

THE INTERACTION BETWEEN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DEPRESSION AND THEIR JOINT IMPACT ON QUALITY OF LIFE

VEZA IZMEĐU TIP 2 DIJABETESA MELITUSA I DEPRESIJE I NJIHOV ZAJEDNIČKI UTICAJ NA KVALITET ŽIVOTA

Milena Lačković^{1,2}, Sandra Šipetić Grujičić^{1,3}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Kliničko-bolnički centar „Zemun“, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: mililacko@gmail.com

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) and depression are chronic non-communicable diseases that affect millions of people worldwide. The interaction of these two diseases is complex and has a huge clinical significance. The association between DM2 and depression was recognized decades ago; however, the cause of the high prevalence of this comorbidity is not fully understood. It is assumed that shared genetic and environmental risk factors play a role, such as certain gene polymorphisms related to the secretion and effects of cortisol, obesity and others. Pathophysiological mechanisms underlying depression, such as HPA axis dysregulation and inflammation, impair insulin resistance and contribute to the development of DM2, while on the other hand, chronic stress linked to DM2 may cause depression. This relationship, which is often described as bidirectional, leads to the formation of the so-called “vicious cycle” that results in poor health outcomes of both conditions. Patients with DM2 and comorbid depression have a higher incidence of long-term complications, primarily macrovascular, lower quality of life and a higher mortality rate. Therefore, the prevention, early detection and treatment of depression in DM2 is extremely important. The treatment of comorbidity of these diseases includes a multidisciplinary approach aimed at the simultaneous improvement of mental and physical health. Treatment involves pharmacotherapy, psychotherapy and psychosocial interventions, with the main goal of reducing the incidence of DM2 complications and improving the quality of life of affected individuals.

Keywords:

diabetes mellitus
type 2,
depression,
risk factors,
quality of life

Sažetak

Ključne reči:

tip 2 dijabetesa melitusa, depresija, faktori rizika, kvalitet života

Tip 2 dijabetesa melitusa (DM2) i depresija predstavljaju hronične nezarazne bolesti koje pogađaju milione ljudi širom sveta. Veza između ove dve bolesti je složena i od velikog je kliničkog značaja. Iako je pre više decenija uočena veza DM2 i depresije, razlozi za visoku učestalost javljanja komorbiditeta usled delovanja ove dve bolesti nisu do kraja poznati. Pretpostavlja se da ulogu igraju zajednički genetski i sredinski faktori rizika, kao što su polimorfizmi pojedinih gena odgovornih za sekreciju i efekte kortizola, gojaznost i drugi. Patofiziološki mehanizmi u osnovi depresije, poput disregulacije HPA osovine i inflamacije, pogoršavaju insulinsku rezistenciju i doprinose nastanku DM2 dok, s druge strane, hroničan stres povezan sa DM2 može usloviti pojavu depresije. Ovakav odnos, koji se najčešće opisuje kao bidirekcionalni, omogućava formiranje tzv. „začaranog kruga“ koji dovodi do loših zdravstvenih ishoda obe bolesti. Oboleli od DM2 sa depresijom imaju veću učestalost javljanja dugoročnih komplikacija, prvenstveno makrovaskularnih, niži kvalitet života i veću stopu smrtnosti. Iz tog razloga su prevencija, rano otkrivanje i lečenje depresije u toj populaciji od izuzetnog značaja. U terapiji komorbiditeta ove dve bolesti koristi se multidisciplinarni pristup, usmeren ka istovremenom poboljšanju mentalnog i somatskog zdravlja. Lečenje uključuje farmakoterapijske, psihoterapijske i psihosocijalne intervencije koje kao glavni cilj imaju smanjenje učestalosti javljanja komplikacija DM2 i doprinose boljem kvalitetu života obolelih.

Uvod

Tip 2 dijabetesa melitusa (DM2) i depresija pripadaju grupi najčešćih hroničnih nezaraznih bolesti od kojih boluju milioni ljudi širom sveta (1,2). Obe bolesti imaju značajan negativan uticaj na fizičko i mentalno zdravlje pojedinca, a kada se kod neke osobe jave istovremeno, najčešće dolazi do dodatnog pogoršanja zdravstvenog stanja te osobe, uključujući značajno skraćivanje dužine trajanja života (3). Cilj ovog preglednog rada je da sagleda posledice udruženog delovanja ove dve bolesti i uticaj na kvalitet života u cilju pružanja adekvatne zdravstvene nege, koja bi trebalo da se zasniva na multidisciplinarnom pristupu i ranoj intervenciji.

