

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jana Radojković**

**PROCENA EFEKTIVNOSTI PSIHIJATRIJSKOG LEČENJA NA  
GLIKOREGUACIJU I KOMPLIKACIJE KOD OBOLELIH OD  
ŠEĆERNE BOLESTI**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2016.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Jana Radojkovic**

**ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF PSYCHIATRIC  
TREATMENT ONTO GLYCOREGULATION AND DIABETIC  
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2016**

# ABSTRAKT

## PROCENA EFEKTIVNOSTI PSIHIJATRIJSKOG LEČENJA NA GLIKOREGUACIJU I KOMPLIKACIJE KOD OBOLELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

**Uvod:** Još uvek nije sigurno da li se posledice depresije kod dijabetičara mogu ublažiti lečenjem depresije. Primarni cilj bio je da se utvrdi da li dodatak antidepresiva postojećoj insulinskoj terapiji u pacijenata obolelih od šećerne bolesti i depresije može poboljšati glikoregulaciju. Sekundarni cilj bio je da se utvrdi da li lečenje antidepresivima dovodi do pogoršanja lipidnog i inflamatornog statusa kod ovih pacijenata, koji predstavljaju faktore rizika za nastanak komplikacija šećerne bolesti.

**Materijal/Metode:** Ukupno 192 pacijenta sa loše regulisanim dijabetesom tip 2 (HbA1c viši od 8%) u odsustvu bilo kojeg drugog zdravstvenog stanja, bilo je uključeno u 6-mesečno ispitivanje, stabilizacionu fazu koja je podrazumevala optimizaciju antidijabetične terapije. Depresivni status je skrivan na kraju ove faze uz pomoć BDI-II (Bekove skale depresije). Pacijenti koji su imali skor preko 14 i od strane psihijatra potvrđenu depresiju (58 pacijenata) uključeno je u 6-mesečnu interventnu fazu studije sa SSRI klasom antidepresiva.

**Rezultati:** 50 pacijenata je završilo studijsko praćenje. Tokom stabilizacione faze, hbA1c je opao od vrednosti  $10.0 \pm 1.8\%$  do  $8.5 \pm 1.2\%$  ( $p < 0.001$ ), a tokom interventne faze opao je od vrednosti  $8.5 \pm 1.2\%$  do  $7.7 \pm 0.7\%$  ( $p < 0.001$ ). Skor na Bekovoj skali depresije se značajno popravio od  $30.4 \pm 13.2$  to  $23.5 \pm 11.0$  ( $p = 0.02$ ) tokom interventne faze. Zapažena je pozitivna linearna korelacija između poboljšanja u skoru depresije i poboljšanja glikoregulacije ( $R^2 = 0.139$ ,  $p = 0.008$ ). Lipidni i inflamatorni status nisu se promenili značajno kod ovih pacijenata tokom interventne faze ispitivanja.

**Zaključak:** Pacijenti sa loše kontrolisanim dijabetesom i prisutnom komorbidnom depresijom mogu imati značajne koristi od skrininga i lečenja depresije SSRI antidepresivima, u smislu poboljšanja glikoregulacije. Ova terapija nije dala neželjene efekte na lipidni niti inflamatorni status ovih pacijenata.

**Ključne reči:** Diabetes Mellitus, Tip 2; Depresija; Antidepresivi; Inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SSRI); Faktori rizika, Inflamacija

# ABSTRACT

## IMPROVEMENT OF GLYCEMIC CONTROL IN INSULIN-DEPENDENT DIABETICS WITH DEPRESSION BY CONCOMITANT TREATMENT WITH ANTIDEPRESSANTS

**Background:** It is still disputable whether negative effects of comorbid depression in diabetics can be diminished by successful treatment of depression. The primary aim of this study was to assess whether addition of antidepressants to existing insulin treatment would further improve glycemic control in these patients. A secondary objective was to assess whether such treatment impairs their lipid and inflammatory status.

**Material/Methods:** Total of 192 patients with poorly controlled diabetes (defined as HbA1c  $\geq 8\%$ ) in the absence of any uncontrolled medical condition entered the 6-month run-in phase with optimization of diabetic therapy. Depression status was screened at the end of this phase by BDI-II depression testing. Patients with BDI-II  $\geq 14$  and psychiatric confirmation of depression (58 patients) entered the 6-month interventional phase with SSRI class antidepressants.

**Results:** Fifty patients completed the study. During the run-in phase, HbA1c dropped from  $10.0\% \pm 1.8\%$  to  $8.5\% \pm 1.2\%$  ( $p < 0.001$ ), and during the interventional phase it dropped from  $8.5\% \pm 1.2\%$  to  $7.7\% \pm 0.7\%$  ( $p < 0.001$ ). BDI-II scores improved significantly from  $30.4 \pm 13.2$  to  $23.5 \pm 11.0$  ( $p = 0.02$ ) during the interventional phase. A positive linear correlation between improvement in depression scale and improvement in glycemic control was observed ( $R^2 = 0.139$ ,  $p = 0.008$ ). Lipid profile and inflammatory status did not change significantly during the interventional phase.

**Conclusions:** Patients with poorly controlled diabetes and comorbid depression might benefit from screening and treatment of depression with SSRI antidepressants by achieving an incremental effect on glycoregulation. This therapy did not have any adverse effects on lipid profile or inflammatory status.

**MeSH Keywords:** Diabetes Mellitus, Type 2; Depression; Antidepressants; Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors; Risk Factors; Inflammation

## ZAHVALNICA

*Posvćeno mojoj Hani,  
zajedno sa svakim udahom.*

---

# SADRŽAJ

|   |                    |
|---|--------------------|
| <b>ABSTRAKT</b> .....   | III                |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | IV                 |
| <b>1.0 UVOD</b> .....   | 1                  |
| Depresija i šećerna bolest .....                                  | 1                  |
| Predijabetes .....  | 13                 |
| Neurobiologija .....  | 15                 |
| Efekat antidepresiva na citokine .....                            | 27                 |
| Kognicija .....   | 33                 |
| Cirkadijalni ritam, dijabetes i depresija .....                   | 35                 |
| <b>2.0 CILJEVI ISTRAIVANJA</b> .....                              | 42                 |
| <b>3.0 METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....                              | 42                 |
| Prikupljanje podataka .....                                       | 45                 |
| Statistička analiza .....   | 46                 |
| <b>4.0 REZULTATI</b> .....  | 46                 |
| Demografske i kliničke karakteristike .....                       | 46                 |
| <b>5.0 DISKUSIJA</b> .....  | 53                 |
| Povezanost poboljšanja depresivnosti i metaboličke kontrole ..... | 57                 |
| Metabolički efekat antidepresivaSadržaj .....                     | 57                 |
| Lipidni efekat antidepresiva .....                                | 58                 |
| Gojaznost .....   | 58                 |
| Efekat na inflamaciju .....                                       | 58                 |
| Potencijalni dugotrajni efekat lečenja komorbidne depresije ..... | 59                 |
| Ograničenja i prednosti studije .....                             | 60                 |
| <b>6.0 ZAKLJUČCI</b> .....  | 60                 |
| <b>LITARATURA</b> .....   | 61                 |
| <b>PRILOZI</b> .....  | <i>Prilog 1-13</i> |

---

## 1.0 UVOD

### Depresija i šećerna bolest

Kako Svetska zdravstvena organizacija upozorava, prevalenca šećerne bolesti u svim starosnim grupama, širom sveta, procenjena je na 2,8% opšte populacije, kako je bilo 2000. godine a 4,4% ljudi kako se procenjuje, oboleće 2030. godine. Smatra se da će ukupan broj ljudi obolelih od šećerne bolesti porasti sa 171 milion, kako je zabeleženo 2000. godine na 366 miliona, 2030. godine. Prevalenca dijabetičara veća je medju muškaricma nego ženama, ali obolelih ima više medju ženama nego muškarcima. Najveća demografska promena u prevalenci ove bolesti bila bi porast broja obolelih medju ljudima koji su stariji od 65 godina.

Više od 450 miliona ljudi širom sveta boluje od neke forme mentalnog poremećaja, ili oštećenja mozga, uključujući onaj kao što je poremećaj ponašanja ili bolest zavisnosti. Na okruglim stolovima, najčešća rečenica izgovorena ili parafrazirana od strane mnogih poznavalaca ovog problema bila bi da bez zdravlja ne postoji napredak a da fizičkog zdravlja nema, ukoliko ne postoji ono mentalno.

Kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti, koji boluju i od depresije, veoma često postoji loša glikoregulacija. Hronične komplikacije koje su, ako ne izraženije, ono barem teže podnošljive kod depresivnih dijabetičara, jedan su od parametara koji se prate tokom lečenja šećerne bolesti. Vredno je spomenuti i češće hospitalizacije ovih bolesnika, što nas navodi da i sa ekonomske tačke gledišta ozbiljnije obratimo na pažnju na ova dva entiteta, dijabetes melitus i depresiju.

U samo jednoj od mnogih publikovanih studija o depresiji kao komorbiditetu u zemljama u razvoju, kao sto je Bangladesh, Asghar i autori opisuju da čak jedna trećina ukupnog broja obolelih od dijabetesa (29% muskaraca i 30% zena) ima klinički značajnu depresiju, u poredjenju sa samo 6% muskaraca i 15% zena koje nemaju šećernu bolest [1].

---

U populaciji žena, mladih ljudi i onih starijih (posebno onih koji imaju pridružene komorbiditete), ljudi koji žive sami, koji nemaju podršku u porodici i medju prijateljima, i onih koji pripadaju nižem socio-ekonomskom statusu, beleži se povišena incidenca obolelih od dijabetesa, prevashodno tipa 2.

Da li je depresija bolest koja se nadovezuje na šećernu bolest, verovatno zavisi različitih faktora. Jedan od osnovnih jeste modalitet terapije dijabetesa, odn. potreba za insulinskom terapijom ili zadovoljavajuća glikoaregulacija oralnim hipoglikemicima. Smatra se da je i incidenca hipoglikemija veoma značajan faktor. Zašto su ove dve bolesti toliko blisko povezane, najverovatnije se objašnjava uticajem neurohumoralnih faktora koje su povezane i sa raspoloženjem i sa glikemijom. Time možemo objasniti i zbog čega antidepressivna terapija može pozitivno uticati na endokrini sistem [2].

Danas u svetu oko 340 miliona ljudi boluje od depresije. Prema podacima WHO iz 2000. godine, procenjeno je da od depresije u većem procentu boluju žene. Depresivni poremećaj uključuje major depresiju, minor depresiju i distimiju. Dijagnoza major depresije zasniva se na ispitivanju postojanja tužnog raspoloženja tokom perioda od minimum dve nedelje i prisustva bilo kog od sledećih simptoma: smanjeni interes ili zadovoljstvo u vezi sa životnim aktivnostima, značajan gubitak u telesnoj težini ili, pak, dobitak, insomnija nasuprot prekomernom spavanju, psihomotorna agitacija ili retardacija, umor ili gubitak energije, osećaja krivice ili sopstvene beznačajnosti, smanjena sposobnost da se razmišlja ili koncentriše, postojanje ponavljanih misli o smrti, suicidalnih ideja, ili pokušaja samobustva. Da bi se ovi kriterijumi mogli potvrditi, odn. bili pozitivni, potrebno je da postoji promena u odnosu na osećanja ili funkcionisanje od ranije.

Studija koja je ispitivala mentalne poremećaje u šest evropskih zemalja, a uključila 21425 ljudi koji nisu bili hospitalno lečeni, nalazi da jedan od četiri osobe ima neki mentalni poremećaj (prema DSM-IV) u toku svog života, a da 12,8% bolovalo od major depresije u nekom trenutku svog života [3].

WHO gradira depresiju kao četvrti uzrok invalidnosti širom sveta, a smatra se da će 2020. godine ako ne i ranije, ova bolest biti čak na drugom mestu. Godine 2001. postavljena je procena da je prevalenca depresije u svetu bila 5% do 10% a da je rizik od pojave depresije u nekom trenutku u životu čak 20% za žene, i



---

nesto malo manje za muškarce. Ljudi koji su mlađji od 45 godina života imaju najviše izgleda da obole od depresije, nasuprot starijima. Depresija pogadja najčešće ljude u njihovom najproduktivnijem periodu zivota. Najčešći period za oboljevanje od depresije bio bi onaj izmedju 20 i 40 godina [4]. Socio-demografski faktori koji su dovodjeni u vezu sa depresijom bili bi stresni događaji poput razvoda braka, smrti partnera, loših ekonomskih prilika, niskog obrazovnog stepena pojedinaca.

Prema saznanjima WHO samo oko 30% pacijenata dijagnostikovano je i lečeno na odgovarajući način.

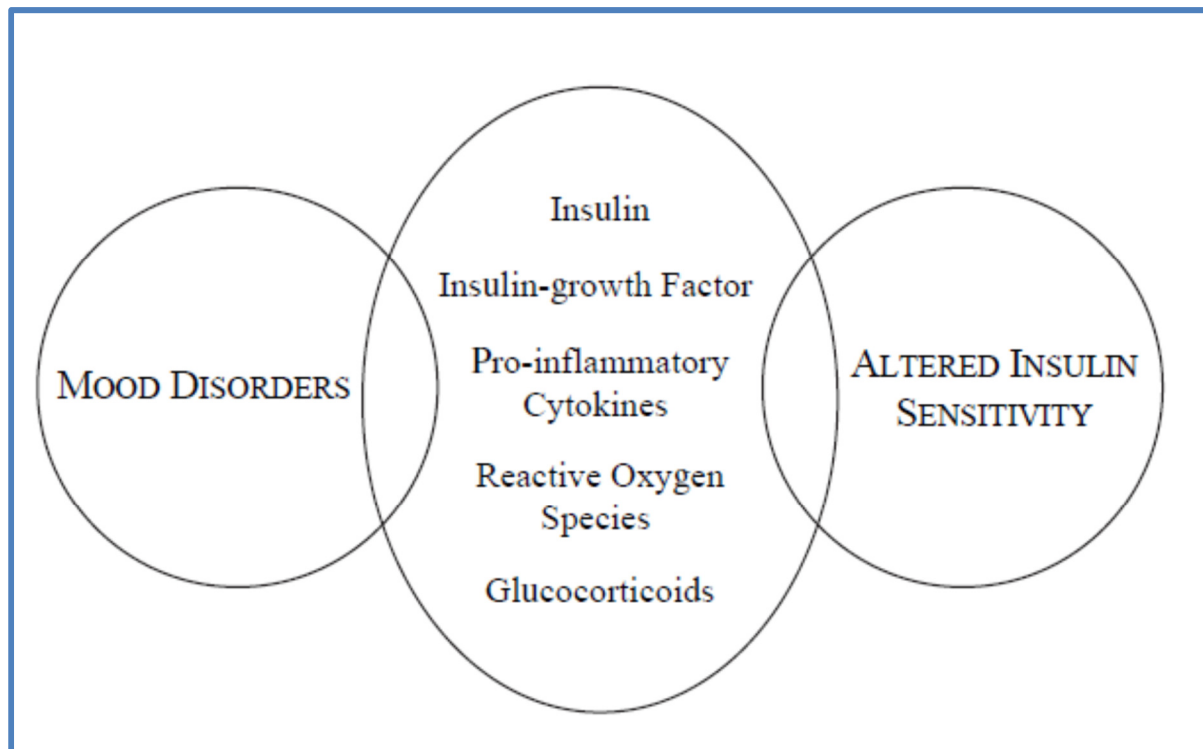
Ne čudi ni zasto se MDD (major depressive disorder) može shvatiti kao metabolički sindrom tip II [5], kao što je prikazano na Grafikonu 1. Lokalizacija insulinskih receptora u delovima mozga koji služe za kognitivne i emocionalne funkcije naglašava povezanost insulinske rezistencije i psihičkih poremećaja, a sledstveno i mogućnosti njihovog lečenja. Insulin se u mozak doprema preko hematoencefalne barijere. Akutna hiperinsulinemija, pokazalo se, dovodi do skoka insulina u cerebrospinalnoj tečnosti, a hronična do pada, zbog "down regulacije" insulinskih receptora [5].

Dakle, sva stanja gde postoji smanjena insulinska senzitivnost i/ili hroična hiperinsulinemija (dijabetes mellitus, poremećaji raspoloženja), predstavljaju insulinopenično stanje mozga.

Insulin predstavlja glavni peptid u mozgu koji je medijator različitih promena, i to u delovima mozga, koji su zaduženi i za patološke, ali i za fiziološke funkcije. Predstavlja neurotrofični peptid koji promovise neurogenezu i sinaptogenezu [6]. Smatra se da je uloga insulina u neurokognitivnim funkcijama veoma značajna i upečatljiva. Tako pacovi koji se veštački uvode u dijabetes, tretirani streptozotocinom, pokazuju upravo poremećaje u klasičnom operativnom funkcionisanju. Štaviše, pacijenti oboleli od Alchajmera, češće oboljevaju i od poremećaja glikoregulacije u smislu intolerancije glukoze, pa čak i dijabetesa. Izraženost i učestalost poremećaja insulinske senzitivnosti i njegovog lučenja, u Alzheimerovoj bolesti, omogućila je i osnovu za sve češću nezvaničnu klasifikaciju ove bolesti kao Dijabetes tip III [7].

