의 영향에 대한 연구로 심리적 요소와 혈당대사 조절과의 관계에 대한 많은 연구들이 있어왔다. 초기 연구들은 심리적 요소들이 신경내분비 기관의 대사에 직접적인 영향을 미친다고 제시하였으나, 이들 연구들은 혈당대사 조절의 정확한 측정 문제, 대상 선택의 문제, 부적절한 실험적 조건, 인위적 스트레스 유발 요인의 표준화 실패 등의 여러 방법론적 문제들을 가지고 있었다.

이러한 방법론적 문제들을 극복하고자 시도된 연구로 Kemmer등(1986)은 정상혈당을 보이는 IDDM환자군, 고혈당을 보이는 IDDM환자군 그리고 정상대조군으로 나누어 시행한 대조연구에서 IDDM환자들에 있어 급성적인 인위적 스트레스(acute laboratory-induced stress)가 혈당대사에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 그러나 최근 IDDM환자들에서의 심리적 스트레스와 혈당변화에 관한 연구들에서 Halford등(1990)은 대상군중 일부에서는 일상적인 생활스트레스와 혈중 glycosylated hemoglobin치와는 의미있는 상관관계가 없었지만, 혈당치와 의미있는 상관관계를 보였다고 보고하였으며, Gonder-Frederick등(1990)은 암산과 같은 능동적 스트레스 요인(active stressor)과 혈당치가 상관관계가 있다고 보고하였다. 이 두 연구들은 비교적 대상 수는 적었지만, 적어도 일부의 IDDM 환자들에서 심리적 스트레스가 혈당조절의 변화와 상관관계가 있음을 보여준 것이었다. 그러나 이들 연구들에서는 급성 스트레스의 효과에 대한 결과들이기 때문에 만성적 스트레스와 혈당변화간의 관계에 대해서는

아직 의문의 여지가 있다.

한편 인슐린 비의존형 당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus : 이하 NIDDM) 환자들에 대한 국내 연구(전지홍과 고경봉 1994)에서는 스트레스 지각과 정신병리는 공복시 혈당치와는 유의한 상관관계는 없는 반면, 일 · 직장 및 학교생활에 관계된 스트레스 지각 점수가 혈중 glycated hemoglobin(Hb A 1_c)치와는 의미있는 음성 상관관계를 보였다는 결과를 보고하기도 하였다. 또한 Lloyd등(1991)은 성인 당뇨 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 추적기간 동안 항고혈압 약물치료를 받는 당뇨병 환자들이 치료를 받지 않는 당뇨병 환자들에 비해 지난 5년 동안에 오히려 보다 많은 심한 스트레스 사건들을 경험하였다는 보고를 하였다.

성격과 대처전략이 당뇨병의 경과에 미치는 영향에 대한 연구들도 시행되었다. Rovert와 Ehrlich(1988)는 51명의 소아 IDDM 환자들을 대상으로 한 대조군 연구에서 기질(temperament)과 당뇨병의 사이에는 유의한 상관관계는 없으나, 보다 활동적이고, 일상생활이 보다 규칙적이며, 외부자극에 덜 민감하고, 주의가 산만하고, 쉽게 부정적인 감정을 갖는 아이들에서 혈당대사 조절이 더 잘 되는 경향이 있다는 보고를 하였다. 또한 Stabler등(1987)은 A형 행동양상을 보이는 소아 IDDM환자들이 B형 행동양상을 보이는 환자들보다 스트레스에 반응하여 혈당이 더 상승되는 반응을 보였다고 보고하였다. 청소년 당뇨병 환자들을 대상으로 한 혈당대사 조절과 대처행동간의 관계연구에서 Delamater등(1987)은 혈당 조절이 잘 안되는 환자들은 혈당 조절이 잘 되는 환자보다 소원적 사고와 회피와 같은 원시적 방어를 많이 사용한다고 보고하였으며, Hanson등(1987)은 사회적 능력이 낮은 환자군에서 혈당대사 조절의 기능이 저하된다고 제시하였다. 국내에서는 고경봉(1990)이 정신과에 자문 의뢰된 당뇨병 환자들의 임상적 특징 연구에서 당뇨병 환자의 병전성격은 강박적 인격이 가장 많았다고 보고하였다.