Učestalost javljanja tipa 2 dijabetesa melitusa, depresije i obe bolesti

Tip 2 dijabetesa melitusa je hronična metabolička bolest multifaktorske etiologije koja se odlikuje povišenim vrednostima glikemije usled različitog stepena insulinske rezistencije, poremećaja funkcije β -ćelija endokrinog pankreasa i deficita sinteze insulina. Prema podacima Internacionalne federacije za dijabetes (IDF), svaka deseta odrasla osoba na svetu boluje od DM2 (4). Prevalencija DM2 je u porastu i procenjuje se da će broj obolelih sa 537 miliona u 2021. godini porasti na 786 miliona u 2045. godini, što predstavlja porast od 46% (4). Najveći porast prevalencije prisutan je u zemljama u razvoju (Kina, Indija), u kojima dolazi do usvajanja stilova života tipičnih za razvijene zemlje Zapada i koji predstavljaju važne faktore rizika za nastanak DM2 (npr. nedovoljna fizička aktivnost, neadekvatna ishrana i sedentarni način života) (4,5). Bolest se javlja u svim uzrastima, ali najčešće kod odraslih, sa najvećom incidencijom u približno 55. godini života (1). Tip 2 dijabetes gotovo podjednako pogađa oba

pola, mada se kod muškaraca dijagnoza postavlja u nešto ranijem životnom dobu (6). Procenjeno je da je u Srbiji od DM2 u 2022. godini bolovalo približno 700 hiljada osoba ili 12,2% odraslog stanovništva, od čega čak 40% obolelih nije imalo postavljenu dijagnozu i nije znalo za svoju bolest (7). Kao i u većini razvijenih zemalja sveta, DM2 je peti vodeći uzrok smrtnosti u Srbiji (7).

Slično DM2, depresija ili depresivni poremećaj odlikuje se visokom prevalencijom u opštoj populaciji i smatra se jednim od vodećih zdravstvenih problema od javnog značaja (2,8). Depresija pripada poremećajima raspoloženja i karakteriše se prisustvom tipičnih simptoma koji uključuju depresivno raspoloženje, gubitak interesovanja i zadovoljstva, smanjenje energije i povećani zamor uz druge pridružene simptome, poput narušene koncentracije i pažnje, osećanja krivice, poremećenog spavanja, sniženog apetita itd (9). Poremećaj nastaje kao rezultat složenih interakcija bioloških, psiholoških i socijalnih faktora. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, depresija pogađa oko 280 miliona ljudi širom sveta, što je oko 5% ukupne populacije odraslih (10). Prevalencija varira u zavisnosti od pola i uzrasta, tako da se oko 1,5 do 2 puta češće javlja kod osoba ženskog pola (11) i najviše u grupi mladih odraslih, čineći jedan od glavnih uzroka onesposobljenosti kod adolescenata (12). Depresija je praćena visokim rizikom od samoubistva (13), a obično se javlja udruženo sa drugim psihijatrijskim i somatskim bolestima (14).

Istraživanja nedvosmisleno pokazuju da osobe sa DM2 češće boluju od depresije u poređenju sa onima bez dijabetesa. Međutim, tačna prevalencija depresije među osobama sa DM2 varira u različitim studijama (15-17). Može se reći da je prosečno učestalost depresije kod obolelih od DM2 za pripadnike oba pola približno dvostruko veća nego u opštoj populaciji (18), iako postoje podaci o određenim subpopulacijama obolelih od DM2 (npr. Afroamerikanci u SAD) kod kojih je depresija prisutna kod čak 25% obolelih (19).