---

## GRAFIKON 1



### **Poremećaji raspoloženja i poremećena insulinska senzitivnost: Preklapanje patofizioloških mehanizama (prema [5])**

Ukoliko su depresija i dijabetes povezani na nivou HPA ose, sledstvene hiperkortizolemije, insulinske rezistencije i beta ćelijske funkcije, odnosno malfunkcije, onda se može pretpostaviti da redukcija insulinske rezistencije može biti potencijalni put za lečenje depresije, a sa druge strane da može dovesti i do usporavanja, odn. odlaganja nastanka šećerne bolesti. Tako je pokušano sa lečenjem uz pomoc pioglitazona depresivnih pacijenata, i dokazano da zaista ova grupa lekova dovodi do smanjenja insulinske rezistencije preko stumulisanja PPARgama receptora, što je dovelo do poboljsanja depresivnih simptoma, kao i pada povišenih vrednsoti IL-6 kod ovih pacijenata [8].

Depresiju ćemo, sa svoje strane, definisati na osnovu broja simptoma koji su prisutni, i to u okviru poslednje dve nedelje, kako je navedeno u Tabeli 1.

**TABELA 1**

|   |
|---|
| <p><b>Table 1.1</b> Symptoms listed in the DSM-IV criteria for major depressive disorder and symptoms of depression measured using self-report instruments</p> <hr/> <p><b>DSM-IV criteria (at least five symptoms present nearly every day for 2 wk and causing significant distress or functional impairment)</b></p> <p>Depressed mood<br/>Markedly diminished interest or pleasure in all or almost all activities<br/>Significant weight loss/gain or decreased/increased appetite<br/>Insomnia or hypersomnia<br/>Psychomotor agitation or retardation<br/>Fatigue or loss of energy<br/>Feelings of worthlessness/guilt<br/>Diminished ability to concentrate/make decisions<br/>Recurrent thoughts of death or suicide</p> <p><b>Symptoms of depression measured using self-report instruments</b></p> <p>Feeling sad/depressed mood<br/>Inability to sleep<br/>Early waking<br/>Lack of interest/enjoyment<br/>Tiredness/lack of energy<br/>Loss of appetite<br/>Feelings of guilt/worthlessness<br/>Recurrent thoughts about death/suicide</p> <hr/> <p>DSM-IV criteria extracted from the <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>, Fourth Edition, Text Revision, Copyright 2000. American Psychiatric Association.</p> |
|---|

**Simptomi *major depresivnog poremećaja* i simptomi depresije mereni instrumentima samoprocene pacijenta (Prema DSM-IV kriterijumima [9])**

To da su insulinizovani pacijenti skloniji depresiji, najverovatnije je posledica stresogenog, češćeg merenja vrednosti glukoze u krvi, vodjenja računa o svakom obroku i sabiranja ugljenohidratnih jedinica, kao i bolnog ubrizgavanja insulina. U socijalnoj sredini poput naše, postoji neprestana stigmatizacija dijabetičara, od strane porodice, poznanika, okruženja na poslu. Sekundarni neuspeh oralnih hipoglikemika, i trenutak prevodjenja pacijenata na insulinsku terapiju, uvek sa sobom nosi značajan stress. Kako zbog invazivnije procedure aplikovanja leka, tako i zbog osećaja neuspelog lečenja, ili neuspeha samog pojedinca.

Teorija o povezanosti izmedju depresije i dijabetesa postavljena je još u 17.veku od strane engleskog lekara T. Willisa (1621-1675) koji je zaključio da od šećerne bolesti oboljevaju najčešće pacijenti koji su doživeli veliki stres, koji su bili nesrećni ili dugo patili [10].

---

Anderson je sa koautorima sproveo metaanalizu koja je obuhvatila 42 studije uključujući ukupno 21.351 osobu. Zaključeno je da je prevalence major depresije kod dijabetičara 11%, a prevalence klinički značajne depresije čak 31% [11]. S druge strane, Li 2006. godine koristi podatke dobijene iz sistema nazvanog BRFSS (Behavioral Risk factor surveillance system), koristeći standardizovanu telefonsku anketu u SAD-u, i otkriva da medju dijabetičarima ima oko 45% onih koji imaju depresiju, za koju nikada nije postavljena dijagnoza [12]. Ashgar sa autorima otkriva da depresivne simptome ima 29% muškaraca, i 30.5% žena sa novodijagnostikovanim dijabetesom u Bangladeshu [1].

Ali sa kolegama 2006. godine sistematski dizajnira pregled da bi odredio prevalencu klinički depresivnih medju pacijentima obolelih od dijabetesa, i otkriva da je depresija daleko zastupljenija medju onima koji imaju pridruženi dijabetes (23,8%), nego što je to slučaj kod zdravih ljudi, ili barem, nedijabetičara (9,8%) [13].

Ono što se odnosi na depresiju, velikim delom odnosi se i na anksioznost. Ona je veoma često udružena sa depresijom. Jedna od sistematično postavljenih ispitivanja pokazuje da 14% dijabetičara ima generalizovani anksiozni poremećaj, iako je subklinička anksioznost daleko češća i pogađa oko 40% pacijenata [14].

Strah od pojave hipoglikemijskih epizoda, kao i psihološka insulinska rezistencija, takodje su dosta česti, kako je pokazano mnogim istraživanjima, ali je njihov odnos sa depresijom manje jasan [15].

Psihološka rezistencija na insulin je posledica loše edukovanosti i motivacije dijabetičara. Medjutim, smatra se da lekari, da bi zaplašili svoje pacijente, koriste insulin kao pretnju, te se insulinska terapija predstavlja kao krajnja instanca u lečenju šećerne bolesti. U trenutku kada dodje do iscrpljenja beta ćelijske sekretorne mogućnosti pankreasa, pacijenti, nedovoljno edukovani, smatraju da je njihov lični neuspeh onaj koji je doveo do tog stadijuma. Kada se uradi analiza podataka, zaključuje se da je ova rezistencija na insulin najčešće karakteristika žena, svih godina, i to onih koje pripadaju etničkim manjinama.

Depresija nije samo povezana sa razvojem i nastankom dijabetesa tip 2, već predstavlja i dokazani faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja,

---

hipertenzije, abdominalne gojaznosti, niskog HDL holesterola, što odvojeno predstavlja pojedinačne faktore metaboličkog sindroma [16], [17].

Problemi i moguće komplikacije u istraživanju povezanosti ove dve bolesti, mogli bi biti komplikantnost pacijenta, kada je u pitanju osnovna bolest, dijabetes, ali i pridržavanje psihoterapijskim protokolima, nakon što se započnu [2].

Hiperglikemija je inače povezana i sa razvojem hroničnih komplikacija. Mnogim istraživanjima pokazano je da je depresija prisutna u više od 25% pacijenata sa tip 1 i 2 dijabetesom, što naravno, sa svoje strane, dovodi do pogoršanja kvaliteta života [18].

Dijabetes pogadja uglavnom ekonomski angažovanu populaciju, čime se otvaraju aspekti vezani za sigurnost čoveka koju ovaj pronalazi u svojoj socijalnoj ulozi, što dovodi do narušavanja bračnog i porodičnog zivota, na taj način izazivajući izolaciju i stigmatizaciju.

Iako je depresija faktor rizika za početak dijabetesa tip 2, i kardiovaskularnih bolesti, kako ćemo kasnije videti, mora se naglasiti prevashodno ovaj smer, smer povezanosti komplikacija dijabetesa, što značajno predisponira depresivnosti [19].

Povezanost depresije i šećerne bolesti može se objasniti i fiziološkim, organskim mehanizmima, koji su rezultat aktivacije NK (natural killer) ćelije aktivnosti, T ćelije odgovora i produkcije antitela. U stanjima stresa, naravno, postoji povišeni nivo kontraregulatornih hormona u krvi, kortizola i glukagona, postoje različite disfunkcije transporta glukoze, kao i povišena aktivnost imunoinflamatornog odgovora, kako je gore već navedeno. Stanje inflamacije dokazano doprinosi insulinskoj rezistenciji i disfunkciji beta ćelija pankreasa, a to do nastanka šećerne bolesti.

Aktivacija imunološkog odgovora uključena je u nastanak tipa 2 dijabetesa. Povišene koncentracije proinflamatornih citokina dovode do apoptoze beta ćelija i insulinske rezistencije, predviđajući nastanak dijabetesa kod inicijalno zdravih ljudi [20]. Tome u prilog govori činjenica da dodavanje antagonista interleukina 1 receptora kao i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, dovodi do poboljšanja glikoregulacije u placebo kontrolisanim studijama [21].

Povišene vrednosti citokina aktivišu HPA osu, povećavajući oksidativni stres u mozgu, što može dovesti do aktivacije triptofan - kinurenin puta, na taj način rezultujući u smanjenoj produkciji serotonina [22]. Kod pacijenata koji se leče citokinom interferon alfa, često dolazi do kognitivnih deficita, i depresivnih simptoma [22].

## GRAFIKON 2

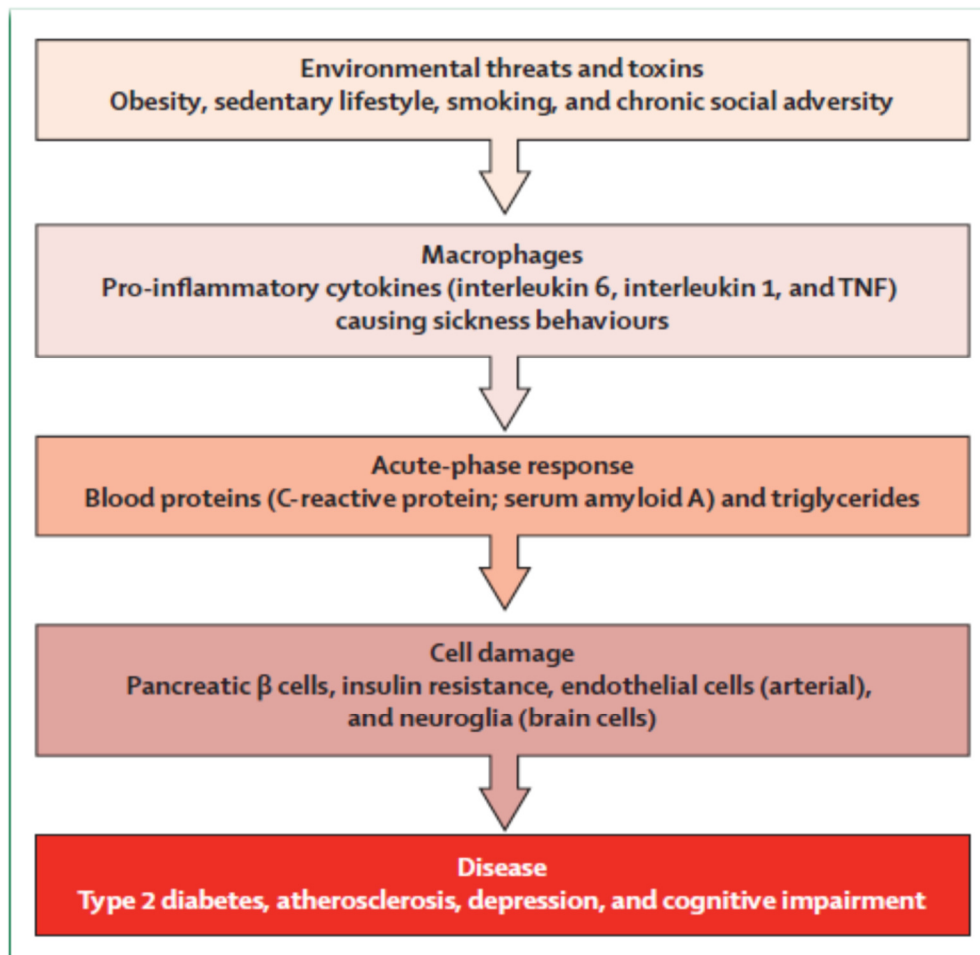


Figure 2: Flow diagram showing the effects of the innate immune response after activation by toxins throughout the life course

## Dijagram toka koji pokazuje efekte aktivacije urođenog imunološkog odgovora na toksine i faktore okruženja tokom života (prema [23])

Danas se pretpostavlja da adaptacija na "in utero" okolinu može dovesti do metaboličkog starenja što može predstavljati predispoziciju za oboljevanje od depresije, i to preko takozvanih epigenetskih mehanizama, kao što je DNK metilacija. Epigenetske promene podrazumevaju one u fenotipu, ne u genotipu,

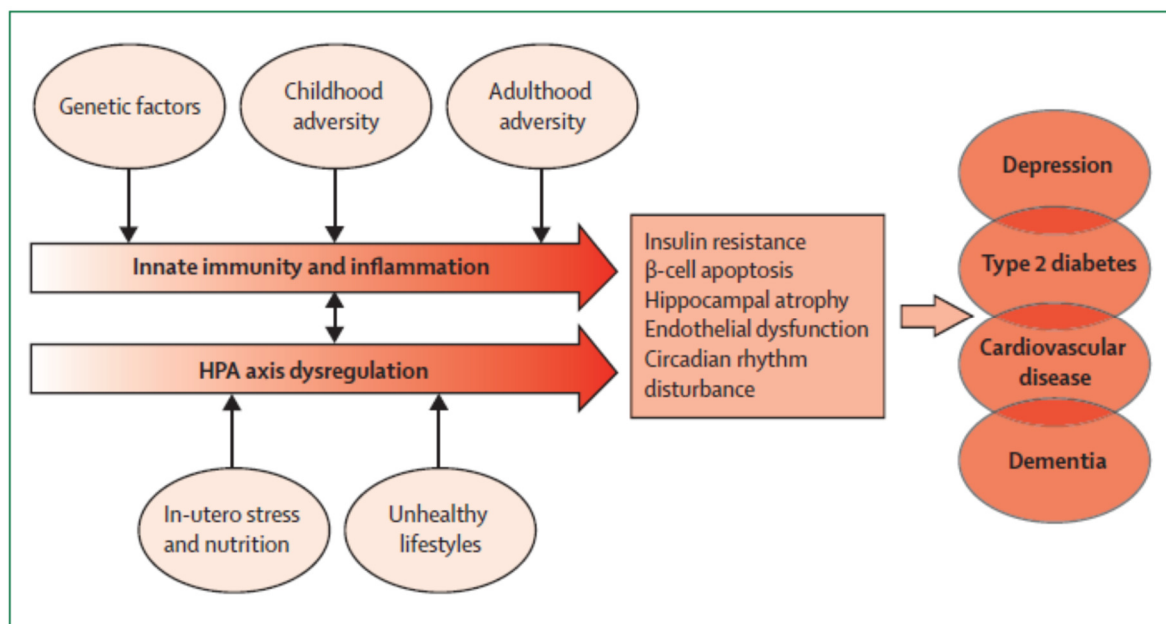
---

odn. spoljašnje modifikacije DNK koje uključuju pojedinačne gene. Ove modifikacije ne menjanju samu DNK već način na koji ćelije "čitaju" te gene [24].

Mala telesna masa na rođenju, ima značajni uticaj na nastanak tipa 2 dijabetesa, ali je pokazana i povezanost male telesne težine na rođenju i depresije. Zapravo, ova povezanost leži u uticaju na beta ćelijsku funkciju i insulinsku senzitivnost, nevezano za ubrzani rast nakon rođenja [25].

Pokazano je da mala težina hipokampusa neonatusa pokazuje upečatljiv profil genske ekspresije u poredjenju sa kontrolnom grupom. Upravo ovako različito eksprimirani geni ukazuju na promene na nivou sazrevanja neurona, transkripcije i apoptoze ćelija. Ova veza "low birth weight" i genske ekspresije ukazuje na moguću molekularnu osnovu povezanosti depresije i šećerne bolesti [26].

### GRAFIKON 3



### Prikaz zajedničkih bioloških mehanizama koji leže u osnovi patogeneze depresije i dijabetesa (prema [23])

Kada je u pitanju povezanost depresije i dijabetesa preko aktivacije HPA ose, treba naglasiti da u oba stanja najčešće postoji hiperkortizolemija različitog nivoa, najčešće subkliničkog ranga. Hiperkortizolemija sprečava neurogenezu u hipokampusu, gde ima najveći broj glukokortikoidnih receptora, i dovodi do



---

smanjenog volumena hipokampusa [27–29]. Pacijenti oboleli od MDD imaju manji volumen hipokampusa [30].

Stres u ranom detinjstvu, i to psihičko zlostavljanje, i zanemarivanje deteta, takodje je povezano sa malim volumenom hipokampusa, a sledstveno i nastankom dijabetesa i depresije [31]. U različitim studijama, zlostavljanje dece mlađe od 16 godina, pokazano je da predstavlja glavni medijator između povišenih koncentracija inflamatornih citokina i depresije u adultnom periodu [32]. Takodje, adolescenti koji potiču iz nižih socioekonomskih krugova društva, pokazuju povećanu incidencu nastanka dijabetesa tipa 2, sa povišenim vrednostima IL-6 i CRP, kao potpuno zasebnim prediktorima bolesti [33].

Svima koji su u svojoj ambulanti lečili pacijente obolele od šećerne bolesti poznato je da je ponašanje pacijenta ključalno za njegovu glikoregulaciju, a što sa svoje strane podrazumeva komplijantnost pacijenta, fizičku aktivnost i odgovarajuću dijetu. Gonzales sa kolegama predlaže da prisustvo depresivnih simptoma predstavlja prediktor buduće loše glikoregulacije, odnosno brige o sebi. Zbog toga bi lekarska briga i angažovanost, kao i sve intervencije koje se sprovode nad pacijentom trebalo da se odnose na poboljšanje načina pomoću kojih će pacijent najbolje moći sebi da pomogne. Kako u fizičkom, tako i psihičkom smislu [34].

Marker glikoregulacije, glikozilirani Hgb, koji smo pratili na početku, kao i na kraju ispitivanja, nakon psihoterapije, pokazatelj je poboljšanja ili pogoršanja glikoregulacije. Mali ali stalni pomaci, u negativnom smislu, odn. neprestani porast ovog parametra, koji sugerise dugoročnu lošu glikoregulaciju, ukazuje na povećani rizik od pojave ili pak, pogoršanja hroničnih komplikacija šećerne bolesti. Pokazano je da pad od samo 1% u vrednosti HbA1c ukazuje na 33% redukciju u progresiji retinopatije [35].