당뇨병 환자들은 흔히 정신과적 증상과 정신 장애들을 경험하게 된다. 당뇨병 환자에서의 정신과적 장애의 빈도가 내과적 질환이 없는 정상 대조군에 비해 높지 않다는 보고(Wells등 1988)도 있으나, 반대로 당뇨병 환자에서 정신과적 장애의 빈도가 정상 대조군에 비해 높으며, 특히 우울장애가 의미 있게 높다는 보고(Weyerer등 1989)도 있다. 성인 당뇨병 환자의 주요 우울증의 유병율에 관한 문헌 검토 연구에서 Gavard등(1993)은 대조연구들에서는 8.5~27.3%, 비대조연구들에서는 11~19.9%로 다양한 빈도로 보고하고 있다. 한편 NIDDM과 IDDM의 우울증에 대한 비교 연구(Lustman 1988)에서는 NIDDM의 경우 우울 증상이 질환에 선행하고 IDDM에서는 우울 증상이 질환 발병 후에 나타난다고 보고되었다. 국내에서는 우이혁 등(1996)이 당뇨병으로 치료받아온 환자, 새로 당뇨병 진단을 받은 환자와 정상대조군을 나누어 시행한 연구에서 우울증이 당뇨병의 선행 요인일 수 있으며, 대인 민감성, 불안, 적대감, 공포, 불안 등이 심한 사람에게서 당뇨병이 많이 발생할 가능성이 있다고 제시하였다.

당뇨병에는 다양한 합병증이 동반되는 것으로 알려져 있다. 합병증을 수반한 당뇨병 환자군은 합병증이 없는 환자군에 비해 우울척도 점수가 높다는 보고들(Leedom 등 1991 ; Tune등 1990)이 있으며, 특히 Cohen등(1997)은 인슐린 의존형 당뇨병 환자에서 정신과적 질환의 과거력이 당뇨병성 망막병증의 위험요인이 될 수 있다고 제시하고 있다.

몇몇 연구들에서는 행동요법과 정신사회적 치료가 당뇨병 환자의 혈당대사조절에 미치는 영향에 대해 보고하였는데, Surwit와 Feinglos(1983), Lammers등(1984)은 이완요법이 NIDDM 환자에서 혈당대사 조절을 호전시킬 수 있다고 보고하였으며, Feinglos등(1987)은 IDDM 환자들에서 이완요법이 일관된 효과를 보이지 않았다고 하였다. 그밖에 개인 또는 가족 정신치료가 어떤 당뇨병 환자에서는 효과적이라는 몇몇 보고(Templeton 1967 ; Nathan 1985 ; Boehnett & Popkin 1986)등이 있으나, 아직 대조군 연구는 없는 실정이다.

쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)

초기(1948~1968) 정신신체 연구들은 많은 종류의 심리적 스트레스가 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis : 이하 HPA axis)의 활성화에 관여한다고 제시하였다. 심리적 요소들-감정 반응의 질, 심리적 방어의 양상과 효과 및 스트레스의 특성(급성 또는 만성) 등-이 HPA axis의 활성도를 증가 또는 감소의 변화를 일으킬 수 있다.