Povezanost depresije i DM2 tipa 2 dijabetesa – dvosmerni odnos

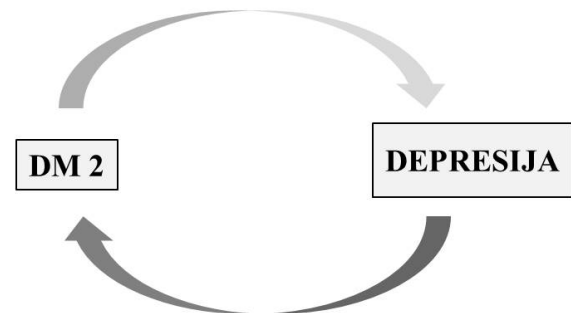
Proučavanje povezanosti depresije i DM2 dovelo je do zaključka da se radi o složenom i višestrukome fenomenu, koji se najčešće opisuje kroz dvosmerni ili bidirekcionu odnos između te dve bolesti. To podrazumeva da depresija utiče na razvoj DM2, ali i obratno, DM2 dovodi do pojave depresije, što za rezultat ima začarani krug loših zdravstvenih ishoda obe bolesti. Prethodne retrospektivne studije su ukazivale na to da je odnos između depresije i DM2 dvosmeran (20), ali treba imati u vidu da su neophodne prospektivne studije kako bi se sagledali prirodni tokovi ovih bolesti i njihova vremenska povezanost. Prema rezultatima metaanalize Mezuk i sar. (21), koja je obuhvatila prospektivne studije u kojima je ispitivana bidirekciona veza između depresije i DM2, pokazano je da postoji jaka veza između depresije i DM2, pri čemu depresija povećava rizik od DM2 za 60%, dok kod obolelih od DM2 rizik od razvoja depresije tek neznatno veći. Dakle, depresija na pojavu DM2 utiče gotovo podjednako kao neki drugi dobro poznati faktori rizika, kao što je pušenje (22). Za razliku od toga, efekat DM2 na razvoj depresije nije toliko izražen i, prema pomenutoj metaanalizi, rizik je oko 15% (21). Međutim, pri razmatranju ovog smera odnosa, tj. uticaja DM2 na razvoj depresije, treba imati u vidu da se najčešće radi o depresiji kod starijih osoba koju je u tom životnom dobu teže detektovati, dok, sa druge strane, taj odnos može biti maskiran i ostalim stanjima povezanim sa starošću, poput cerebrovaskularnih bolesti, demencije i slično (23).

Jedno od objašnjenja ovako visoke učestalosti depresije kod osoba sa DM2 može se naći u prisustvu zajedničkih faktora rizika za obe bolesti. Depresija i DM2 nastaju kao rezultat složenih interakcija različitih genetskih i sredinskih faktora. Što se tiče zajedničkih genetskih faktora, do sada je identifikovano više genskih lokusa koji igraju ulogu u nastanku oba oboljenja. Najčešće se radi o polimorfizmima pojedinačnih nukleotida (SNP) gena koji su uključeni u funkciju hipotalamus-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine, kao što su *MC2R* (24), *CRHR2* (25) i *NR3C1* (26). Ovi geni kodiraju pojedinačne subjediniče receptora za melanokortin, kortikotropin oslobađajući hormon i glukokortikoide, koji predstavljaju važne komponente neuroendokrine osovine čija je funkcija da reguliše sekreciju kortizola, odgovor organizma na stres i glikemiju, a samim tim utiču i na pojavu insulinske rezistencije.

Pored genetskih faktora, jedan od najvažnijih zajedničkih faktora rizika za oba stanja predstavlja gojaznost. Gojaznost je dobro proučeni faktor rizika za depresiju, tako da se simptomi depresivnog poremećaja češće javljaju kod osobe sa većim indeksom telesne mase (27,28), uključujući decu i adolescentne kod kojih se ispoljavaju teži oblici bolesti u poređenju sa njihovim vršnjacima koji nisu gojazni (29). Kod obolelih od DM2 gojaznost takođe ima važnu ulogu. Mehanizmi kojima gojaznost dovodi do razvoja DM2 uključuju prekomernu akumulaciju masnog

tkiva sa povećanom produkcijom različitih aktivnih metabolita, hormona i proinflamatornih citokina koji pokreću hronični inflamatorni odgovor niskog stepena, što vodi u insulinsku rezistenciju praćenu disfunkcijom beta ćelija (slika 1)(30,31).