U nekim studijama je pokazano da terapija fluoksetinom ima povoljan efekat na glikoregulaciju, i to potpuno nezavisno od uticaja na samu depresiju bolesnika [36].

Još 2008. godine de Groot i saradnici naglasavaju da čak 30% dijabetičara boluje od depresije ali da, iako je odavno primećena povezanost ovih



---

komorbiditeta, malo je ko od autora zaista ispitivao efekat depresije i njenog poboljšanja na glikoregulaciju [37].

U mnogim studijama pažnja je bila usmerena i na efekat depresije koji ima na rizik od nastanka komplikacija šećerne bolesti. Od komplikacija naravno, uzete su u obzir one makrovaskularne, retinopatija, nefropatija, neuropatija, i mikrovaskularne, kao i seksualna disfunkcija kod muškaraca. Kada je reč o mikrovaskularnim komplikacijama, dokazano je da početak kao i prevalenca koronarne bolesti više pogadja žene obolele od depresije i dijabetesa nego sto je to slučaj kod pacijenata obolelih od svake od bolesti ponaosob [37].

Hronična hiperglikemija je poznati faktor koji pogoršava komplikacije dijabetesa i to, kako u tipu 1, tako i u tipu 2. Ako uzmemo da je depresija povezana sa hiperglikemijom, a hiperglikemija povezana sa komplikacijama dijabetesa, mozemo zaključiti da je depresija povezana sa komplikacijama. Jošpre nekoliko godina mnoge studije dovele su depresiju u vezu sa neuropatijom i kardiovaskularnim bolestima, ipak, nije ispitana korelacija izmedju depresije i drugih hroničnih komplikacija. Iako raznorazne studije ispituju upravo ovaj odnos nijedna konkretno se nije bavila kvalitetom, odnosno značajem te veze [37].

Povezanost depresivnih simptoma i specifičnih komplikacija pokazala se vrlo značajnom. Dakle, uprkos patofiziološki raznorodnim komplikacijama kao što su retinopatija, nefropatija i seksualna disfunkcija, posledice koje depresivni sindrom ostavlja veoma su medjusobno slične.

Razlika izmedju tipa 1 i tip 2 šećerne bolesti nisu bile značajne i pored toga što su u osnovi etiološki ove bolesti različite, sa razlikom u godištu kada postaju evidentne, tokom bolesti, i razlici u terapiji.

Pogoršanje depresivnih simptoma povezuje se sa pogoršanjem manifestovanja komplikacija, kao i doživljavanjem istih. S druge strane, depresija može da prethodi ili da prati početak komplikacija šećerne bolesti, u zavisnosti od osobe do osobe, ili samog toka komplikacija. Dokazano je da depresija ima uticaj na tok makrovaskularnih komplikacija, ali ne i na one druge, kao sto je nefropatija [38].

---

Moraju se dalje sprovesti istraživanja da bi se utvrdila uloga depresije u egzacerbaciji komplikacija. U longitudinalnoj studiji koja je obuhvatila 114 pacijenata u periodu od 10 godina, Carney i kolege pronalaze 3 puta veću verovatnoću pojave koronarne bolesti kod onih koji su imali pridruženu depresiju, od onih gde je postojala samo šećerna bolest [39].

Cohen pronalazi da kod pacijenata kod kojih postoji bilo koji afektivni poremećaj, postoji značajnija progresija retinopatije nego kod onih gde nema psihijatrijske bolesti uopšte [40].

Dijabetes i depresija su veoma često pridruženi i sa otežanom sposobnošću za rad, odnosno smanjenom radnom produktivnošću. Egede čak dokazuje da su pacijenti oboleli od ove dve bolesti skloniji da propuste više od 7 radnih dana bilo koje godine [41].

Erin zaključuje da prisustvo depresije rezultira značajnim pogoršanjem kvaliteta života kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti [42].

U SAD 2004. godine radjena je studija koja ukazuje na značajno smanjenje kvaliteta života vezano za zdravlje pacijenata obolelih od dijabetesa, kao i onih kod kojih postoji visok rizik za pojavu ove bolesti. Prema predviđanjima danas koja dosežu do 2030. godine, smatra se da će unipolarni depresivni poremećaji postati najznačajniji faktor koji doprinosi morbiditetu u celom svetu, a sama šećerna bolest će se popeti u prvih pet faktora. Kombinacija ovih bolesti povećava osetljivost ka psihičkim, tako i dijabetesnim simptomima i komplikacijama. Što je lošija glikoregulacija, a koja je sa svoje strane povezana sa ovim komorbiditetima, veći je rizik od nastanka kardiovaskularne bolesti, što u razvijenim zemljama predstavlja glavni uzrok mortaliteta [43].

Ono što bi lekare trebalo manje da zanima, ali je obično veoma značajno, barem u sferama državnog budžeta, jeste da su troškovi zdravstvenog sistema kod pacijenata obolelih od ove dve pridružene bolesti uvek povećani.

Studije koje su radjene poslednjih godina pokazale su da prisustvo depresije povećava smrtnost, odn. rizik od mortaliteta kod dijabetičara. Studija Egede i autora pokazala je da je rizik kod istovremenog postojanja i šećerne bolesti i

---

depresije znatno veći nego kod pacijenata koji boluju samo od jedne od ovih oboljenja [44].

Najveći broj pacijenata koji boluju od dijabetesa i depresije, skloni su umoru, gubicima ili dobicima u težini, različitim promenama u apetitu, kao i promenama i smetnjama u spavanju. Problemi u razgraničavanju simptoma koji su posledica šećerne bolesti i onih koji su isključivo vezani za depresiju su veoma izraženi i danas se naglašava da je izraženija povezanost dijabetesa i depresije nego što je slučaj sa povezanošću šećerne bolesti, glikoregulacije i mikro i makrovaskularnih komplikacija.

Kod velikog broja pacijenata, depresija stvara negativnu percepciju života, a predrasude opšte populacije u našoj sredini nose sa sobom odbojnost i stigmatizaciju depresivnog pacijenta. Pacijenti ne shvataju svoju bolest ili značaj zadovoljavajuće glikoregulacije, prečesto su skloni ili negaciji bolesti, ili okrivljavanju drugih, ili više sile.

Neki simptomi dijabetesa kao što su hladne šake i stopala, poliurija, neuropatski simptomi, prevelika glad ili žeđ, otežan ili zamagljen vid, vrtoglavica, daleko su više zastupljeni kod depresivnih pacijenata nego u onih gde nema komorbiditeta.

## **Predijabetes**

Nazalost, služba za internu medicinu ili dijabetologiju, uvek je odvojena od službe koja se bavi mentalnim zdravljem, što sa sobom nosi organizacione, a kako to najčešće biva, i finansijske probleme.

Nije samo razvijena šećerna bolest (tip 2) povezana sa simptomima anksioznosti i depresije, već se i raniji stadijumi ove bolesti, kao što su insulinska rezistencija i intolerancija glukoze, povezuju sa poremećajem raspoloženja. Insulinska rezistencija meri se stepenom do koga će glukoza biti očišćena iz krvi u odgovoru na datu količinu insulina u stanju gladovanja.

Do sada se smatralo da insulinska rezistencija postoji samo na periferiji, kao što je masno tkivo, mišići, ali danas se sve više pretpostavlja da insulin prelazi i

---

hematoencefalnu barijeru što dovodi ideju o postojanju centralne insulinske rezistencije u fokus različitih istraživanja.

Insulinski receptori u mozgu imaju drugačiju i strukturu i funkciju u odnosu na one koji se nalaze na periferiji, i sve je više dokaza da je periferna insulinska rezistencija povezana sa funkcionalnim propadanjem centralnog nervnog sistema, čime se možda može objasniti i nastanak Alzheimerove bolesti u ranijem dobu od onog što se očekuje [45].

Insulinska rezistencija također je i pokazatelj slobodnih masnih kiselina u krvi koje predstavljaju važan faktor u metabolizmu triptofana i koncentracijama serotonina u mozgu. Fizička neaktivnost, gojaznost, apatičan životni stav, upravo čine sve faktore koji doprinose nastanku insulinske rezistencije.

Ne čudi zato zbog čega se major depresija konceptualno može shvatiti I kao metabolički sindrom tip II. Lokalizacija insulina i insulinskih receptora u delovima mozga koji služe za kognitivne i emocionalne funkcije naglašava povezanost insulinske rezistencije i psihičkih poremećaja, kao i mogućnosti njihovog lečenja.

Insulin se u mozak doprema preko hematoencefalne barijere. Akutna hiperinsulinemija dovodi do skoka insulina u cerebrospinalnoj tečnosti, a hronična do pada, zbog "down regulacije" insulinskih receptora. Dakle, sva stanja gde postoji smanjena insulinska senzitivnost i/ili hronična hiperinsulinemija (DM, poremećaj raspoloženja), predstavljaju suštinski insulinopenično stanje mozga [5].

Insulin predstavlja glavni peptid u mozgu koji je medijator procesa zaduženih za fiziološke, kao i patološke mehanizme i funkcije. Predstavlja neurotrofični peptid koji promovira neurogenezu i sinaptogenezu. Uloga u kogniciji pokazana je na pacovima obolelim od T2DM sa kognitivnim deficitima, koji su bili insulinopenični [5].

IGF-1 se sintetiše u jetri, vezuje za receptore u mozgu, ima sličnost sa proinsulinom, a ima ulogu u neurogenezi i sinaptogenezi, kao i antiapoptozu ćelija. Periferni IGF-1 je povezan sa kognicijom starijih. Poremećaji u homeostazi insulina na periferiji pogodja organe koji su metabolički najzahtevniji, kao što je mozak. Šećerna bolest je najverovatnije povezana sa progresivnim poremećajima u

---

mozgu, a major depresivni poremećaj i poremećaj inflamacije, imaju toksične efekte na strukturu mozga.

Godine 2006. Adriaanse sa kolegama obavlja istraživanje u Finskoj, a ponovljeno je i u Holandiji i Kini, na mladim muškarcima koji su se prijavili za služenje vojske, dokazujući povezanost depresivnih simptoma koji su bili mereni Beckovom skalom depresije, sa do čak tri puta većom insulinskom rezistencijom, koja je merena HOMA -IR kriterijumima [46].

Nakon započinjanja terapije tricikličnim antidepresivima došlo je do značajnog poboljšanja u insulinskoj rezistenciji, koja je praćenauz pomoć testa opterećenja glukozom, (OGTT), ali nije došlo do promena u glikoregulaciji ili u telesnoj težini [47].

## **Neurobiologija**

Uprkos važnosti povezivanja izmedju depresije i šećerne bolesti, vrlo su malo proučavane neurobiološke veze koje bi ih mogle učiniti spojem kakav jeste. Do dana današnjeg samo je nekoliko studija proučavalo biomarkere, kao što su zapaljenski markeri, CRP, IL-6, što, sa svoje strane, ni u koliko ne umanjuje njihov potencijalni značaj, odnosno daje objašnjenje da bi zajednički biološki put dijabetesa i depresije mogao biti upravo put inflamacije. Kao što je mnogim studijama pokazano da inflamacija leži u osnovi gojaznosti, insulinske rezistencije, ili pak da je to začarani krug kome se ne zna sasvim ni početak ni kraj, tako zapaljenje najverovatnije leži i u patogenezi i patofiziologiji depresije, ali i T2DM.

Sve više podataka ukazuje na to da sindrom poremećaja ponašanja postoji kao odgovor na povišene nivoe citokina i inflamatornih medijatora. Depresija je povezana i kao uzrok, ali i kao posledica sa poremećajem regulacije HPA ose, zajedno sa poremećenim nivoom neurotransmitera i inflamatornih medijatora. Onog momenta kada se uspostavi stanje inflamacije, odnosno proinflamatorni milje u čitavom organizmu, nastaju poremećaji na nivou različitih organskih sistema [48].

---

Neke studije, nakon što je uradjena detaljna metaanaliza razlikih istraživanja više od 10 godina unazad, pokazuju da depresivni simptomi mogu biti posledica aktivacije razlikih karika imunog sistema, kako na periferiji, tako i u centralnom nervnom sistemu, a da neurobiološki supstrat depresije, o kome detaljnije neće biti reči, kako je ovo ipak rad baziran na endokrinološkom ispitivanju, može upravo biti onaj koji doprinosi "okidanju" imunog sistema.

Nesklad u ispitivanju, odnosno neodgovarajući odabir pacijenata, heterogenost metoda, verovatno su uzrok nekonzistentnosti u rezultatima i zaključcima. Maes 2010. godine objavljuje da postoje snažni dokazi da markeri ćelijskog imuniteta, kao što su T ćelijska aktivacija, Th1 citokini i njihovi receptori korelišu sa depresijom u velikoj meri [49].

Drugi dokaz ovoj teoriji, predstavlja opažanje da pacijenti tretirani interferonskom terapijom veoma često razvijaju kliničku sliku sličnu depresiji. [50]. Upravo ovakvi simptomi se odlično kupiraju standardnim antidepresivima.

U testovima na životinjama, nakon izloženosti toksinu kao što je lipopolisaharid (LPS) ili proinflamatornim citokinima, dolazi do ispoljavanja simptoma kao što su poremećaji socijalnog ponašanja, seksualne aktivnosti, pojava anhedonije, poremećaja u arhitekturi sna i kognitivnih funkcija, što sve podseća na depresivni sindrom kod ljudi [51].

Pokazano je da elektrokonvulzivna terapija ima akutne i promptne efekte na imuni odgovor kod pacijenata sa depresijom [52].

Ako bismo bliže ušli u patofiziologiju imunog sistema i povezanosti sa depresijom odn. dijabetesom, videćemo da citokini interreaguju sa specifičnim receptorima u aferentnim perifernim nervima uključujući i vagus, što rezultuje u transdukciji signala u centralni nervni system, gde dolazi do aktivacije mikroglije da bi se centralno produkovali citokini [43]. Drugi put uključuje aktivaciju perivaskularnih „makrofag like celija“ kao i endotela, u mozgu. Ova područja su veoma dobro vaskularizovana, medju ćelijama nema tankih vezica koje dozvoljavaju difuziju citokina, ipak, smatra se da je prolaz citokina kroz cirkumventrikularne delove u centralni nervni sistem ograničen postojanjem

---

tanicitične barijere koja sprečava slobodan prilaz ovih citokina u druge delove mozga.

Mnogi od ovih transportnih sistema su bidirekcionni, uključujući i IL-2 transportere. Kada citokini aktiviraju ćelije epitela ili endotela mozga, omogućava se sekrecija inflamatornih medijatora u centralni nervni sistem. Ovi medijatori uključuju prostaglandine, azot monoksid i različite citokine. Kada govorimo o tom bidirekcionom putu, treba napomenuti da citokini produkovani u mozgu mogu ući u perifernu cirkulaciju i preko reapsorpcije cerebrospinalne tečnosti. Onog momenta kada zapaljenski signali predju krvno-moždanu barijeru, aktiviraju se različiti mehanizmi koji indukuju depresivni sindrom [53].

Kada je u pitanju depresija, smatra se i danas da su monoamini i njihove alteracije u metabolizmu ili aktivnosti neurotransmitera (serotonina), Noradrenalina (NA) i dopamina (DA), od velike važnosti za nastanak i objašnjenje depresivnog sindroma. Svi antidepresivi i danas deluju upravo na ove izmenjene mehanizme metabolizma monoamina. Smatra se da citokini mogu interreagovati sa serotonergičnim NT sistemom preko 2 mehanizma, aktivacija IDO (enzim indoleamin 2,3 dioksigenaza) i povećanja metabolizma serotonina [54].

Studije na animalnim modelima pokazuju redukciju u sintezi 5-HT kod pacova sa dijabetesom, kod kojih je šećerna bolest indukovana sa STZ, (streptozotocinom) koji izaziva apoptozu beta pankreasnih ćelija ali i kod onih životinja koje boluju od tip 1 dijabetesa, usled imunološke destrukcije beta pankreasnih ćelija. Beleže se izmenjene vrednosti triptofana, 5-HT i 5-HIAA i smanjeni metabolizam 5-HT u mezolimbičnom sistemu ovih miševa [55]. Nakon što bi se miševi podvrgli lečenju insulinom, došlo bi do normalizacije vrednosti L triptofana [55].

Rezultati Sandrinija takodje potvrđuju hipotezu da kod postojanja hronične hiperglikemije kod STZ indukovano dijabetesa, dolazi do smanjene koncentracije 5-HT sa paralelnim povećanjem serotonergičnih 5-HT<sub>1</sub> i 5-HT<sub>2</sub> receptora u korteksu i produženoj moždini [55].

Sinteza noradrenalina i dopamina smanjena je kod animalnih modela kod kojih je indukovana šećerna bolest. Bazalni nivoi tirozina i drugih neutralnih

---

aminokiselina ne dovode do značajnih promena u cerebralnom okolišu, ali kada je pacijent izložen stresnim situacijama, dolazi do redukcije prekursora kateholamina, sto ograničava raspoloživost neurotransmitera [55]. Sugerisano je da je insulin fiziološki regulator sinteze i „reuptake“ noradrenalina i dopamina u CNS-u. U istom aktu, predloženo je da dijabetes uzrokuje i smanjenje aktivnosti tirozin hidroksilaze u ćelijskim telima dopaminergičnih i noradrenergičnih neurona. Jos šire posmatrano, razmatrano je da insulin modulira koncentraciju kateholamina na sinapsama [56]. Potrebne su dalje studije koje bi bile u stanju da dokažu ili opovrgnu ove pretpostavke.