1913년 Cushing은 뇌하수체 질환의 병인에 있어 정신적 외상의 중요성을 강조한 이래 쿠싱 증후군과 생활사건간의 관계가 여러 임상적 관찰들에서 제시되어왔다. Gifford와 Gunderson(1970)은 10명의 환자 중 8명에서 가까운 관계에 있는 사람과의 이별이나 죽음과 같은 정서적 상실(emotional loss)이 있음을 보고하였다. 또한, Cohen(1980)은 쿠싱 증후군 환자들의 반수에서 조기사별, 이별 등의 기왕력과 자살 및 우울증의 가족력이 있고, 질환 발생 전에 심한 정서적 장애가 선행한다고 보고하였다. 그러나 이들 연구는 체계화되지 못한 자료수집의 방법, 대조군의 미비 등의 문제점을 갖고 있었다. 최근의 쿠싱 증후군의 발병에서의 생활사건의 역할에 대한 대조군 연구(Sonino등 1988, 1993)에서는 쿠싱 증후군, 특히 뇌하수체 의존형(pituitary-dependent form) 쿠싱 증후군 환자들이 정상군에 비해 스트레스를 주는 생활사건들, 특히 죽음, 이별 등과 같은 사건, 바람직하지 않은 사건, 조절할 수 없는 사건들이 의미있게 많았지만, 부신선종(adrenal adenoma), 부신암(adrenal carcinoma), 원발성 결절성 부신증식(primary nodular adrenal hyperplasia) 등에 의한 소위 뇌하수체 비의존형(pituitary-independent form) 쿠싱 증후군 환자들은 정상 대조군과 유의한 차이가 없다고 보고하고 있다. 이러한 결과 보고는 뇌하수체 의존형 쿠싱 증후군과 스트레스를 주는 생활 사건의 인과관계를 제시하고 있는 것이다.

쿠싱 증후군의 병인은 아직까지 논란이 되고 있다. 실제로 병인의 일차적 역할을 하는 부분은 뇌하수체이지만 cyproheptadine, bromocriptine과 같은 항세로토닌 제제, 도파민 효현 제제에 대한 효과적인 치료반응, 성공적인 microadenomectomy후의 재발, 높은 빈도의 우울증 등은 변연계-시상하부 체계가 쿠싱 병(Cushing's disease)의 병인에 관여함을 암시하고 있다. Johnson등(1992)은 생활사건은 변연계의 조절기전과 면역 기능, 뇌, 그리고 내분비 조절 사이의 복잡한 상호관계에 영향을 미친다고 제시하였다. 특히, 정서적 스트레스는 pro-opiomelanocortin분비를 조절하는 신경전달 물질과 corticosteroid와의 상호작용에 영향을 줄 수 있다(Murphy 1990).

일과성 쿠싱 증후군(transient Cushing's syndrome)의 발생은 corticosteroid와 여러 신경전달 물질과의 상호관계로 설명되기도 한다. 스트레스를 주는 생활사건들이 corticosteroid 분비의 급격한 증가를 유발하기도 하며, 쿠싱 병을 포함한 여러 원인에 의한 고코티졸증은 다양한 신경정신과적 증상의 발현과 관련된다(Hall등 1986). 많은 연구에서 쿠싱 증후군에서의 우울증상 발현 빈도가 높다고 보고하고 있으며, 특히 불안과 우울의 혼재 상태가 가장 흔한 양상임을 보고하고 있다(Loosen등 1992 ; Mazet등 1981). 그러나, Murphy와 Brown(1980)은 심각한 생활 사건이 신체적인 질환의 발생과는 직접적인 연관을 갖지 않으며 오히려 우울 장애에 의해 매개된다고 보고하였다. 이는 우울증이 스트레스와 뇌하수체 질환의 중간 매개체임을 암시하고 있다. 한편, 쿠싱 증후군과 우울증의 병태생리적 유사성을 근거로 Reus(1984)는 HPA-axis에 이상을 보이는 우울증 환자와 간헐성 또는 일과성 쿠싱증후군(transient Cushing's syndrome), 간뇌성 쿠싱증후군(diencephalic Cushing's syndrome)은 동일선상에 위치한 병리상태라는 정신신체적 체계를 제시하기도 하였다.

이와 같이 심리적 요인이 쿠싱증후군의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되지만, 정신적 불안정성(psychic instability)과 내분비 장애 중 어느 것이 선행 요인인지에 대해서는 아직 명확하게 결론을 내리기 어렵다.

그레이브스 병(Graves' disease)

스트레스가 그레이브스 병의 유발 요인으로 작용한다는 1825년 Parry의 첫 임상 보고이래 그레이브스 병과 스트레스의 관련성에 대하여 Graves, Basedow등을 비롯한 여러 연구자들의 보고가 뒤이어왔다. 19세기 말경에는 일반적으로 그레이브스 병이 지속되는 걱정과 갑작스런 충격에 의해 발생한다고 알려져 있었다. Rosch(1992)는 이후의 50년에 걸친 여러 연구 보고들을 종합하여 갑상선기능 항진증 환자의 90%이상에서 발병 전에 상당히 심한 정서적 스트레스를 경험한다고 결론을 내리고 있다. 그러나, 이들 대부분의 초기 연구들에서는 후향적 방법, 부정확한 대상선택, 및 대조군이 없는 등 여러 가지 방법론적 문제점들을 가지고 있었다.