- **Hronični stres**
- **Psihosocijalni faktori** (stigmatizacija)
- **Komplikacije bolesti** (gojaznost, seksualna disfunkcija)



- **Biološki faktori** (HPA osovina, inflamacija)
- **Stilovi života** (neadekvatna ishrana i fizička aktivnost)
- **Neželjena dejstva lekova** (povećanje telesne mase)

Slika 1. Faktori koji utiču na bidirekcionu odnos između tipa 2 dijabetesa melitusa

Kada se govori o patofiziološkim osnovama DM2 i depresije, treba istaći da postoji više poznatih bioloških i psihosocijalnih mehanizama koji imaju potencijalnu ulogu u međusobnom odnosu te dve bolesti. Na slici 1 prikazani su najvažniji faktori koji utiču na razvoj DM2 kod obolelih od depresije, i obrnuto. Kao što je već ranije navedeno, uticaj depresije na nastanak DM2 je veliki i može se pripisati različitim biološkim faktorima, faktorima povezanim sa životnim stilovima i neželjenom dejstvu lekova. Među biološkim faktorima najznačajniju ulogu igra HPA osovina uz disregulaciju sekrecije kortizola, povećanu aktivaciju simpatičkog autonomnog nervnog sistema i inflamatorni odgovor (32-34). Hipotalamus-hipofizno-adrenalna osovina je precizno regulisan sistem koji predstavlja jedan od glavnih mehanizama kojim organizam reaguje na akutni i hronični stres i čija je povećana aktivacija obično prisutna u depresiji (35). Depresija je povezana sa promenama u cirkadijalnom ritmu lučenja kortizola, uključujući smanjenje jutarnje sekrecije kortizola i izostanak pulsatilne sekrecije ovog hormona tokom dana, tj. može se reći da dolazi do tzv. „zaravnjenja“ krive sekrecije kortizola. Taj fenomen je prisutan i kod obolelih od DM2 i povezan je sa nastankom insulinske rezistencije i hiperglikemije (36). Drugi važan faktor koji doprinosi nastanku insulinske rezistencije kod obolelih od depresije je povećana aktivnost simpatičkog autonomnog nervnog sistema (37), uz povećanu produkciju monoamina koji imaju i dodatne potencijalno štetne metaboličke efekte (npr. efekat na zastupljenost lipoproteina u krvnoj plazmi). Ta hiperaktivnost autonomnog nervnog sistema takođe nastaje kao odgovor na hronični psihološki stres (37). Konačno, brojni rezultati ukazuju na značaj inflamacije u patogenezi i patofiziologiji

depresije (38), u kojoj su prisutni viši nivoi proinflammatoryh citokina i drugih markera inflamacije (39,40), što dodatno utiče na nastanak ili pogoršanje insulinske rezistencije i DM2.

Osim bioloških faktora, češća pojava DM2 kod obolelih od depresije može se objasniti brojnim psihosocijalnim mehanizmima. Naime, depresija je praćena nezdavim stilovima života, kao što su smanjena fizička aktivnost, loša ishrana, pušenje i veće konzumiranje alkohola (41), koji su prepoznati kao jasni faktori rizika za DM2. Dodatno, ranije spomenuta gojaznost, sa kojom se depresija nalazi u dvosmernom odnosu (42), značajno povećava rizik od nastanka DM2. Povećanje telesne mase kod osoba koje boluju od depresije često se javlja i kao neželjeno dejstvo lekova (43). Osim toga, treba uzeti u obzir da određeni lekovi prvog izbora u terapiji depresije imaju nepovoljan uticaj na regulaciju glikemije (36).

Kada se razmatra suprotan smer bidirekcionog odnosa ove dve bolesti, tj. mehanizmi kojima DM2 povećava rizik od depresije, od najvećeg značaja su hronični stres i psihosocijalni uticaj hronične bolesti kao što je DM2 na mentalno zdravlje, ali i direktni efekti komplikacija ove bolesti, koji često značajno narušavaju funkcionalnost pojedinca (44). Kako je DM2 bolest sa doživotnom terapijom, potrebe svakodnevne samonege, ograničenja u ishrani, primena terapije i slično predstavljaju značajne stresore u životu tih osoba. Taj hronični stres doprinosi osećaju bespomoćnosti i beznadežnosti, koji se kod određenih vulnerabilnih pojedinaca može razviti u klinički oblik depresije. Tome doprinose i različiti psihosocijalni uticaji, kao i moguća stigma koju osobe sa DM2 često doživljavaju u svom okruženju (45). Pored toga, komplikacije koje se javljaju u DM2, poput neuropatija, retinopatija i kardiovaskularnih problema, direktno utiču na mentalno zdravlje i povećavaju rizik od depresije.