Još jedan put kojim inflamacija indukuje depresiju jeste preko efekata neurogeneze i neuroplasticiteta. Kod depresivnih ljudi dokazano je da postoji redukovan volumen u područjima od funkcionalne važnosti, kako sto je hipokampus [30].

Citokini direktno stimulišu oslobadjanje glutamata iz astrocita [57]. Pored toga, primećeno je da postoji i pad nivoa antioksidanasa i antioksidantnih enzima. Nepostojanje ravnoteže izmedju oksidanasa i antioksidanasa rezultuje peroksidacijom lipida u membranama, oksidativim oštećenjem DNK, i oštećenjem proteina. Rezultat ovog akumuliranog oštećenja dovodi do apoptoze ili nekroze glije [58].

Trofički faktori, kao sto je na primer BDNF (brain derived neurotrophic factor), koji ima kritičnu ulogu u regulaciji neuralne structure i plasticiteta mozga odrasle osobe, danas zaslužuje sve vise pažnje. Neurotrofička hipoteza spekuliše da u depresiji postoji gubitak BDNF, kao krucijalnog elementa [59]. Staviše, serumski nivo neurotrofnog BDNF nizak je kod depresivnih ljudi, kao i u nelečenih major depresivnih pacijenata u poredjenju sa kontrolama i pacijentima obolelim od depresije a koji dobijaju antidepressive. BDNF ima ulogu da deluje na TrkB (tyrozin kinazu) receptor na taj nacin aktivišući različite signalne puteve koji su uključenu različite ćelijske procese koji ne samo da regulisu neurogenezu-stimulišući rast i proliferaciju preko aktivacije MAPK, (mitogen aktivisuće protein kinaze), već imaju uticaj i na apoptozu i preživljavanje neurona u inozitol trifosfat/protein kinaza B putu. Na taj način, odsustvo BDNF ima katastrofalne posledice na fiziologiju normalnog mozga, posebno za hipokampus, a rezultuje



---

upravo depresivnim simptomima [60]. Danas se čak smatra da odloženo dejstvo antidepressiva postoji zbog potrebe da dodje do „up regulacije“, ubrzane transkripcije trofičkih faktora kao što je BDNF [60].

Na animalnim modelima, hronična imobilizacija prouzrokuje upravo smanjenu ekspresiju BDNF [60]. Antidepressivi kao što su MAOI (monoamin oksidaza inhibitori, SSRI (inhibitori reuptake serotonina), norepinefrinski inhibitori i triciklični antidepressivi povećavaju koncentraciju BDNF proteina u nekoliko delova mozga. Kako su ove promene zavisne od vremena, mora se naglasiti kako hronična upotreba ovih lekova jedina dovodi do navedenih efekata.

Smanjenje trofičkih faktora, kao što su BDNF, ima negativni uticaj na morfologiju i fiziologiju različitih limbičkih struktura kao što je hipokampus. Ovaj protein ima važan uticaj na proces preživljavanja, maturacije i sinaptickog plasticiteta. Naravno, i dalje postoje različite kliničke studije koje negiraju neurotrofičnu hipotezu depresije.

Hiperaktivnost HPA ose može takodje da doprinese depresiji [29,61]. Iako glukokortikoidi deluju kao antiinflamatorni hormoni, ipak paradoksalno povišene vrednosti glukokortikoida mogu koegzistirati sa visokim nivoom inflamatornih citokina kod pacijenata sa depresijom [62].

Periferne imunske ćelije kod pacijenata sa depresijom pokazuju smanjenu senzitivnost na glukokortikoide, što je efekat koji se menja hroničnim, ali ne i akutnim konvencionalnim tretmanom antidepressiva [63].

Povišene vrednosti glukokortikoida su bile povezane sa smanjenim volumenom hipokampusa, o čemu je već bilo reči [64]. Dok se ranije smatralo da je ovaj smanjeni volumen posledica povećane vulnerabilnosti na ekscitiranost povezanu sa glukokortikoidnim receptorom, danas se misli da je ipak eksces glukokortikoida povezan sa smanjenjem broja sinapsi i dendritskom atrofijom, pre nego prave redukcije u broju ćelija.

Chiodini navodi da postoji određeni broj pacijenata sa šećernom bolešću kod kojih se beleže razne alteracije HPA ose. Zapravo, nadjeno je da kod nekih pacijenata postoji subklinička hiperkortizolemija, bez specifičnog patofiziološkog supstrata za to. Zaključeno je da pacijenti sa hiperkortizolemijom imaju goru

---

formu dijabetesa (sa komorbiditetima i komplikacijama dijabetesa). Kasnije, upravo u ovoj grupi pacijenata, nadjeno je da je hiperkortizolemija prisutna samo u prisustvu hroničnih komplikacija, da stepen hiperkortizolemije kod dijabetičara upravo koreliše sa prisustvom i brojem komplikacija [65].

Upravo ovi poremećaji HPA ose proučavani su na animalnim modelima kojima je bila indukovana šećerna bolest preko STZ. Ovi miševi imali su povišene vrednosti ACTH i CRH. Nakon lečenja insulinom, dolazilo bi do normalizacije HPA ose, odn. spuštanja vrednosti i ACTH i kortizola. Upravo zbog ovih nalaza, predložena je hipoteza da hiperkortizolemija kod pacijenata obolelih od T2DM i kompenzatorne hiperinsulinemije u prvim fazama razvoja bolesti, koja se, sa svoje strane, povezuje sa komplikacijama dijabetesa, može biti uzrok neuropsihijatrijskih komplikacija (depresija, blagi kognitivni poremećaj i Alchajmerova bolest) [66]. Samim tim, hipoteza da jedan od mogućih mehanizama kojim se objašnjavaju varijacije pamćenja i raspoloženja bude i interakcija insulina i kortizola, može biti tačna. Hiperinsulinemija uzrokuje malfunkcionalnost HPA ose, zauzvrat izazivajući hiperkortizolemiju, što može oštetiti određene strukture u mozgu, posebno limbički system [67].

Sve što smo do sada naveli, jasno nas dovodi do zaključka o mehanizmima nastanka depresije kod pacijenata sa autoimunim žaristem, ili onim nastalim jatrogeno. Medjutim, inflamacija može takodje dovesti i do depresivnog sindroma na taj način sto se imuni sistem može aktivirati samim stresom. Ma koliko taj pojam bio širok, moderan, prema nekima, u određenoj meri, već pohaban termin. Von Kanel sa autorima 2005. i 2006. god. dokazuju elevaciju citokina IL-6 i NF-kB kod javnog izlaganja [68], [69].

Slična istraživanja radjena su i kod ljudi pod hroničnim stresom usled negovanja deteta sa malignitetom, ili supružnika obolelim od demencije, kod kojih se beleže povišeni nivoi kako citokina, tako i drugih inflamatornih markera [70].

Kada govorimo o povezanosti dijabetesa (T2DM) i inflamacije, moramo naglasiti da gojaznost, koja se izdvaja kao sastavni, najverovatnije, ključni deo metaboličkog sindroma, najčešće igra ulogu najvažnijeg medijatora u odnosu inflamacije i T2DM.

---

Masno tkivo se ranije posmatralo samo kao skladište slobodnih masnih kiselina. Međutim, danas se smatra da je ovo tkivo jedan od najvažnijih endokrinih organa u ljudskom organizmu. Oslobađanje adipokina, različitih drugih proteina koji imaju mogućnost i kapacitet da utiču na metabolizam imunog sistema i vaskulaturu, upravo je ono što adipocite čini ovoliko značajnim.

Nakon započinjanja inflamacije, veliki adipociti svoju sekretornu aktivnost usmeravaju u pravcu proinflamatornih adipokina, uključujući monocitni hemoatraktivni protein-1 (MCP-1) [71]. MCP-1 sa svoje strane dovodi do influksa makrofaga sa proinflamatornim fenotipom što će dovesti do poremećaja ravnoteže u čitavom masnom tkivu, i deaktivacije alternativne grupe makrofaga koji imaju mogućnost da sekretuju antiinflamatorne citokine [72]. Upravo ovaj pomak, ova promena u profilu adipokina, kao i povećanje gustine makrofaga u celini, može dovesti ili doprineti nastanku, odn. potenciranju insulinske rezistencije koja je toliko značajna za T2DM, kod gojaznih ljudi.

Uspostavljanje proinflamatornog stanja kod ovih pacijenata dovodi do aktivacije nekoliko intraćelijskih događaja, odn. kaskade JNK, AP-1, i I $\kappa$ B kinaza beta-NF- $\kappa$ B puta. Serin kinaze interreaguju sa supstratima insulinskog receptora i to fosforilacijom, inaktivirajući ih. U odsustvu ove inhibicije, tirozin kinaze insulinskog receptora bi aktivirale ove supstrate insulinskog receptora, što bi sa svoje strane aktiviralo dva glavna signalna insulinska puta. Inaktivacija supstrata insulinskog receptora dovodi do insulin zavisne stimulacije ovih puteva. Pored ovih generalnih mehanizama, svaki od adipokina ima specifične interakcije sa homeostazom insulina ili glukoze. Pored aktivacije ovih navedenih puteva, citokini/adipokini IL-6, i TNF alfa takodje aktiviraju supresor citokin signalnog molekula SOCS3. Molekul SOCS1, kao i SOCS3 izgleda da je primarno odgovoran za negativnu povratnu spregu na JAK STAT put koji se koristi u intracelularnom signaliranju nekih citokina a i ovi izgleda igraju ulogu inhibicije insulinske intracelularne kaskade preko antagonizma kako insulinskog receptora, tako i njegovog supstrata [73].

Otkriće leptina dovelo je do toga da prihvatimo belo masno tkivo kao važan endokrini organ. Adipociti, stanovnici ovog tkiva, sekretuju brojne signalne proteine i faktore koji se nazivaju adipokini. Raznolikost adipokina postoji u

---

pogledu, kako strukture, tako i funkcije. Ovde ne spadaju samo TNF, IL-6, već i hemokini (monocitini hemoatraktivni protein 1 (MCP-1), proteini alternativnog sistema komplementa, kao i proteini uključeni u hemostazu (aktivator inhibitora plazmiogena 1 (PAI-1)), regulaciju KP (angiotenzinogen), lipidni metabolizam (holesteril estri transfer protein, retinol vezujući protein, i adiponectin) koji regulise homeostazu glukoze, kao i angiogeneze (VEGF: vascular endothelial growth factor).

Belo masno tkivo je u interakciji sa svim drugim organskim sistemima. Adipociti luče različite faktore koji deluju na korteks nadbubrega, a preko leptina postoji direktna komunikacija između simpatičkog nervnog sistema i masnog tkiva. Simpatički nervni sistem igra važnu ulogu u regulaciji produkcije leptina, dok on stimuliše i simpatikus u različitim organima, uključujući bubrege i smeđe masno tkivo.

Veliki broj adipokina povezan je sa inflamacijom i imunim odgovorom. Mnogi autori čak povlače i paralelu između adipocita i imunih ćelija. Štaviše, preadipociti se mogu ponasati kao makrofazi. Pored citokina i hemokina kao što su TNF alfa, transforming growth factor beta, IL- 1, IL- 6, IL- 8, IL- 10, MCP-1, i macrophage migration inhibitory factor, tu su i proteini akutne faze koji takođe spadaju u adipokine, kao što su haptoglobin, serum amiloid A, i PAI 1. VEGF: angiogeni protein, NGF (nerve growth factor). Sam adiponektin ima antiinflamatorno dejstvo, što doprinosi insulinskoj senzitivnosti i različitim metaboličkim procesima.

Kako dijabetes doprinosi inflamaciji? Šećernu bolest karakteriše insulinska rezistencija i rekurentna hiperglikemija, a oba faktora imaju izraženi potencijal da doprinesu sistemskoj inflamaciji. Insulinsku rezistenciju prati hiperinsulinemija, a neki autori insulinu pripisuju i antiinflamatorna svojstva. Neke studije su upravo nekoliko godina dokazivale da insulin može smanjiti aktivnost NF kapa B faktora i na taj način smanjiti transkripciju nekoliko glavnih medijatora zapaljenja [74].

Medjutim, ukoliko i ne prihvatimo ovu sposobnost insulina, jasna je uloga hiperglikemije u stvaranju zapaljenskog sindroma. Kao kompenzatorni mehanizam, nakon oslobađanja inflamatornih medijatora, dolazi do aktivacije proteina poli ADP ribozne polimeraze. Ovaj protein modifikuje glavni enzim u glikozilaciji dodajući mu polimere ADP polimeraze. Na ovaj način, dolazi do

---

akumulacije intermedijatora u glikoliznom putu. Ovi intermedijatori aktiviju imunski odgovor redukovanjem sinteze antioksidativnog glutaciona, povećanjem sinteze AGEs, poremećajem nekoliko faktora transkripcije proteina i aktivacijom protein kinaze C (PKC) [75].

Malo se danas zna o ulozi adaptivnog imuniteta u inflamaciji izazvanoj gojaznošću. Neke studije su pokazale da masno tkivo u sebi sadrži i T ćelije, a da se karakteristike ovih ćelija upravo menjaju shodno povećanju/smanjenju stepena gojaznosti. Zapravo, ono što se događa jeste aktivacija TH1 tipa odgovora na aktuelni antigen, što rezultuje porastom proinflamatornog signala (IFN gama) a što, sa svoje strane, doprinosi aktivaciji makrofaga iz masnog tkiva u M1 fenotip [76].

Jagannathan 2010. godine pokazuje porast sekrecije IL-8, a pad sekrecije IL-10 beta ćelija u šećernoj bolesti [77].

Kako dijabetes dovodi do depresije? Porast profinlaminaturnih medijatora o kojima je već bilo reči, otkriva nam značajnu vezu koja objašnjava povećanu incidencu depresije medju pacijentima obolelih od DM tip 2. Zašto smo u studiji uključili samo pacijente sa tipom 2 secerne bolesti, jasno je s obzirom da je upravo ovaj oblik dijabetesa povezan sa povećanom količinom masnog tkiva i gojaznošću, koji su kao faktori, sa svoje strane, nezavisno povezani sa depresijom.

Dijabetes izaziva porast markera zapaljenja, hiperglikemija i moguće hiperinsulinemija zajedno doprinose neto porastu proinlaminaturnih faktora odn. proinlaminaturnom stanju u mnogim tkivima. Samo dopiranje proinlaminaturnih medijatora u centralni nervni sistem dovodi do aktivacije puteva koji vode u razvoj depresivnog sindroma, o čemu smo već govorili. T2DM povezuje se sa smanjenim volumenom oblasti mozga koji se danas povezuju sa depresijom, kao što su hipokampus i amigdala, što pothranjuje našu hipotezu da dijabetes zaista predstavlja biološki faktor rizika za nastanak depresije [78].

S druge strane, ne smemo zanemariti tip 1 DM jer su psihosocijalne implikacije dijabetesa veoma značajne za razvitak depresije, koje su u ovom tipu bolesti takodje izražene.

---

Kako depresija dovodi, sa svoje strane, do tipa 2 šećerne bolesti, kada već povežemo sve karike ovog važnog lanca. Porast sinteze i oslobađanja proinflammatoryh medijatora centralno, IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6, koji mogu doprineti sistemskoj inflamaciji, mogu preći hemato-encefalnu barijeru. Ovi medijatori imaju potencijal da utiču na insulinsku senzitivnost i funkciju beta ćelija pankreasa, na taj način dovodeći do poremećaja glikoregulacije, odn. nastanka T2DM. Gojazni pacijenti imaju povećani rizik od nastanka T2DM, kako je već navedeno.

Interakcija medijatora zapaljenja iz CNS-a sa masnim tkivom može doprineti amplifikaciji proinflammatoryh signala iz adipocita. Medijatori TNF-alfa i IL-6 korelišu sa depresijom, a mogu regulisati i produkciju nekoliko adipokina [79].

Takodje, depresija se povezuje sa visokim koncentracijama glukokortikoida kao i neosetljivošću na glikokortikoide što doprinosi inflamaciji preko supresije imunog sistema. Glikokortikoidi su takodje glavni kontra - regulatorni hormoni u delovanju insulina kada je u pitanju održavanje homeostaze glukoze, primarno kroz stimulaciju hepatične glukoneogeneze i inhibicije "re-uptake" glukoze od strane drugih tkiva. Pored ovih bioloških mehanizama, važno je naglasiti ponovo da psihosocijalni i bihevioralni mehanizmi depresije mogu doprineti kasnijem razvoju T2DM. Smatra se da je veći je rizik od pojave dijabetičnih komplikacija medju pacijentima koji boluju i od depresije, o čemu je već bilo reči. Danas se pretpostavlja da dijabetičari koji boluju i od depresije imaju značajniji porast proinflammatoryh medijatora, što dovodi do značajnije vulnerabilnosti prema komplikacijama.

Korišćenje antidepresiva se često uzima faktorom koji dovodi do pogoršanja glikoregulacije. Neke studije ukazuje na to da određeni antidpresivi dovode do dobijanja u težini, kao i dislipidemije, što može biti značajan biološki faktor, iako heterogenost u farmakološkim mehanizmima različitih grupa lekova može biti ključ za, do sada,postojanje nekonkluzivnih rezultata. Mnoge studije, sa druge strane, upravo pokazuju povezanost izmedju nelečene depresije i incidence dijabetesa.

Naravno, kao što je već bilo navedeno, ne smemo zaboraviti da kod dijabetičara, bilo da se radi o tipu 1 ili tipu 2, postoje brojni psihoemocionalni i psihosocijalni faktori koji doprinose povećanom riziku od nastanka depresije.Kod

---

ovih pacijenata postoje brojna prilagodjavanja koja ih dovode do toga da moraju smanjiti ili izbaciti različita zadovoljstva u životu, na taj način često prouzrokujući „bolest (ne)raspoloženja“.