또한 그레이브스 병의 발생과 경과는 아주 다양하기 때문에 심리적, 행동적 요소가 이 질환의 경과 변화의

원인인지에 대한 평가가 어렵다. 더욱이 그레이브스 병에서 흔히 동반되는 갑상선 기능항진 상태 그 자체가 심리적, 행동적, 신경정신의학적 증후와 증상들을 나타낸다는 점은 주목되어야 한다. 그레이브스 병에 있어 초기 단계는 서서히 진행될 수 있기 때문에, 임상적 진단을 받기 전이나 다른 내과적 증상이 발생하기 전에 나타나는 것으로 보이는 심한 불안 또는 스트레스에 대한 과민 반응 등과 같은 심리적, 행동적 요소들은 실제로 미처 발견되지 않은 갑상선 기능 변화의 결과일 수도 있다.

최근에 Winsa등(1991)은 219명의 그레이브스 병 환자들을 대상으로 한 대조군 연구에서, 환자군에서 진단받기 전 1년 동안에 부정적인 생활사건들이 대조군에 비해 유의하게 많고 생활사건 점수도 유의하게 높았음을 보고하였으며, Sonino등(1993)도 환자군에서 생활사건의 빈도와 부정적 영향이 대조군에 비해 유의하게 많았다고 보고하였다. 또한 Kung(1995)은 그레이브스 병 환자들에서의 주요생활사건, 일상 생활에서의 스트레스 및 대처능력에 대한 평가 연구에서 환자군이 대조군에 비해 부정적인 생활사건과, 부정적인 영향 및 일상생활에서 흔히 경험하는 사소한 사건들의 빈도와 이에 대한 스트레스 정도가 유의하게 높았고, 대처기술은 환자군과 대조군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 그러나 이러한 결과들을 확인하기 위해서는 더 많은 전향적 연구가 요구되고 있다. 아직까지는 그레이브스 병의 경과에 미치는 심리적 요소의 영향에 대해서는 충분한 증거가 없는 실정이다.

그레이브스 병의 원인은 아직도 확실히 알 수 없지만, 이 질환은 T-임파구장애를 수반한 자가면역질환이라는 상당한 증거들이 제시되고 있다(Degroot & Quintans 1989 ; Weetman & McGregor 1984). 또한 스트레스를 주는 생활사건들이 면역기능의 조절기전에 영향을 줄 수 있다. 정신적 외상이 그레이브스 병의 발생을 유발시키는 중요 역할을 할 수 있다고 보고들도 있다(Weetman & Borysiewicz 1990 ; Tomer & Davies 1993). 따라서 심리적 요소와 정서적 스트레스가 자가면역성 갑상선질환의 소인이 있는 사람에서 그레이브스 병을 발병시키는 유발요소로서 작용할 수 있다. 정신신경면역학(psychoneuroimmunology)에서의 새로운 발견과 생물정신사회학적 접근(biopsychosocial approach)을 이용한 전향적 연구가 그레이브스 병의 정서적 스트레스의 역할을 명확히 밝히는 데 필요할 것으로 생각된다.