Uticaj depresije i tipa 2 dijabetesa melitusa na kvalitet života

Prisustvo DM2 i depresije češće je povezano sa lošijim ishodom obe bolesti nego kada su ove bolesti pojedinačno prisutne (46). Depresija pogoršava regulaciju glikemije kod DM2, povećava rizik od razvoja hroničnih komplikacija i neželjenih ishoda bolesti (46) i sveukupno ostvaruje negativan uticaj na kvalitet života obolelih (47). Ovi negativni aspekti su posebno očigledni u populaciji starih osoba (48). Depresija je takođe povezana za češćim potrebama za pružanjem zdravstvenih usluga pacijentima sa DM2, samim tim i povećanjem troškova zdravstvene zaštite (48).

Studije ukazuju da se kod osoba DM2 koje imaju depresiju češće javljaju duže trajanje bolesti i veća stopa obolevanja od kardiovaskularnih bolesti, poput ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti, kao i češće mikrovaskularne komplikacije i veća ukupna stopa smrtnosti (49). Rezultati nedavne metaanalize Nuvena (*Nouwen*) i sar. ukazuju da depresija povećava rizik od

makrovaskularnih komplikacija kod osoba sa DM2 za 35%, dok je rizik od mikrovaskularnih komplikacija nešto niži (50). Treba imati u vidu da postoje i studije koje nisu uočile povezanost depresije sa mikrovaskularnim komplikacijama usled DM2 (51). Slično, podaci govore u prilog tome da gojaznost i smanjena fizička aktivnost kod osoba sa DM2 pokazuju jaču vezu sa lošim ishodima bolesti kao što su infarkt miokarda ili moždani udar, nego sa slepilom ili terminalnom bubrežnom insuficijencijom (46).

Hronične komplikacije češće su prisutne kod osoba sa DM2 koje imaju depresiju, što se može objasniti na više načina. Naime, pokazano je da se kod osoba sa DM2 i depresijom ostvaruje lošija kontrola dijabetesa, što znači da se ne postiže optimalna regulacija glikemije, a nivoi HbA1c su značajno viši u slučaju komorbiditeta (52). Takođe, komorbiditet prati i neadekvatna regulacija krvnog pritiska i nivoa laktat-dehidrogenaze (LDL holesterol) u krvi (53). Lošija regulacija glikemije i prisustvo drugih metaboličkih poremećaja posledica su bioloških procesa koji su u osnovi same depresije i hroničnog psihološkog stresa, ali i negativnih faktora poput neadekvatne samonege i samokontrole, u smislu izostanka pridržavanja adekvatnoj ishrani i fizičke aktivnosti, redovnog kontrolisanja glikemije i uzimanja terapije, tj. svih onih poželjnih aspekata ponašanja koja depresija značajno narušava. Sve su to važni činioci koje treba imati u vidu pri osmišljavanju terapijske strategije za tu subpopulaciju pacijenata.

Principi lečenja tipa 2 dijabetesa melitusa i depresije

Savremeni modeli lečenja DM2 i depresije zasnivaju se na multidisciplinarnom i personalizovanom pristupu kroz rano prepoznavanje bolesti, terapiju zasnovanu na dokazima i redovnu kontrolu sa ciljem, na prvom mestu, prevencije životno ugrožavajućih komplikacija i poboljšanja kvaliteta života.