S druge strane, depresija se povezuje sa promenama u ishrani i fizičkoj aktivnosti, što može biti uzrok povećanog rizika od nastanka šećerne bolesti. Dijabetes predstavlja hroničnu degenerativnu bolest koja ima ogroman uticaj na čitav sociokulturološki aspekt života pojedinca, što direktno pogadja, odn. menja percepciju njegovog ličnog zdravstvenog stanja. Ovo može dovesti do nedisciplinovanosti, odn. neodgovarajuće komplijanse na terapiju.

Danas se sve više pažnje poklanja antiinflamatornoj terapiji, koja bi mogla uticati na uzročne mehanizme oba komorbiditeta. Studije sa Ciklooksigenaza 2 inhibitorom pokazale su značajnu efikasnost u lečenju depresije [80].

Antagonista TNF alfa (etanercept) pokazao je takodje efikasnost u lečenju depresije kod pacijenata sa psorijazom [81].

Anakinra, rekombinantni IL- 1 pokazao se odličnim u lečenju T2DM takodje [82].

Meta analiza svih postojećih podataka ukazuje da je najefektivniji tretman kod dijabetičara sa depresijom, upravo psihoterapija sa edukacijom dijabetesa.

Pored same depresije, šećerna bolest je povezana i sa nekim drugim neuropsihijatrijskim poremećajima, kao sto su šizofrenija, Parkinsonova bolest, blagi kognitivni poremećaji i Alchajmerova bolest [82].

Jos davne 1997. godine ustanovljen je protokol nazvan originalno FST (forced swimming test) odn. test forsiranog plivanja, na animalnom modelu, koji indukuje stečenu bespomoćnost kod miševa koji se izvodi na taj način sto se miš stavlja u cilindar sa vodom i iz koga ne moze da pobegne. U ovom fenomenu, nakon indukovanog stimulusa koji stvara osećaj straha, bespomoćnosti kod pacova, bude se simptomi koji umnogome podsecaju na depresivne. Ovaj protokol se koristi kao metod za studije depresije, odn. za proučavanje kako antidepresivi deluju na te simptome i predviđaju kvalitet i korist ovih lekova. Zapravo, ishod eksperimenta procenjuje se na osnovu dužine imobilnosti zivotinje, tj. nakon

---

terapije antidepresivom, pacov se duze vremena bori, i time skraćuje period ukupne imobilnosti, odnosno „predaje“ [83].

S druge strane, Hilakivi-Clarke i saradnici su evaluirali različite protokole ponašanja miševa posle delovanja streptozotocina, toksina koji indukuje apoptozu beta pankreasnih ćelija nakon sistemske administracije. Nakon što bi se kod ovih miševa indukovao dijabetes, pronadjena je statistički značajna razlika samo u dužini imobilnosti, odn. „predaje“ u FST eksperimentu, u korist dijabetičara, kod kojih je vreme provedeno u neborbenosti, bilo duže. Da bi se protokol obrnuo, ovim miševima davan je insulin čime su obarane vrednostiglikemija, a samim tim dolazilo je do značajnog smanjenja perioda imobilnosti, odn. bespomoćnosti. Normoglikemični miševi, zaključeno je, bili su spremniji na borbu [84]. Što potvrđuje povezanost izmedju ova dva entiteta, odn. komorbiditeta.

Ukoliko se vratimo na citokine i na njihovu ulogu u patogenezi i lečenju depresije, možemo zaključiti jos nekoliko stvari. Od ranije smo rekli da depresija uključuje komplikovanu i obostranu povezanost izmedju imunog sistema i CNS-a. Danas se sve više govori da postoji povezanost izmedju proinflamatornih citokina tokom stresa, u razlicitim inflamatornim stanjima, infekcijama ili sistemskim bolestima, što sa svoje strane proizvodi turbulentne odgovore u CNS-u. Uloga citokina je značajna u patogenezi mnogih poremećaja kao sto su infekcije, autoimune bolesti, traume, neurodegenerativne bolesti [85].

Nema mnogo radova koji se odnose na ulogu citokina i njihove promene u koncentracijama pre i posle antidepresivne terapije.

Kvantitavni markeri imune funkcije kao što su leukociti, limfociti, neutrofili, monociti, bazofili, eozinofili, granulociti, CD4/CD8 ćelije, često su takodje poremećeni i u depresiji. Pad NKCA (natural killer cytotoxicity) i proliferativni odgovor limfocita takodje se beleži u depresiji. Haptoglobin, alfa 1 antitripsini i IgM, cesto su povišeni kod depresivnih, ukazujući na to da je ova bolest povezana sa inflamacijom, i da podseca na akutni inflamatorni odgovor [55]. Glavni inflamatorni citokini IL-1 i IL-6 kao i tumor nekrosis faktor (TNF) povišeni su u stanjima psihološkog stresa [56].



---

Upravo ovi direktni i indirektni efekti citokina u patofiziologiji depresije dovode nas do hipoteze odn. formulacije modela koji je nazvan „Cytokine induced deression“ odn. depresija izazvana citokinima.

Danas su sve značajniji dokazi koji upućuju da proinflamatorni citokini igraju možda glavnu ulogu u patofiziologiji depresije. Telesna bolest proizvodi obilje bioloških i bihevioralnih odgovora, uključujući groznicu, anoreksiju, gubitak u težini, poremećaj sna, motornu retardaciju, disforiju, anhedoniju, poremećaj kognicije i depresivno ponašanje, što se sve može videti u major depresiji. Zajedno gore navedeni simptomi, mogu se klasifikovati kao „bolesno ponašanje“.

Nakon svih ovih opservacija, postavilo se logično pitanje mogu li antidepresivi prevenirati početak ovakvog lanca imunološkog sleda događaja.

O načinima na koji proinflamatorni citokini utiču na metabolizam serotonina redukujući triptofan, već je govoreno. Govoreno je i o potentnom direktnom efektu proinflamatornih citokina na HPA osu. Citokini, kao IL -1 i IL- 6, TNF alfa i IFN alfa, pokazali su da svoje loše efekte proizvode remeteći funkciju glukokortikoidnih receptora (GRs).

U centralnom nervnom sistemu, citokini mogu svoj efekat ispoljiti aktivacijom HPA ose. Proinflamatorni citokini indukuju ekspresiju gena i sintezu CRF koji dovodi do oslobadjanja ACTH što, sa svoje strane, dovodi do sekrecije glukokortikoida. Aktivisana HPA osa, o čemu je već bilo govora, može dovesti do daljeg porasta proinflamatornih citokina preko kompleksne pozitivne povratne sprege. Stres može povećati nivo citokina i indukovati oslobadjanje KH a ovo dovesti do daljeg oslobadjanja citokina. Ove supstance mogu i direktno uticati na više kognitivne i emocionalne funkcije, što verovatno može dovesti do depresije i kognitivne disfunkcije [65].

### **Efekat antidepresiva na citokine**

Nekoliko studija poslednjih godina bavilo se ovom temom, uticajem antidepresivne terapije na visinu koncentracije citokina i njihovu funkciju. In vitro studije koristile su mononuklearne ćelije iz ljudske periferne krvi. Ove ćelije bi se inkubirale sa antidepresivima i potom pratila sinteza citokina.

---

Xia sa saradnicima jos 1996. godine nalaze da triciklični antidepresivi i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) mogu sniziti produkciju proinflamatornih citokina IL -6, IL -1beta, TNF alfa, IL-2 i IFN gama iz polimorfonukleara kod zdravih ljudi [86]. Godine 2000. Lin sa kolegama [87] pronalazi da moclobemid, inhibitor monoamin oksidaze A, snizava neke inflamatorne citokine kao sto su IL 8, TNF alfa, IL 10, ali ne i sve druge, IL 6, IFN gama.

Godine 2006. Diamond sa kolegama [88] ukazuje na to da različiti antidepresivi mogu imati različite efekte na funkciju citokina. Desipramin podiže nivo IL-1, Clomipramine smanjuje, dok Reboksetine, Fluoksetine i Trimipramine ne pokazuju značajan efekat na citokine. Produkcija IL-10 smanjena je uz pomoć desipramina, IL-12 trimipraminom. Koncentracije TNF-alfa nisu bile izmenjene pod uticajem bilo kog leka u ovom eksperimentu.

Ono što može da se zaključi, jeste da svi antidepresivi mogu stvoriti jak immunosupresivni efekat na čitavo telo, kako kod depresivnih pacijenata, tako i kod zdravih pojedinaca. Takodje, zapaženo je da je efekat više izražen kada se koristi krv gde su izolovani polimorfonukleari, nego kada se koristi puna krv [89].

Ex vivo studije takodje su se bavile merenjem produkcije citokina u punoj krvi ili uzimajući samo izolovane polimorfonukleare iz krvi depresivnih pacijenata, pre i posle tretmana antidepresivima. Ove studije usmeravale su na zaključak da su sve abnormalnosti u funkcionisanju citokina kod ovih pacijenata imale tendenciju da se isprave nakon psihijatrijskog tretmana [89].

Suprotno svim dosadasnjim nalazima koje smo spominjali, koja ukazuju da je depresija povezana sa višim koncentracijama inflamatornih citokina, 2001. godine Rothermundt i autori nalaze da IL- 2 i IFN - alfa bivaju sniženi tokom akutne faze depresije, a da se te vrednosti vraćaju na normalne nivoe nakon lečenja [90]. Kada je u pitanju antiinflamatorni citokin IL -10, primećene su takodje snižene vrednosti u akutnoj fazi, kao i normalizacija njegovih vrednosti nakon lečenja [90].

Nakon lečenja kako Sertralinom ili Imipraminom, sinteza citokina IL -1, IL-6 i IFN -alfa bila je snižena kod pacijenata koji su bili u remisiji, ali ne i kod onih

---

koji su imali simptomatsku bolest. Stimulisana produkcija IFN-gama bila je povišena u hroničnoj depresiji, ali snižena u akutnoj fazi depresije [91].

Za razliku od in vitro studija o kojima smo pisali, mnoge druge studije pokazale su sniženu produkciju citokina kod depresivnih pacijenata, koje bi porasle do normalnih vrednosti nakon upotrebe antidepresiva. Često nije bilo razlike u produkciji citokina izmedju grupe zdravih kontrola i nelečenih depresivnih pacijenata [92].

Zbog čega su ove razlike nastale, nije u potpunosti jasno. Nagadja se da bi uzrok mogao biti heterogena priroda same depresije. Rothermundt i autori 2001. godine razgraničavaju melanholičnu i nemelanholičnu major depresiju i pronalaze da oba tipa imaju različite imune obrasce. Nemelanholična depresija izaziva povišeni broj Le, limfocita i NK celija, dok u melanholičnoj depresiji postoji smanjena sinteza IL- 2, IFN- gama, i IL- 10 [93]. Takodje, različiti tipovi depresija, kao sto su neurotični, psihotični, bipolarni tip, mogu imati različite biološke mehanizme u osnovi bolesti, a, samim tim, i različite efekte na funkciju i produkciju citokina.

U poslednjih nekoliko godina, kao sto smo naveli, nekoliko studija je ispitivalo upravo efekat antidepresiva na nivo citokina u krvi i, naravno, efekat ovih lekova nije se svuda pokazao kao konzistentan, medjutim, najveći deo literature sa kojom se susrećemo, pokazuje tendenciju normalizacije vrednosti citokina nakon tretmana antidepresivima. IL-6 predstavlja citokin koji je nedvosmisleno pokazao tendenciju pada posle antidepresivnog tretmana.

Ako uporedjujemo različite grupe antidepresiva, Landmann i autori 1997. godine nalaze da moclobemid ne utice na nivo IFN gama [94]. U poredjenju sa tim TCAs ali ne i SSRIs pokrecu TNF alfa sistem. Tuglu sa autorima 2003. godine nalazi pad u već povišenim vrednostima TNF-alfa nakon terapije SSRI [95]. Dugotrajno održavanje antidepresivne terapije ne dovodi do povisenja TNF alfa koji su već primarno bili sniženi, u poredjenju sa zdravim dobrovoljcima, nakon 6 meseci [96]. Kim i autori 2002. godine nalaze da su vrednosti IL-12 bili incijalno povišeni kod depresivnih pacijenata, ali sniženi nakon 8 meseci od početka lečenja antidepresivima [97].

---

Uzimajući sve analize u obzir, dolazimo do krajnjeg zaključka da lečenje antidepresivima signifikantno smanjuje nivo IL-6, koji je povišen kako u akutnoj, tako i u hroničnoj depresiji, u najvećem broju ispitivanja koja su do sada sprovedena. Kako je jasno da postoje promene u sekreciji i vrednostima citokina u depresiji, a da nakon terapije dolazi do njihove normalizacije, odn. pada nakon terapije, ostaje da se razmatra šta je to što leži u osnovi ove povezanosti.

Shodno rezultatima najvećeg broja studija, može se zaključiti da je imunosupresivni efekat antidepresiva nezavistan od samog ishoda lečenja depresije [97]. Samo mali broj radova bavio se upravo procenom koje su to vrednosti citokina koje mogu predvideti ishod lečenja depresije.

O'Brien 2007. godine nalazi da vrednosti IL-6 i TNF-alfa vrednosti bivaju povišene kod onih pacijenata koji su rezistentni na terapiju, pre tretmana, u poredjenju sa pacijentima koji bi kasnije ipak odgovorili na antidepresive [89]. Eller 2008. godine dolazi do veoma značajnog rezultata da povišena vrednost TNF alfa najavljuje unapred nereagovanje depresije na Escitalopram što bi moglo biti prediktor ishoda lečenja. Suprotno ovome, IL-2R i IL-8, do danas nisu pokazali nikakve prediktivne vrednosti u ishodu lečenja [98].

Koji su to mehanizmi kojima možemo objasniti efekte antidepresiva na funkciju citokina. Smatra se da ovi lekovi povećavaju nivo intracelularnog cikličnog adozin monofosfata preko beta adrenoreceptora i ili aktivacije dopaminskih receptora. Porast intracelularnog cAMP kod različitih ćelijskih tipova (T ćelija, monocita, makrofaga, mikroglialnih ćelija) dovodi do pada proinflammatoryh citokina [99].

Porast nivoa cAMP aktivira cAMP put zavisan od protein kinaze (PKA) koji podize NFkB, transkripcioni faktor koji pospešuje ekspresiju proinflammatoryh gena. Drugi, PI-3 kinazni/AKT put dokazano biva inhibiran povišenjem cAMP [100].

Na ovaj način izgleda da i antiinflammatory citokini bivaju podstaknuti na sintezu, odn. povišeni cAMP dovodi do povećane ekspresije IL-10 mRNA i intracelularnog IL-10 kod monocita [101]. Samim tim, može se zaključiti da antidepresivi mogu inhibirati proinflammatory aktivnost citokina preko njihovog efekta na cAMP.

---

Koja je uloga serotonina i citokina? Periferni serotonin skladišten je u imunim ćelijama, uključujući T limfocite, monocite, mastocite, trombocite. Transport serotonina u imunske ćelije indukovan je citokinima kao što su IL-1, IFN-gama, IFN-alfa, i TNF alfa. Sinteza TNF alfa, IL-6, IFN-gama i IL-10 zavisi od intracelularnog 5-HT. Nekoliko proinflammatoryh citokina, uključujući IL-1, IFN-alfa, IFN-gama, TNF alfa, također dovode do povećanog transporta serotonina, na taj način smanjujući nivo ekstracelularnog serotonina [102].

Serotonergički antidepresivi povećavaju oslobađanje serotonina i smanjuju njegovo preuzimanje, što dovodi do iscrpljenja intracelularnih, ali povećanja ekstracelularnih koncentracija serotonina. Smanjeni nivo intraćelijskog serotonina redukuje koncentraciju citokina preko inhibicije mRNA ekspresije [103]. Povećani nivo ekstracelularnog nivoa serotonina podstiče imunosupresivni efekat. Antidepresivi smanjuju nivo nosača serotonina, što je povezano sa koncentracijom proinflammatoryh citokina [103].

Kao što je već delimično bilo reči, treba spomenuti da kod depresivnih pacijenata postoji manjak presinaptičkih monoamina. Inflammatory citokini aktivirajuIDO, enzim koji konvertuje triptofan (TRP) u kynurenin. Na kraju, ovaj put dovodi do smanjenja nivoa triptofana i smanjenja sinteze serotonina. Nizak nivo triptofana može modifikovati funkciju makrofaga kao i imunog sistema u globalu. Nizak nivo triptofana povezan je sa pozitivnim zapaljenjskim sindromom [104].

Dalje, niske vrednosti triptofana indirektno utiču na sintezu prostaglandina PGE<sub>2</sub>, i NO, koji dovodi do hipokampalnog oštećenja i gubitka kortikosteroidnih receptora u HPA negativnoj povratnoj sprezi [105]. Ono što antidepresivi čine jeste da inhibiraju produkciju PGE<sub>2</sub> i NO koja je indukovana citokinima, i to mehanizmima koji još nisu dovoljno ispitivani.

Nakon svega što smo naveli, potrebno je da se osvrnemo i na to koji su sve faktori koji utiču na nivo vrednosti koncentracije citokina, kao i na to koja su ograničenja svim istraživanjima, samim tim i definitivnim zaključcima koje bismo mogli izvući iz ovog komplikovanog spleta faktora o kojima smo pisali.