결 론

내분비 질환에 미치는 심리적 요소의 영향에 대한 연구는 당뇨병에 관한 연구를 제외하고는 매우 미비한 실정이다. 더욱이 대부분의 연구들은 후향적 연구들이며, 여러 가지 방법론적 문제들을 가지고 있다. 당뇨병이 방법론적으로 체계화된 연구방법을 이용한 최근 연구들의 초점이 되어왔으나, 당뇨병의 발병에 대한 심리적 요소의 영향에 대해서는 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다. 소수의 연구들에서 심리적 요소가 당뇨병의 경과에 영향을 미친다는 것을 보여주고는 있지만, 이들 연구들의 대부분은 혈당조절에 대한 급성 스트레스 요인들에 대한 보고들이다. 아동과 청소년기 당뇨병에서 기질적 소인과 대처 기술이 혈당 조절에 영향을 끼친다는 몇몇 증거들이 제시되고 있으며, 소수의 당뇨병 환자에 대해서는 정신사회적 치료(정신치료, 이완훈련 등)가 효과적이라는 보고가 있으나 아직은 논란의 여지가 있다. 또한, 쿠싱 증후군과 그레이브스 병에서는 스트레스를 주는 생활사건이 질환의 발병에 관여한다는 대조군 연구들이 있지만, 질환의 발생과 경과에 미치는 심리적 요소에 대한 연구는 충분하지 못한 실정이다.

앞으로 전향적 방법으로, 엄격하게 선정된 환자들을 대상으로 한, 보다 정확한 측정방법을 이용한 대조군 연구가 필요하다고 하겠다. 또한 심리적 스트레스에 대한 내분비계의 생리적 반응을 평가하기 위한 실험 방법의 개발이 필요하며, 이는 내분비 질환과 심리적 요소와의 관계에 기초가 되는 정신생리적 기전을 밝히는데도 도움이 될 것이다.

중심 단어 : 심리적 요인 · 내분비질환.

REFERENCES

고경봉(1990) : 정신과에 자문의뢰된 당뇨병 환자들의 임상적 특징. 신경정신의학 29 : 1022-1028

우이혁 · 최신영 · 김정기(1996) : 당뇨병과 관련된 정신병리 - 정신증상, 특히 우울증상을 중심으로 -. 신경정신의학 35 : 624-633

전지홍 · 고경봉(1994) : 인슐린 의존형 당뇨병환자들에

서 스트레스 지각과 공복시 혈당치 및 Glycated Hemoglobin치 간의 관계. 신경정신의학 33 : 582-588

Berger M(1986) : Psychological stress and metabolic control in patients with type I diabetes mellitus. N Engl J Med 314 : 1076-1084

Boehnert CE, Popkin MK(1986) : Psychological issues in treatment of severely noncompliant diabetes. Psychosomatics 27 : 11-20

Cohen SL(1980) : Cushing's syndrome. A psychiatric study of 29 patients. Br J Psychiatry 136 : 120-124

Cohen ST, Welch G, Jacobson AM, De Groot M, Samson J(1997) : The association of lifetime psychiatric illness and increased retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. Psychosomatics 38 : 98-108

Degroot LJ, Quintans J(1989) : the causes of autoimmune thyroid disease. Endocrine Review 10 : 537-562

Delamater AM, Kurtz SM, Bubb J, White NH, Santiago JV(1987) : Stress and coping in relation to metabolic control of adolescents with type I diabetes. J Dev Behav Pediatr 8 : 136-140

Feinglos MN, Hastedt P, Surwit RS(1987) : Effects of relaxation therapy on patients with type I diabetes mellitus. Diabetes Care 10 : 72-75

Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE(1993) : Prevalence of depression in adults with diabetes : An epidemiological evaluation. Diabetes Care 16 : 1167-1178

Gendel BR, Benjamin JE(1946) : Psychogenic factors in the etiology of diabetes. N Engl J Med 234 : 489-492

Gifford S, Gunderson JG(1970) : Cushing's disease as a psychosomatic disorder Medicine. 49 : 397-409

Godd S, Rose RM(1973) : Hypertension, peptic ulcer and diabetes in airtraffic controllers. JAMA 224 : 489-492

Gonder-Frederick LA, Carter WR, Cox DJ, Clarke WL (1990) : Environmental stress and blood glucose change in IDDM. Health Psychol 9 : 503-515

Halford WK, Cuddily S, Mortimer RH(1990) : Psychological stress and blood glucose regulation in type I diabetic patients. Health Psychol 9 : 516-528

Hall RCW, Stickney S, Beresford TP(1986) : Endocrine disease and behavior. Integrative Psychiatry 4 : 122-135