U terapiji depresije kod obolelih od DM2, kao i u lečenju samog dijabetesa, važno je na početku lečenja ustanoviti trenutno stanje i postaviti jasne ciljeve i, u skladu sa tim, pratiti napredak svakog pacijenta. Kao modaliteti terapije depresije mogu se koristiti farmakoterapijski i psihoterapijski tretman ili, najčešće, kombinacija oba. U izuzetnim slučajevima, jedna od mogućnosti je i elektrokonvulzivna terapija (54). Farmakološka terapija depresije uključuje primenu jednog ili, češće, više lekova iz grupe antidepresivnih lekova, uglavnom tokom dužeg vremenskog perioda (44). Rezultati metaanaliza pokazuju da antidepresivi koji pripadaju prvoj liniji izbora u terapiji (tj. selektivni inhibitori preuzimanja serotonina) imaju umešno veću efikasnost u poređenju sa placebom, naročito u lakšim oblicima depresije kraćeg trajanja (55). Smanjenje simptoma depresivnog raspoloženja, međutim, nije nužno praćeno i boljom glikoregulacijom. Studije pokazuju da pojedini antidepresivi nemaju efekat na glikoregulaciju. Ipak, određeni lekovi (npr. fluoksetin) ostvaruju povoljni uticaj, mada ima i onih poput nortriptilna, koji mogu

dotadno pogoršati kontrolu glikemije (56).

Kognitivno-bihevioralna terapija zauzima jedno od ključnih mesta među psihoterapijskim modalitetima u tretmanu depresije kod pacijenata bez somatskih bolesti, ali je slično i kod osoba sa različitim somatskim komorbiditetima, poput DM2. Terapija se zasniva na kombinaciji kognitivnih i bihevioralnih tehnika i može uključivati i rad sa pacijentima na daljinu, tj. onlajn (57). Rezultati istraživanja ukazuju da kognitivno-bihevioralna terapija kod DM2 smanjuje depresivnu simptomatologiju, ali takođe poboljšava i komplijansu i glikoregulaciju (58). Određene studije su, ipak, pokazale da pozitivni efekti ove terapije na glikoregulaciju nisu prisutni (59) ili se javljaju samo ukoliko se ona primenjuje u dužem vremenskom periodu (60).

Zaključak

Istovremeno prisustvo DM2 i depresije predstavlja složen fenomen od velikog kliničkog značaja. Iako je veza ove dve bolesti nedvosmisleno uočena pre više decenija, precizno objašnjenje njihovog dvosmernog odnosa nije u potpunosti jasno. Zbog uticaja na tok i ishod DM2, depresiju je kod ovih pacijenata neophodno sprečiti različitim preventivnim merama, poput jačanja socijalne podrške obolelima ili rano prepoznati i započeti sa lečenjem. U terapiji je važno držati se multidisciplinarnog pristupa, sa angažovanjem širokog spektra zdravstvenih radnika, uključujući lekare primarnog nivoa zdravstvene zaštite, psihologe, socijalne radnike i druge, koji će svojim stručnim radom i individualnim pristupom svakom pacijentu omogućiti poboljšanje zdravstvenog stanja i postizanje opšte dobrobiti obolelih osoba.

Literatura

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10(1):107-11.
2. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020; 126:134-40.
3. van Dooren FE, Nefs G, Schram MT, Verhey FR, Denollet J, Pouwer F. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(3):e57058.
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 183:109119.
5. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(1):56-64.
6. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023; 66(6):986-1002.
7. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2021.
8. Moreno-Agostino D, Wu YT, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021; 281:235-43.
9. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije - Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
10. World Health Organization. Depressive disorder (depression). Pristupljeno 28.10.2023. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
11. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004; 49(2):124-38.
12. World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2023.
13. Orsolini L, Latini R, Pompili M, Serafini G, Volpe U, Vellante F, et al. Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. *Psychiatry Investig*. 2020; 17(3):207-21.
14. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1):142.
15. Stanković Z, Jasović-Gasić M. Comorbidity of depression and type 2 diabetes - risk factors and clinical significance. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67(6):493-500.
16. Alonso-Morán E, Satyrganova A, Orueta JF, Nuño-Solinis R. Prevalence of depression in adults with type 2 diabetes in the Basque Country: relationship with glycaemic control and health care costs. *BMC Public Health*. 2014; 14:769.
17. Maia AC, Braga Ade A, Brouwers A, Nardi AE, Oliveira e Silva AC. Prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes types 1 and 2. *Compr Psychiatry*. 2012; 53(8):1169-73.
18. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001; 24(6):1069-78.
19. Ajuwon AM, Love R. Type 2 diabetes and depression in the African American population. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2020; 32(2):120-7.
20. Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(6):1339-45.
21. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31(12):2383-90.
22. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res*. 2017; 184:101-7.
23. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019; 9(1):188.
24. Amin M, Ott J, Wu R, Postolache TT, Gragnoli C. Implication of melanocortin receptor genes in the familial comorbidity of type 2 diabetes and depression. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(15):8350.
25. Amin M, Ott J, Gordon D, Wu R, Postolache TT, Vergare M, et al. Comorbidity of novel CRHR2 gene variants in type 2 diabetes and depression. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(17):9819.
26. Amin M, Syed S, Wu R, Postolache TT, Gragnoli C. Familial linkage and association of the NR3C1 gene with type 2 diabetes and depression comorbidity. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(19):11951.
27. Patsalos O, Keeler J, Schmidt U, Penninx BWJH, Young AH, Himmerich H. Diet, Obesity, and Depression: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021; 11(3):176.
28. Melin EO, Wanby P, Neumark T, Holmberg S, Neumark AN, Johansson K, 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. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22(1):273.
29. Quek YH, Tam WWS, Zhang MWB, Ho RCM. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2017; 18(7):742-54.
30. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006; 444(7121):840-6.
31. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1161521.
32. Golden SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link