Inflamacija se blisko povezuje sa bihevioralnim parametrima kao što su nedostatak fizičke aktivnosti, sna, zloupotreba alkohola, pušenje, postojanje

---

bolesti koronarnih arterija, gojaznost i insulinska rezistencija, osteoporoza i bol različite prirode [106]. Bilo koji od ovih faktora potencijalno mogu da povećaju nivo proinflammatoryh citokina, a oni, sa svoje strane, mogu menjati efekat antidepressiva koji ovi imaju na citokine, o čemu je već bilo reči.

Pol i starost, odnosno starenje, mogu uticati na koncentraciju citokina. Svega nekoliko istraživanja bavilo se činjenicom da upravo pol igra veoma važnu ulogu u odnosu između depresije i sistemske inflamacije. Neke studije sugerišu da u opštoj populaciji muškarci imaju povećani rizik od nastanka inflamacije u depresiji, u poredjenju sa ženama [107], dok neke druge pokazuju povišeni IL-6 kod žena, što ukazuje na povećanu predispoziciju, kod žena, za inflamaciju [108].

Samo starenje se karakterise proinflammatorym stanjem, što može da doprinese početku onesposobljenosti i drugim bolestima koje se vezuju za starenje. Neka ispitivanja pokazuju da su IL-6, TNF alfa i IL-1 beta, veoma značajni za proces starenja [109]. Poremećaj funkcije različitih organa u starenju povezuje se sa razvojem takozvanog proinflammatorynog fenotipa u vaskularnom endotelu [110].

Ako želimo da odgovorimo na pitanje šta je to što predstavlja glavnu prepreku efikasnom lečenju depresije kod pacijenta obolelog od šećerne bolesti, moramo početi sa pitanjima u vezi sa uskom povezanošću između glikemijske kontrole, kognitivnog statusa i raspoloženja [111], [112]. O biofiziološkoj osnovi povezanosti između ove dve bolesti, naveli smo mnogo dokaza [23]. Ali, ne smemo zanemariti ni to da svaki neželjeni događaj koji se desi kao rezultat nedovoljno dobre glikemijske kontrole, a izazove ozbiljnu povredu, bolest ili komplikaciju bilo kog tipa, mora postati dodatni faktor koji otežava depresiju.

Od ranije je poznato da ne samo da se poremećaj mišljenja javlja u epizodama hipoglikemije ispod 2,5 mmol, već i u stanjima hiperglikemije, preko 18mmol. Jedan od autora, Cox [113], eksperimentisao je uz pomoć stimulatora vožnje, čime je dokazano da je prosudjivanje jedan od prvih aspekata kognitivne funkcije koji biva narušen u stanjima poremećene glikoregulacije. Pored toga što bi ovi pacijent bili nesvesni da su u stanju hipoglikemije, smatrali bi da im je funkcionisanje i sama vozačka performansa i dalje očuvana, čime bi naravno doveli u opasnost, kako sebe, tako i druge učesnike u saobraćaju.

---

Onog momenta kada je narušeno rasudjivanje pacijenta zbog poremećaja glikoregulacije, konsekventno dolazi do grešaka u postupcima nege i lečenja koje on sam na sebi sprovodi [114]. Drugi podaci pokazuju da je depresija povezana sa odloženim početkom nege za dijabetično stopalo, sto samo po sebi vodi do pogoršanja celokupnog stanja pacijenta, njegove invalidnosti i skorije smrti [115].

Pacijenti oboleli od dijabetesa znatno češće oboljevaju od kardiovaskularnih bolesti. Ova incidenca varira od dva do četiri puta veće učestalosti od nastanka kardiovaskularnog događaja kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare i to ne samo zbog većeg oboljevanja od vaskularnih bolesti, već i zbog toga sto u prisustvu dijabetične neuropatije pacijent ne oseća bol u akutnom koronarnom događaju. Kod pušača ovaj rizik se povećava do 15 puta u odnosu na nepušače [116]. Pored toga, korelacija izmedju kardiovaskularnog događaja i smrti je još izraženija kod obolelih od depresije u odnosu na pacijente obolele od šećerne bolesti.

## **Kognicija**

Pokazano je da se pacijenti ne mogu edukovati na odgovarajući način u vezi sa lečenjem ili prepoznavanjem akutnih komplikacija dijabetesa zbog narušene memorije i mišljenja koji se javljaju nakon ozbiljnije hipoglikemijske epizode. Uprkos uvreženim stavovima i verovanjima da niže vrednosti glikemije, kao i češće hipoglikemijske epizode izazivaju veće oštećenje kognicije, studije pokazuju da je zapravo nizi HbA1c, kao dugoročni pokazatelj glikoregulacije, povezan sa boljom kognicijom [117], [118].

Kognitivna disfunkcija se retko ispituje i testira kod dijabetičara, ali se smatra da ima nezavistan negativni uticaj na negu pacijenta. Do nedavno se nije znalo da postoji biofiziološka osnova povezanosti izmedju oštećenja u oblasti kognicije i dijabetesa, odn. varirajuće glikoregulacije.

Prefrontalne oblasti mozga na hiperglikemiju odgovaraju sintezom povišenih nivoa glutamat glutamin gama aminobutarat kiseline, koja se danas povezuje sa pojavom blage depresije i kognitivne disfunkcije, što nije neobično s obzirom da glutamat receptori igraju veoma važnu ulogu u procesu memorije [119].

---

Sa druge strane, i sama insulinska rezistencija, o kojoj je već bilo reči, ima izraženo negativan uticaj na kognitivnu disfunkciju [120].

Zapravo, objašnjenje za ovu pojavu moguće leži u inflamatornim markerima u moždanom tkivu, koji su povišeni u stanjima insulinske rezistencije. Smatra se da čak ovi faktori mogu započeti kaskadu događaja koja bi mogla rezultirati u povećanoj intencerebralnoj akumulaciji amiloida [120].

Mnoge vaskularne promene, koje se javljaju u dijabetesu, takodje pogadjaju kogniciju. Hiperaktivnost HPA ose može takodje potencijalno pogoršati mišljenje. Povećane koncentracije kortizola mogu dovesti i do poremećaja mišljenja i do depresije [121].

ADVANCE studija koja je ispitivala 11.140 pacijenata iz 215 centara u 20 zemalja pokazala je da je dijabetes mellitus nezavistan faktor rizika za pad u procesu mišljenja, ali drugi podaci pokazuju da postoji i bliska povezanost izmedju depresivnosti i pogoršanja kognicije. S druge strane, kognitivna disfunkcija povećava rizik od nastanka depresije [122]. U ovoj važnoj studiji ispitivan je odnos izmedju deterioracije u procesu mišljenja i kako je to pogoršavalo krvni pritisak, odn. pokušaje snižavanja glikemija [123].

Depresija u dijabetesu je povezana sa lošijom glikemičnom kontrolom, što je sa svoje strane povezano sa povećanom incidencom, ozbiljnošću depresije i pogoršanjem kognicije. Šta vise, neke novije studije pokazuju da depresija kao komorbiditet, kod odraslih pacijenata obolelih od dijabetesa povećava i rizik od nastajanja demencije i to 2,7 puta u periodu od 5 godina, u poredjenju sa kontrolnom grupom. Od testova procene korišćen je Mini Mental Status Exam (MMSE) skor da bi se pacijenti procenili kao normalnog, blago i izraženo narušenog kognitivnog statusa [124].

Meta analize pokazale su da je povišen nivo CRP povezan sa rizikom za nastanak šećerne bolesti [125]. Moguće je da je CRP indirektni pokazatelj insulinske rezistencije preko gojaznosti i masnog tkiva, sto predstavlja glavni izvor proinflamatornih citokina [126], [127]. CRP može imati direktno loše dejstvo na zid krvnog suda što dovodi do povećane endotelijalne permeabilnosti, i insulinske rezistencije [128]. Moguće je da i CRP i depresija nezavisno jedno od drugog



---

predstavljaju faktore rizika za nastanak šećerne bolesti, međutim smatra se da ovi faktori to čine i nezavisno jedan od drugog [129], [130].

Inflamacija i depresija povezane su sa različitim faktorima rizika za nastanak dijabetesa tip 2 kao što je insulinska rezistencija, gojaznost, pušenje, sedentarni način života. Povišen CRP i depresija povezani su sa metaboličkim sindromom, koji može biti stadijum koji prethodi dijabetesu [131].

### **Cirkadijalni ritam, dijabetes i depresija**

Poremećaj cirkadijalnog ritma postoji i kod T2DM i kod depresije [132], [133]. Sleep apnea kod dijabetesa je jedan od faktora koji pogoršava glikoregulaciju. Ekstremi dugog ili prekratkog spavanja pokazani su u depresiji, ali i u metaboličkom sindromu, dok je povišena koncentracija CRP sa IL-6 povezana sa dugim trajanjem spavanja, u depresiji [134], [23].

Oboleli od oba komorbiditeta imaju duži period REM faze a kraći „slow wave sleep“, što je takodje povezano sa povišenim nivoom citokina [135].

Na celularnom nivou, tzv. ekspresija tzv. Clock genes, gena zaduženih za kontrolu cirkadijalnog ritma, direktno je povezana sa nivoom glukoze našte [136].

Nekoliko studija radjeno je da bi se utvrdio efekat terapije antidepresivima na samu glikoregulaciju, odn. regulaciju šećerne bolesti. Godine 2000. Lustman sa saradnicima ove pacijente tretira fluoksetinom, Nortriptilinom hidrohloridom, sekundarnim aminom, tricikličnim antidepresivom, koji predstavlja jedini lek koji je prethodno testiran na placebo kontrolisanoj grupi sa dijabetičarima [137]. Uključeno je 60 pacijenata, od čega je 90% izdržalo 8 nedelja lečenje predvidjeno studijom, dok je njih 6, odn. 10% prevremeno napustilo studiju. Poboljšanje rezultata kada je u pitanju depresija, odn. simptomi depresije, značajno je bilo u grupi onih lečenih fluoksetinom u poredjenu sa placebo grupom, merenom BDI (Beck Depression Inventory) I HAMD (Hamiltonova skala depresije). S druge strane, tokom ova dva meseca, poboljšanje vrednosti HbA1c jeste zabeleženo u grupi tretiranih fluoksetinom, ipak ova razlika nije bila statisticki znacajna ( $p=0,13$ ).

---

Nije bilo značajne razlike u padu HbA1c kada su u pitanju risponderi i non-risponderi, prethodno odabrani na osnovu skala depresije. Takodje, tretman nije imao nikakav efekat ni na telesnu težinu pacijenata. Zaključeno je da fluoksetin jeste bio superioran u odnosu na placebo kada je lečenje depresije u pitanju, medjutim ne i kada je to bila glikoregulacija. Lek se dobro tolerisao, simptomi depresije su se poboljšali, ali je samo trajanje studije bilo i suviše kratko da bi pacijenti mogli zahvajujući svom boljem mentalnom ili psihičkom statusu da budu komplijantniji. Sam trend poboljšanja glikoregulacije, koji je zapažen, nije mogao da bude rezultat smanjenja telesne težine ili depresije. Moguće je da je fluoksetin uticao na razne druge nemerljive karakteritike, kao što je dejstvo insulina.

Kod gojaznih paijentata lek je doveo do malih poboljšanja i značajnog smanjenja insulinemije. Koristeći glukozni klamp Potter van Loon i autori sproveli su duplo slepu placebo studiju u kojoj je učestvovalo 8 gojaznih pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2 i 8 gojaznih koji nisu bili dijabetičari. Nakon 14 dana lečenja fluoksetinom došlo je do značajno bolje iskorišćenosti insulina na periferiji i smanjenja periferne insulinske rezistencije. Zaključeno je da fluoksetin može imati i druge efekte, nevezane za poboljšanje simptoma depresije [138].

U prilog povišenoj insulinskoj rezistenciji u depresiji govori jos jedna studija o kojoj je nesto ranije vec bilo reči [47], iz 2000. godine u kojoj je pokazano da pacijenti oboleli od depresije imaju povišene koncentracije insulina nakon OGTT, kao i smanjenu responsivnost same glikemije nakon dodavanja egzogenog insulina tokom ITT. U ovoj studiji posmatrano je 20 pacijenata. Bilo je 13 muškaraca i 7 žena starosti od  $44 \pm 14$  godina, sa TT BMI: od  $23.2 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>. Svi pacijenti imali su depresiju shodno DSM-IV kriterijumima. Od ukupnog broja, njih 12 pacijenata imalo je major poremećaj, a drugi depresivni poremećaj njih 8. Svi su imali normalnu glikemiju naste (FPG) u okviru ADA kriterijuma. Depresija je bila lečena antideprisivima (triciklicni, tetraciklicnim), nije bilo promene u BMI tokom ovog perioda. Glikemije naste, odn. bazalne glikemije se nisu promenile, ali tokom 30., 60., i 90. minuta tokom OGTT došlo je do značajnog pada. Koncentracije insulina tokom GTT-a, nakon sto su se skorovi kojima je testirana depresivnost značajno popravili, takodje su bile znacajno niže. Tretiranje depresije radjeno je izmedju 82 i 110 dana. Nakon ove intervencije insulinska senzitivnost značajno je poboljsana, a pojačana sekrecija insulina počela je da se smanjuje.

---

Depresivni pacijenti pokazali su smanjenu insulinsku senzitivnost nezavisno od ozbiljnosti depresije, a i nakon tretmana antidepresivima, pokazali su različiti stepen poboljšanja insulinske senzitivnosti. Bazalna glikemija nije se promenila. Kako pacijenti nisu gubili u TT, poboljšanje insulinske senzitivnosti, nije se moglo objasniti na ovaj način. Ipak, svi pacijenti promenili su određene navike, kao što je dnevna fizička aktivnost, imali su manje poremećaja spavanja, hranili su se zdravije, što je sa svoje strane moglo dovesti do smanjenja insulinske rezistencije.

Godine 2004. radjena je tzv. The Pathways Study [139], randomizovana studija u kojoj je 164 pacijenta obolelih od depresije i dijabetesa podvrgnuto posebnom tretmanu, za razliku od 165 pacijenta koji su nastavljani sa konzervativnim vidom lečenja kakvo je bilo i do tada. Kontrole su radjene na 3,6, i 12 meseci, praćeno je njihovo zadovoljstvo negom, odn. lećenjem bolesti, kao i njihov ukupni napredak. Da bi se evaluirala komplijansa na antidepresivnu terapiju, praćeni su klinički aspekt pacijenata, procenat onih koji su išli na redovne psihijatrijske kontrole, kao i vrednosti HbA1c. Kada je izvršeno poredjenje sa kontrolnom grupom, pacijenti podvrgnuti specijalnom programu "The Pathway study" imali su značajno poboljšanje, kako u komplijantnosti u odnosu na terapiju, u prvih 6 meseci, tako u i skor testova za depresiju. Medjutim, iako je depresija bila manje izražena, odn. simptomi ublaženi, poboljšanje u nivou HbA1c nije zapaženo [139].

Jos 1997. godine Lustman je posmatrao efekat nortriptilina na depresiju i glikoregulaciju u dijabetesu. Studija je bila duplo slepa, kontrolisana uz pomoć placebo grupe. U studiju je bilo uključeno 68 dijabetičara koji su loše glikoregulaisani, pri čemu njih 28, dijagnostikovano uz pomoc (DSM-IIIR), imalo je major depresiju. Ispitivanje je trajalo 8 nedelja, a Nortriptilin je doziran tako da plazma nivo ovog leka bude 50 do 150 ng/ml. Poboljšanje depresije mereno je uz pomoć Bekove skale depresije. Glikemija je merena uz pomoć Hba1c. Komplijansa je evaluirana uz pomoć glukometra sa elektronskom memorijom. Pokazano je da je Nortriptilin bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju poboljšanje simptoma depresije, ali ne i kada je u pitanju snižavanje vrednsoti HbA1c. Štaviše, analiza je ukazala da je direktan efekat Nortriptilina doveo do pogorsanja glikoregulacije [140].

---

Godine 1998. Lustman započinje studiju u kojoj depresivne dijabetičare tretira kognitivnom bihevioralnom terapijom (CBT), ne farmakološkom. U studiji je učestvovao 51 pacijent sa DM tip 2. Intervencija je trajala 10 nedelja. Kontrolna grupa nije dobijala antidepresive niti bilo koju drugu terapiju vezanu za psihički status. Step en depresije meren je uz pomoc Bekove skale depresije, glikoregulacija je merena uz pomoć HbA1c. Ishod lečenja proveravan je odmah nakon lečenja, kao i 6 meseci nakon intervencije. U poredjenju sa kontrolnom grupom, pacijenti tretirani CBT u 85% su postigli remisiju depresije (skor <9 na BDI), u kontrolnoj svega 6 od 22 pacijenta (27,3%). Na follow up-u 70% pacijenata u tretiranoj grupi postiglo je remisiju, u kontrolnoj grupi svega 33,3%. Vrednosti glikoziliranih Hgb nisu se razlikovala u ove dve grupe, odmah nakon intervencije, medjutim nakon follow up-a, srednji HbA1c bio je značajno bolji u CBT grupi, nego sto je to bio slučaj u kontrolnoj grupi (9,5% u poredjenju sa 10,9%;  $p=0,03$ ). Zapravo, kako je HbA1c tromesečni pokazatelj glikoregulacije, ne čudi da ovaj rezultat nije mogao biti zabelezen 10 nedelja nakon intervencije [141].

Williams i Katon 2014. godine objavljuju studiju o efektivnosti lečenja depresije kod starijih dijabetičara [142]. U studiju je bio uključen 1801 pacijent starosti minimum 60 godina obolelih od depresije, od čega je njih 417 imalo pridruženi dijabetes. Pojačana briga oko pacijenata podrazumevala je edukaciju, "problem solving treatment", podršku u vezi sa komplijansom antidepresivima, dok na antidijabetičnoj terapiji nije insistirano. Kontrole su obavljane odmah nakon intervencije, potom nakon 3, 6, i 12 meseci kada je u pitanju sama depresija, funkcionalnost pacijenta i kontrola dijabetesa. Glikozilirani Hgb kontrolisan je kod 293 pacijenta na samom završetku intervencije, potom nakon 6 i 12 meseci, ali kao i u mnogim slicnim studijama, nije bilo znacajnog pada, odn. poboljsanja.