Hanson CL, Henggeler SW, Burghen GA(1987) : Social competence and parental support as mediators of the link between stress and metabolic control in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. J Consult Clin Psychol 55 : 529-533

Johnson, EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW (1992) : Mechanisms of stress. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 16 : 115-130

Kemmer FW, Bisping R, Steingruber HJ, Barr H, Hardtmann F, Schlaghecke R, Kung Annie WC (1995) : Life events, daily stresses and coping in patients with graves' disease. Clin Endocrinol 42 : 303-308

Lammers CA, Naliboff BD, Straatemeyer AJ(1984) : The effects of progressive relaxation on stress and diabetic control. Behav Res Ther 22 : 641-650

Leedom L, Meehan WP, Procci W, Zeidler A(1991) : Symptoms of depression in patients with type Ⅱ diabetes mellitus. Psychosomatics32 : 280-286

Lloyd GE, Robinson N, Stevens LK, Fuller JH(1991) : The relationship between stress and the development of diabetic complications. Diabetic Med 8 : 146-150

Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE(1988) : Depression in adults with diabetes : Results of a 5-year follow-up study. Diabetes Care 11 : 605-612

Murphy BEP(1991) : Steroids and depression. J steroid Biochem Mol Biol 38 : 537-559

Murphy E, Brown GW(1980) : Life events, psychiatric disturbance and physical illness. Br J Psychiatry 136 : 326-338

Nathan SW(1985) : Psychological aspects of recurrent diabetic ketoacidosis in preadolescent boys. Am J Psychother 39 : 193-205

Reus VI(1984) : Diagnosis and treatment in endocrinology and psychiatry. In : Emotions in Health and Illness. Van Dyke C, Temoshok L, Zegan LS (ed), New York, Grune and Stratton pp23-34

Robison N, Fuller JH(1985) : Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus. J Psychosom Res 29 : 583-591

Rosch PJ(1992) : Stress and Graves' disease. Lancet 339 : 428

Rovert J, Ehrlich RM(1988) : Effect of temperament on metabolic control in children with diabetes

mellitus. Diabetes Care 11 : 77-82

Sonino N, Fava GA, Grandi S, Boscaro M(1993) : A role for life events in the pathogenesis of cushing's disease. Clin Endocrinol 38 : 261-264

Sonino N, Fava GA, Grandi S, Mantero F, Boscaro M (1988) : Stressful life events in the pathogenesis of cushing's syndrome. Clin Endocrinol 29 : 617-623

Sonino N, Girelli ME, Boscaro M, Fallo F, Busnardo B, Fava GA(1993) : Life events in the pathogenesis of Graves' disease : A controlled study. Acta Endocrinologica 128 : 293-296

Stabler B, Surwit RS, Lane JD, Morris MA, Litton J, Feinglos MN(1987) : Type A behavior pattern and blood glucose control in diabetic children. Psychosom Med 8 : 313-316

Surwit RS, Feinglos MN(1983) : The effects of relaxation on glucose tolerance in mon-insulin dependent diabetes. Diabetes Care 6 : 176-179

Templeton B(1967) : Psychotherapeutic intervention in insulin resistance a case report. Diabetes 16 : 536

Tomer Y, Davies TF(1993) : Infection, thyroid disease and autoimmunity. Endocrine Reviews 10 : 537-562

Tun PA, Nathan DM, Pulmuter LC(1990) : Cognitive and affective disorders in elderly diabetics. Clin Geriatr Med 6 : 731-746

Weetman AP, Borysiewicz LK(1990) : Viruses and autoimmunity. Autoimmunity 5 : 277-292

Weetman AP, McGregor AM(1984) : Autoimmune thyroid disease : Developments in our understanding. Endocrine Reviews 5 : 309-355

Wells KB, Golding JM, Burnam MA(1988) : Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. Am J Psychiatry 145 : 976-981

Weyerer S, Hewer W, Pfeifer-Kurda M, Dilling H(1989) : Psychiatric disorder and diabetes : Results form a community study. J Psychosom Res 33 : 633-640

Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, Gamstedt A, Dahberg PA, Adamson U, Jansson R, Karlsson A(1991) : Stressful life events and Graves'disease. Lancet 338 : 1475-1479