- between stress, depression and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2007; 3(4):252-9.
33. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zăhău DM, Zăgrean AM, et al. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life.* 2016; 9(2):120-5.
34. Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19(1):10-27.
35. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017; 1391(1):20-34.
36. Zanolini JM, Moraes Hd, Dias IC, Schreiber AK, Souza CP, Cunha JM. Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diabetes Rev.* 2016; 12(3):165-78.
37. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(7):374-81.
38. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36(1):658-76.
39. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 64:277-84.
40. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression. *Clin Interv Aging.* 2021; 16:97-105.
41. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008; 30(2):127-37.
42. McLachlan C, Shelton R, Li L. Obesity, inflammation, and depression in adolescents. *Front Psychiatry.* 2023; 14:1221709.
43. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry.* 2016; 6(3):e759.
44. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs.* 2015; 75(6):577-87.
45. Kato A, Yamauchi T, Kadowaki T. A closer inspection of diabetes-related stigma: why more research is needed. *Diabetol Int.* 2019; 11(2):73-5.
46. Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2010; 33(2):264-9.
47. Zurita-Cruz JN, Manuel-Apolinar L, Arellano-Flores ML, Gutierrez-Gonzalez A, Najera-Ahumada AG, Cisneros-González N. Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2018; 16(1):94.
48. Fiore V, Marci M, Poggi A, Giagulli VA, Licchelli B, Iacoviello M, et al. The association between diabetes and depression: a very disabling condition. *Endocrine.* 2015; 48(1):14-24.
49. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. A prospective study of depression and mortality in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2005; 48(12):2532-9.
50. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, et al. European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019; 36(12):1562-72.
51. Wu CS, Hsu LY, Wang SH. Association of depression and diabetes complications and mortality: a population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020; 29:e96.
52. Schmitt A, Bendig E, Baumeister H, Hermanns N, Kulzer B. Associations of depression and diabetes distress with self-management behavior and glycemic control. *Health Psychol.* 2021; 40(2):113-24.
53. Katon W, Russo J, Lin EH, Heckbert SR, Karter AJ, Williams LH, 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.
54. Subramanian S, Lopez R, Zorumski CF, Cristancho P. Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *J Neurol Sci.* 2022; 434:120095.
55. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12:CD008381.
56. Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry.* 2001; 13(1):31-41.
57. López-López JA, Davies SR, Caldwell DM, Churchill R, Peters TJ, Tallon D, et al. The process and delivery of CBT for depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med.* 2019; 49(12):1937-47.
58. Safren SA, Gonzalez JS, Wexler DJ, Psaros C, Delahanty LM, Blashill AJ, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37(3):625-33.
59. Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, Hiemke C, Hiller W, et al. Cognitive behavioral therapy versus sertraline in patients with depression and poorly controlled diabetes: The Diabetes and Depression (DAD) study: a randomized controlled multicenter trial. *Diabetes Care.* 2015; 38(5):767-75.
60. Dong N, Wang X, Yang L. The short- and long-term effects of cognitive behavioral therapy on the glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Biopsychosoc Med.* 2023; 17(1):18.