Nakon 12 meseci, dijabetičari koji su bili podvrgnuti specifičnoj intervenciji imali su manje izražene znake depresije i značajno bolje opšte funkcionisanje (0: nema problema u funkcionisanju, 10: ne može da funkcionise) nego što je u pitanju grupa pacijenata koja je bila podvrgnuta uobičajenoj nezi. U intervencijskoj grupi, pacijenti su više vežbali, dok druge promene u ponašanju nisu bile zabeležene. Srednji HbA1c bio je  $7,28\% \pm 1,43\%$  odmah po završetku, a na follow up-u nije bilo promena. Medjutim, ono što se mora imati u vidu je da su svi pacijenti, ili barem najveći broj, imali dobru glikoregulaciju, te značajna poboljsanja nisu mogla biti ni

---

zabeležena. Šta je intervencija podrazumevala. Pacijenti su prisustvovali 20 minutnoj edukaciji, dobili su u papirnoj formi podatke u vezi sa lečenjem i depresijom u kasnijem životu, i savetovani su da se jave lekaru opšte prakse, medicinskoj sestri ili psihologu koji je bio uključen u studiju. Sam algoritam ove studije uključio je odabir odgovarajućeg antidepresiva (obicno SSRI), ili 6-8 kratkih sesija sturkturisane psihoterapije. Za pacijente koji su već bili na antidepresivima, ali su i dalje bili depresivni, preporuka parcijalnih respondera bila je da se poveća doza antidepresiva, dok je za non respondere savet bio da se u potpunosti promeni lek. Intervencije se nisu odnosile na dijabetes mellitus kao ni na druge koegzistentne bolesti. Za pacijente koji nakon 10 nedelja i dalje ne bi odgovorili na tretman, korišćene su dodatne metode, psihoterapija, hospitalizacija, elektrokonvulzivna terapija [142].

Godine 2013. grupa autora iz Španije posmatrala je kako na grupu od 48 pacijenata obolelih od DM tip 2 sa postojećim major depresivnim poremećajem, dijagnostikovanih uz pomoc BDI (skor  $\geq 16$ ), deluje lečenje citalopramom 20 mg dnevno, uzevši kao parameter: BDI skor, BMI, HbA1c, špansku verziju upitnika o kvalitetu života, sastavljenu od 36 pitanja. Takodje su praćeni socio-demografske karakteristike, komplikacije dijabetesa i komorbiditeti. Rezultati su ukazali da je kod 38 pacijenata koji su lećeni Citalopramom, došlo do značajnog poboljsanja u BDI skoru i u skoro svim oblastima praćenih upitnikom o kvalitetu zivota, ali nije došlo do razlike u nivoima HbA1c, obimu struka, niti BMI, što je prikazano na Tabeli 2 [143].

**TABELA 2****Table 3 – Evolution of the clinical, psychological and QoL parameters at baseline and after 6 months of citalopram.**

|                          | Baseline      | 6 Month-treatment | <i>p</i> |
|--------------------------|---------------|-------------------|----------|
| BMI                      | 30.79 ± 4.83  | 31 ± 4.54         | 0.56     |
| Waist circumference (cm) | 104 ± 13      | 106 ± 13          | 0.091    |
| HbA1c (%)                | 7.77 ± 1.97   | 7.73 ± 1.6        | 0.923    |
| BDI                      | 22 ± 6.9      | 14 ± 7.9          | 0.000    |
| General health           | 42.54 ± 21.68 | 48 ± 24.63        | 0.337    |
| Physical functioning     | 59.1 ± 20.33  | 67.27 ± 21.47     | 0.042    |
| Role-physical            | 47.5 ± 44.95  | 64.77 ± 43.41     | 0.023    |
| Role-emotional           | 32.73 ± 39.27 | 65.67 ± 43        | 0.001    |
| Social functioning       | 39.57 ± 28.79 | 59.54 ± 23.65     | 0.002    |
| Bodily pain              | 60.68 ± 27.8  | 59.5 ± 27.61      | 0.845    |
| Vitality                 | 38.86 ± 17.45 | 50.22 ± 23.37     | 0.021    |
| Mental health            | 36.89 ± 25.41 | 51.18 ± 21.44     | 0.012    |
| Health evolution         | 3.45 ± 0.73   | 2.63 ± 0.49       | 0.000    |
| Perception of health     | 5.4 ± 1.1     | 7.1 ± 1.1         | 0.000    |

BMI, body mass index; BDI, Beck Depression Inventory.

### **Promene kliničkih, psiholoških parametara i parametara kvaliteta žicota posle 6 meseci terapije cutalopramom (prema [143])**

U studiji radjenoj u Indiji, Dhavale, Panikkar i saradnici su pratili efekte lečenja depresije i anksioznosti na nivo glukoze u krvi kod dijabetičara. Rad je objavljen 2013. godine. Prevalenca depresije sa ili bez anksioznosti u samoj studiji bila je 39%. Nakon što je započeta terapija escitalopramom, praćeni su relevantni parametri i pokazano je smanjenje fasting i postprandijalnih glikemija tokom follow up-a kod 47% pacijenata, što je bilo statistički značajno. Pacijenti su evaluirani uz pomoc DSM IV TR kriterijuma za dijagnozu depresije, MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) i HAMA, da bi se procenila ozbiljnost depresije i anksioznosti. Intervencijski period bio je 6 nedelja [144].

Godine 2006. Lustman i Clouse rade studiju sa sertralinom, da bi utvrdili da li kod dijabetičara ovaj lek može da prevenira recidiv major depresije [145]. U pitanju je bila duplo slepa, placebom kontrolisana studija. Pacijenti koji su ušli u remisiju kada je depresija u pitanju, nastavili su terapiju ovim antidepressivom (79

---

pacijenata), ili placebom (73 pacijenta), i nakon follow up-a od 52 nedelje, ponovo su kontrolisani. Ukoliko bi se recidiv depresije javio ranije, kontrola bi bila takodje obavljena ranije. U studiju su bila ukljucena 152 pacijenta prosečne starosti 52,8 godina, a sama intervencija trajala je 16 nedelja. Sertralin se pokazao kao odlična profilaksa u odnosu na recidiv depresije, u poredjenju sa placebom. U ove dve grupe, vreme od remisije do recidiva depresivne episode, značajno se razlikovao. Odnos je bio 226 dana kod onih lečenih sertralinom, a 57 dana u placebo grupi. Glikozilirani hgb značajno je opao za  $0,4\% \pm 1,4\%$ ,  $p=0,002$ , a ostao je snižen u odnosu na bazalnu vrednost pre intervencije,  $p=0,002$ . Ova vrednost se nije razlikovana medju grupama, sa i bez terapije u remisiji [145].

Hartmann, Kopf i autori 2012. godine sprovode intervenciju uz pomoć redukcije stresa, tzv. (Mindfulness based stress reduction intervention) i prate progresiju nefropatije (albuminuriju) kao i subjektivni osećaj zdravstvenog stanja kod tip 2 dijabetičara [146]. Glikozilirani hemoglobin nije praćen u ovoj studiji [147]. Grupa je bila sastavljena iz 110 pacijenata, pri cemu je njih 53 tretirano na ovaj način, ostali su bili kontrola. Studija je bila dizajnirana da bi ispitala dugoročne posledice tokom perioda od 5 godina. U radu su prezentovani rezultati nakon jedne godine prćenja. Grupa gde je sprovedjena ova intervencija pokazala je niži stepen depresije, kao i poboljšanje kada je u pitanju sveukupno zdravstveno stanje, ali nije bilo razlike u mikroalbuminuriji. U grupi gde je intervenisano na gore navedeni način, stress je bio značajno redukovano [147].

Wang 2007. godine iznosi meta analizu 3 randomizovane kontrolisane klinicke studije koje su se bavile efikasnosu nefarmakoloskog vida lečenja depresije, kod dijabetičara, i efekata ovih mera na samu glikoregulaciju [148]. Nefarmakoloske mere podrazumevale su kognitivnu bihevioralnu terapiju. Kao zakljucak, Wang iznosi da nefarmakoloske mere dovode do ublazavanja simptoma depresije, ali sami efekti na glikoregulaciju, praćenu preko HbA1c, praktično su zanemarljivi [148].

---

## 2.0 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje sprovedeno je radi utvrđivanja sledećih ciljeva. *Primarni cilj* bio je:

- Utvrditi da li dodatak antidepresiva postojećoj insulinskoj terapiji u pacijenata obolelih od šećerne bolesti i depresije može dodatno poboljšati glikoregulaciju.

*Sekundarni cilj* bio je:

- Utvrditi da li ovakvo lečenje antidepresivima dovodi do pogoršanja lipidnog i inflamatornog statusa kod ovih pacijenata, koji predstavljaju faktore rizika za nastanak komplikacija šećerne bolesti.

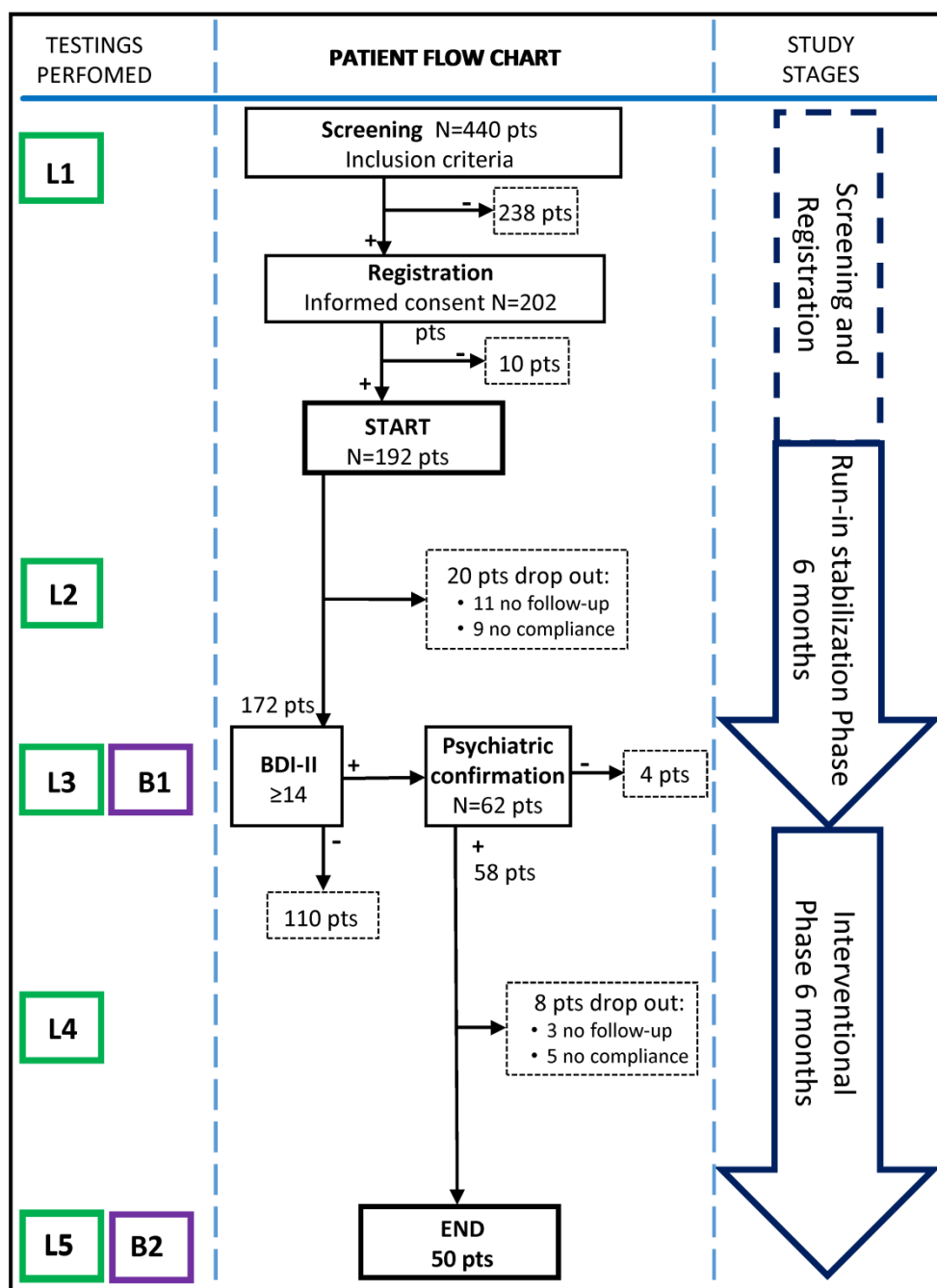
## 3.0 METODE ISTRAŽIVANJA

Prospektivna, intervencionalna, unicentrična, multidisciplinarna studija, sa pacijentima koji su sami sebi bili kontrola, obuhvatila je pacijente obolele od tipa 2 dijabetesa, uzrasta od 18 do 65 godina starosti. Pacijenti su imali loše regulisanu šećernu bolest (HbA1c >8%) i bili su u stanju da daju svoj informisani pristanak, kao i da popune upitnike. Iz studije bili su isključeni oni koji su bili zavisni od alkohola ili psihoaktivnih supstanci, žene koje su u drugom stanju ili u periodu laktacije, pacijenti kod kojih postoji dijagnoza koronarne bolesti, ili pak, oni u poodmaklom stadijumu bubrežne slabosti.

Studija je obuhvatala dve faze, kao što je prikazano na Grafikonu 4. Prva je podrazumevala stabilizaciju terapije T2DM, što je sprovedjeno od strane endokrinologa, a druga je bila intervencionalna, sprovedjena od strane psihijatra, u kojoj su uključivani antidepresivi.



**GRAFIKON 4**



U prvoj fazi, pacijenti su ili prevodjeni na insulinsku terapiju, usled sekundarnog neuspeha lečenjem oralnim hipoglikemicima, ili je doza insulina optimizovana dok se ne bi uspostavila relativno zadovoljavajuća glikoregulacija. Odluke o sprovodjenju, odn. korekciji antidiabetesne terapije donošene su na osnovu povišenih vrednosti HbA1c.

---

Prisustvo komplikacija šećerne boleti, ili komorbiditeta, kao što su polineuropatija, angina pectoris, nefropatija, retinopatija, hipertenzija ili hiperlipidemija uzimane su takodje u obzir, te je ovim pacijentima ordinirana i terapija koja bi im olakšala simptome, ili regulisala bolest.

Faza stabilizacije bila je neophodna da bi se omogućila stabilna glikoregulacija pre započinjanja intervencije uz pomoć antidepresiva. Bilo je posebno važno da se eliminišu pojedinačne epizode situacione depresije, koja bi bila uzrokovana neodgovarajućim režimom lečenja šećerne bolesti, kako je upravo opisana pozitivna korelacija sa depresivnim simptomima kod pacijenata lečenih antidijabetesnom terapijom, a ne i kod onih koji nisu bili lečeni [149]. Dakle, ova faza bila je neophodna da bi se otklonile, ili barem, minimallizovale sve stresne situacije, pošto je poznato da je stress jedan od osnovnih etioloških činilaca u nastanku kako depresije, tako i dijabetesa [150], [144], [151].

Svim pacijentima uključena je terapija statinima, shodno najnovijim preporukama [152], [153], [154]. Atorvastatin bio je izabran kao lek izbora, zbog dokazanog benefita koji ima u lecenju pacijenata obolelih od šećerne bolesti [155], povoljnog bezbednosnog profila kako u opstoj populaciji [156], [157], [158], tako i u dijabeticara [159], kao i potentnog efekta na lipidni profil [160], [161].

Hipertenzivni pacijenti lečeni su antihipertenzivima u skladu sa preporukama. Pacijenti sa polineuropatijom dobijali su terapiju koja bi ima smanjila tegobe.

Na kraju faze stabilizacije, pacijenti su podvrgnuti testiranju za depresiju, pre nego sto bi bila započeta intervencionalna faza antidepresivima. Ovo testiranje sprovedeno je uz pomoc Beck Depression Inventorz BDI II, što predstavlja upitnik kojim je moguće samoprocenjivanje. Ovaj test pokazao je pokazao senzitivnost od 81% i specifičnost od 92%, kao i odgovarajuću korelaciju sa drugim, kompleksijim instrumentima, kao sto je Hamilton Depression Scale [9].

Oni pacijenti kod kojih bi pomoću uz pomoć BDI II testiranja bilo dijagnostikovano prisustvo depresije, mogli su da udju u studiju. Kod svakog od ovih pacijenata radjen je intervju sa psihijatrom, koji bi dodatno potvrdio postojanje major depresije. U slučaju postojanja bipolarnog poremećaja, ili nekog

---

drugog psihijatrijskog poremećaja, alkoholizma, narkomanije, pacijenti bi morali da napuste studiju.

Ukoliko bi zadovoljavali uključujuće kriterijume, pacijentima bi bila ordinirana terapija serotoninskim inhibitorima, a sam izbor leka bio je ostavljen psihijatru. U skladu sa profilom pacijenta, njegovom hepatičkom ili burežnom funkcijom, kao i farmakokinetikom lekova. Ordinirani lek bio bi titriran do odgovarajuće optimalne doze. Ukoliko bi ordinirani lek zahtevao značajnu promenu doze, pacijent bi takodje morao da bude isključen iz istraživanja.

Svi pacijenti imali su najmanje jednu kontrolu u obe faze ispitivanja, u periodu od 3 meseca, kao i dodatne kontrole ukoliko je to bilo potrebno. Komplijansa pacijenata bila je ispitivana na zakazanim posetama, na taj način što su pokazivali prazne kutije lekova, koje bi tada bile prebrojavane.

### **Prikupljanje podataka**

Svim ispitanicima određivana je telesna težina, visina, indeks telesne mase (ITM).

Lipidni profil (Ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi) na početku ulaska u prvu fazu (stabilizacije), na kraju ove faze, odnosno početku druge faze (intervencionalne), i nakon 6 meseci od zapocinjavanja druge faze. Određene su enzimskim metodama na biohemijском autoanalizatoru Abbott Spectrum, Illinois, USA. Koncentracija HDL holesterola određivana je fosfovolframat/magnezijumovom metodom (LDL i VLDL lipoproteini se istalože, a u supernatantu se određuje koncentracija HDL holesterola enzimskom metodom), dok je koncentracija LDL holesterola određena računskim putem, korišćenjem Friedewald-ove formule.

HbA1c koji je bio pokazatelj glikoregulacije, radjen je uz na aparatu Dimension RxL Max Integrated Chemistry Sistem, Siemens Medical Solutions, USA, PETIA imunometodom. Analize HbA1c su radjene na početku ispitivanja I faze, na pocetku I na kraju II faze ispitivanja.

---

CRP je određivan na aparatu Dimension RxL Max Integrated Chemistry Sistem, Siemens Medical Solutions, USA, PETIA imuno metodom. Referentne vrednosti za CRP su do 6 mg/l.

## **Statistička analiza**

Svi prezentovani i obradjeni podaci dobijeni su iz bolničkog informacionog sistema (Heliant LLC, Beograd, SRB). Njihova konačna analiza je radjena pomoću statističkog programskog paketa SPSS (IBM SPSS verzija 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

U analizi primarnih podataka za prikaz deskriptivne statistike kontinuirane promenljive su prikazane kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (SD), odnosno kao medijana sa odgovarajućim rasponom, zavisno od distribucije podataka. Normalnost distribucije podataka testirana je Kolmogorov-Smirnoff-ovim testom. Neparametrijski podaci prikazani su kao distribucije frekvencija. Za statističko testiranje hipoteza korišćeni su: t-test za dva zavisna uzorka i Wilcoxonov test, zavisno od normalnosti distribucije podataka. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Od metoda za analizu zavisnosti izmedju poboljsanja statusa depresije i poboljsanja metaboličke kontrole dijabetesa, kao i njene direkcione prirode korišćen je Pearsonov koeficijent linearne korelacije. Prema dobijenom Pearsonovom koeficijentu  $r$ , testirana je značajnost ove veze na nivou statističke značajnosti od 0,05 za dvosmerni test.

## **1.0 REZULTATI**

### **Demografske i kliničke karakteristike**

Nakon skrininga pacijenta, ukupno 192 pacijenta su ušla u prvu, stabilizacionu fazu studije. Pošto je tokom iste otpalo ukupno 20 ispitanika, 172 pacijenta su testirana uz pomoć BDI II upitnika na kraju ove faze. Od toga su ukupno 62 pacijenta ostvarili na ovom testu skor od preko, odnosno jednako, 14. Četiri pacijenta su zatim isključena od strane psihijatra, te je ukupan broj od 58

---

ušlo u intervencijsku fazu studije. Tokom 6 meseci, koliko je trajala ova faza, 3 pacijenta su isključena jer se nisu pojavili na svojim zakazanim kontrolama. Dodatnih pet pacijenata je isključeno jer se nisu pridržavali savetovane terapije (ili insulin ili antidepresiva). Antidepresivi su prepisivane od strane psihijatra. Ova terapija je bila dobro tolerisana, bez pojave značajnih neželjenih događaja koji bi iziskivali njihov prekid, odnosno prevodjenje na drugi vid terapije.

Dakle, svi prikazani rezultati su bazirani na preostalim 50 pacijenata. Bazične demografske i kliničke karakteristike pacijenata prezentovane su u Tabeli 3. U istraživanju je učestvovalo 31 (62%) žena i 19 (38%) muškaraca. Svi ispitivanici su bili belci, niko od pacijenata nije pripadao populacijama za koje se zna da nose povišeni rizik od oboljevanja od porodične hemoglobinopatije. Od učesnika u studiji, isključeni bi bili oni pacijenti koji su imali ozbiljan stepen renalne ili hepatične slabosti, što bi moglo dovesti do izmenjenog životnog veka eritrocita.

**TABELA 3.****OSNOVNE DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA**

| <b>Promenljiva</b>                         | <b>Studirana populacija (n=50)</b> |
|--|------------------------------------|
| Uzrast (godine) $\bar{x} \pm SD$           | 57.8 $\pm$ 7.3                     |
| Pol:                                       |                                    |
| Muški                                      | 19 (38%)                           |
| Ženski                                     | 31 (62%)                           |
| Telesna težina (kg) $\pm SD$               | 81.3 $\pm$ 13.3                    |
| BMI (kg/ m <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm SD$ | 27.1 $\pm$ 3.7                     |
| 18.5-24.9                                  | 14 (28%)                           |
| 25-29.9                                    | 23 (46%)                           |
| $\geq 30$                                  | 13 (26%)                           |
| Fizička aktivnost:                         |                                    |
| Bez aktivnosti                             | 7 (14.0%)                          |
| 1 x nedeljno                               | 12 (24.0%)                         |
| 2 x nedeljno                               | 21 (42.0%)                         |
| $\geq 3$ x nedeljno                        | 10 (20.0%)                         |
| Obrazovanje:                               |                                    |
| Osnovna škola                              | 7 (14%)                            |
| Srednja škola                              | 32 (64%)                           |
| Visoka škola                               | 9 (18%)                            |
| Univerzitet                                | 2 (4%)                             |
| Bračni status:                             |                                    |
| U bračnoj zajednici                        | 24 (48%)                           |
| Nisu u bračnoj zajednici                   | 26 (52%)                           |
| Prihodi u domaćinstvu (u dinarima):        |                                    |
| Bez prihoda                                | 3 (6%)                             |
| <20.000                                    | 9 (18%)                            |
| 20.000 – 40.000                            | 26 (52%)                           |
| 40.000 – 60.000                            | 11 (22%)                           |
| >60.000                                    | 1 (2%)                             |
| Konsumiranje alkohola                      | 9 (18%)                            |
| Pušenje                                    | 25 (50%)                           |
| Hipertenzija                               | 35 (70%)                           |
| Hiperholesterolemia                        | 39 (78%)                           |
| Angina pectoris                            | 8 (16%)                            |
| Nefropatija                                | 6 (12%)                            |
| Retinopatija                               | 11 (22%)                           |
| Neuropatija                                | 10 (20%)                           |
| Korišćeni antidepresivi (SSRI):            |                                    |
| escitalopram                               | 24 (48%)                           |
| sertraline                                 | 20 (40%)                           |
| paroxetine                                 | 3 (6%)                             |
| citalopram                                 | 2 (4%)                             |
| fluoxetine                                 | 1 (2%)                             |

Promene u parametrima metabolizma ili glikoregulacije, kao i rezultati psihološkog testiranja, prikazani su u Tabeli 4. Sva laboratorijska merenja radjena su na 1. početku studije 2. na kraju faze I, 3. na kraju intervencionalne faze sa antidepresivima, kako je prikazano tabelom protokola (Grafikon 4).

**TABELA 4**

**Glikemijski, metabolički i psihijatrijski parametri tokom trajanja studije**

| Promenljiva:                              | Početak studije<br>(n=50)<br>◇ | Kraj Uvodne<br>(Stabilizacione<br>faze) n=50<br># | Kraj<br>Interventne<br>faze (n=50)<br>§ | <i>p</i>                    |
|---|--------------------------------|---|---|-----------------------------|
| HbA1c<br>( $\bar{x} \pm SD$ )             | 10.0±1.8                       | 8.5±1.2   | 7.7±0.7                                 | ◇/# p<0.001<br>#/§ p<0.001  |
| Ukupni holesterol<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | 6.1±1.3                        | 5.6±1.0   | 5.7±1.1                                 | ◇/# p=0.003<br>#/§ p=0.316  |
| Trigliceridi<br>(mediana (opseg))         | 2.2<br>(0.4-16.4)              | 1.8<br>(0.3-4.4)                                  | 1.8<br>(0.4-9.3)                        | ◇/# p=0.004<br>#/§ p=0.481  |
| CRP<br>(mediana (opset))                  | 5.8<br>(1.1-22.3)              | 3.8<br>(0.8-12.0)                                 | 3.2<br>(0.5-12.9)                       | ◇/# p= 0.002<br>#/§ p=0.132 |
| BDI-II skor<br>( $\bar{x} \pm SD$ )       | /                              | 30.4±13.2   | 23.5±11.0                               | #/§ p=0.002                 |

**Tabela, legenda:** ◇/# = značajnost razlike između početka studije i kraja uvodne, stabilizacione faze, #/§= značajnost razlike između kraja uvodne, stabilizacione faze i kraja interventne faze sa antidepresivima. Jedinice merenja: HbA1c (%), holesterol (mmol/L), trigliceridi (mmol/L), CRP (mg/L).

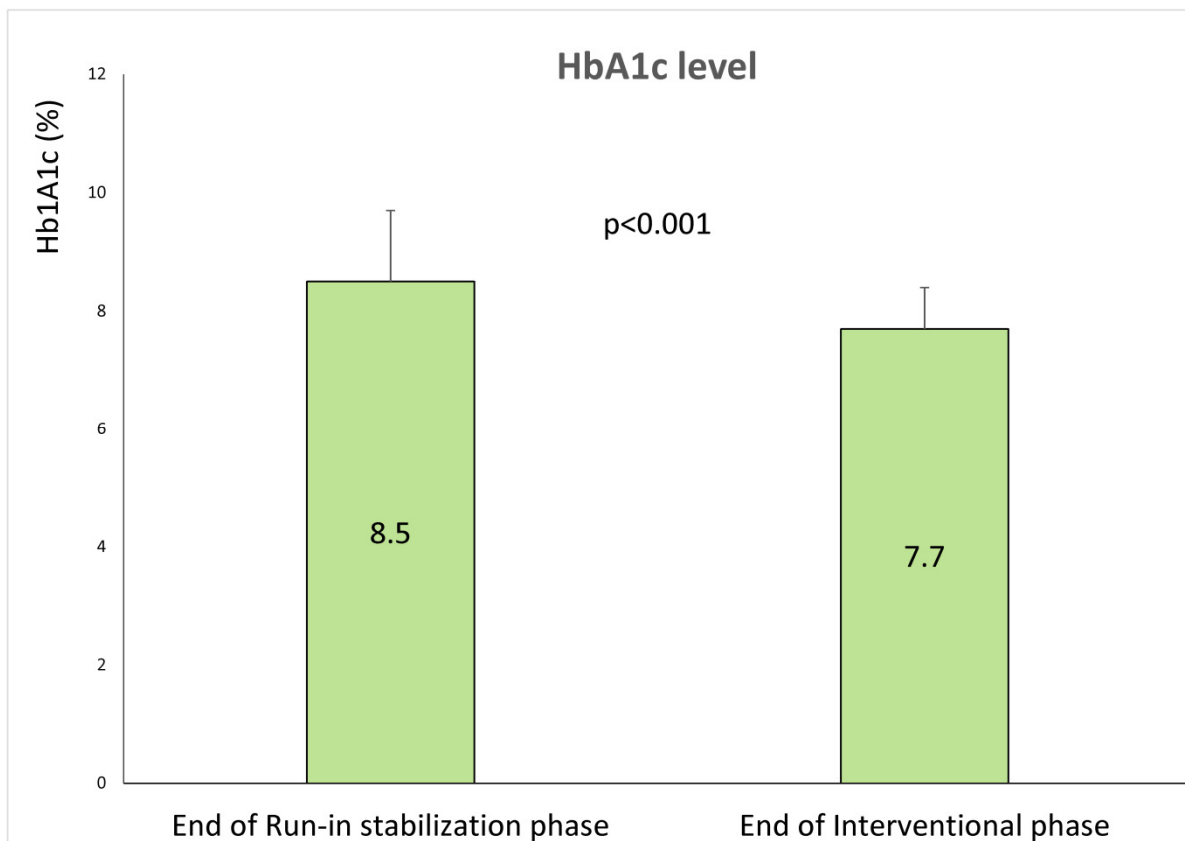
Glikozilirani Hgb značajno je oboren od 10% ± na početku ispitivanja do 8,5%±1,2% (p<0,001) na kraju stabilizacione faze, kao i od 8,5%±1,2% na kraju stabilizacione faze do 7,7±0,7% (p<0,001) na kraju intervencijske faze. Pomenuta stabilizacija HbA1c od 1,5% kao poboljšanje od 0,8% u toku intervencije uz pomoć antidepresiva bilo je statistički i klinički značajno u skladu sa standardima kliničke prakse i očekivanim ciljevima studije.

Poboljšanje u toku stabilizacije bilo je rezultat optimizacije antidijabetesne terapije, strogih dijetetskih režima, i modifikacija životnog stila. Poboljšanje tokom

---

faze II, bilo je rezultat ordiniranih antidepresiva jer su svi drugi faktori ostali konstantni i nepromenjeni tokom intervencijske faze. Postignuto je značajno poboljšanje glikoregulacije kao rezultat dejstva antidepresiva, što je predstavljao primarni cilj studije, predočeno na Grafikonu 5.

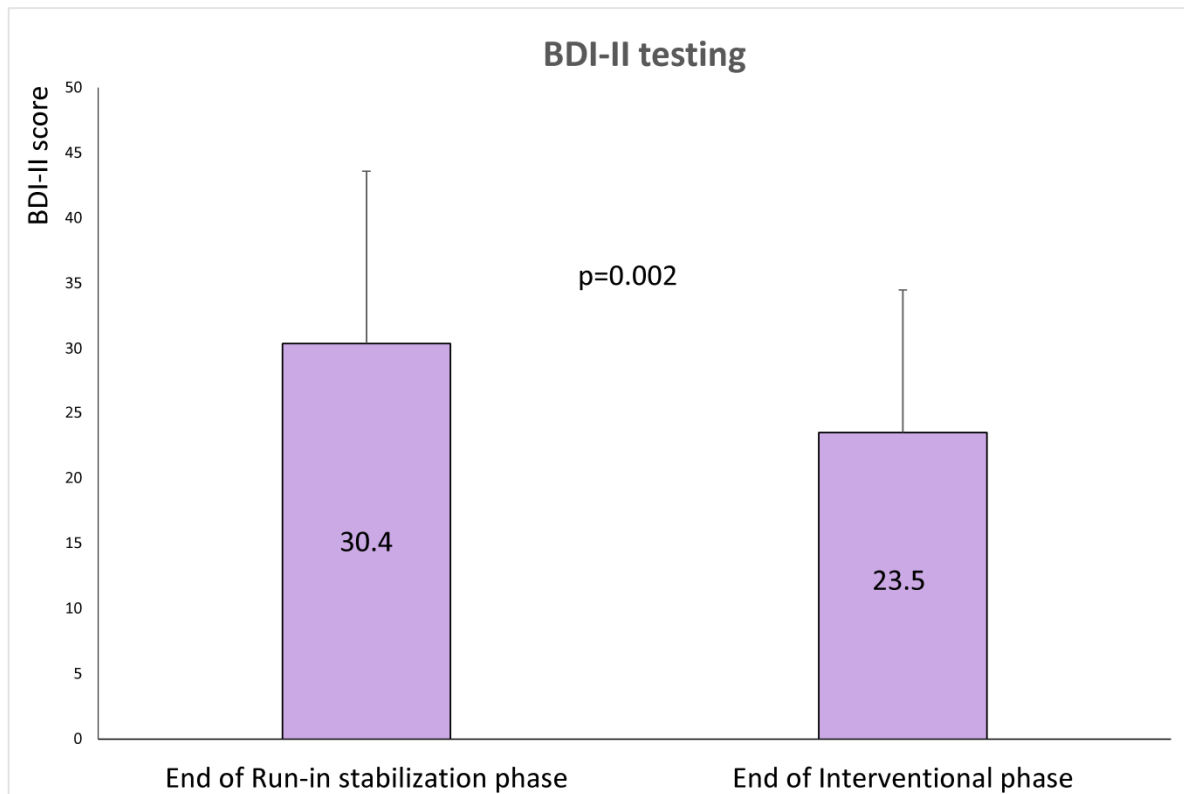
**GRAFIKON 5**



Poboljšanje u skoru depresije, nakon ordiniranja antidepresiva potvrđeno je značajnim padom u poenima BDI II (od  $30,4 \pm 13,2$  do  $23,5 \pm 11,0$ ) ( $p=0,02$ ) tokom interventne faze, kao što je prikazano na Grafikonu 6. Posmatrani pad u skoru BDI II od 6,9 predstavlja klinički značajno poboljšanje depresivnog statusa kod pacijenata u studiji.



## GRAFIKON 6



Kada je u pitanju lipidni profil, beleži se značajan pad, odnosno poboljšanje u vrednosti holesterola od 7,7% (od  $6,1 \pm 1,3$  do  $5,6 \pm 1,0$ ) ( $p=0,03$ ) u toku stabilizacione faze, što je predstavljalo efekat terapije statinima i komplementarnih dijetetskih intervencija. Pad u vrednosti holesterola bio je izraženiji kod "statin naivnih" pacijenata (20,5%) ( $n=21$ ) na početku studije, i to od  $6,8 \pm 1,3$  do  $5,4 \pm 0,9$  tokom stabilizacione faze ( $p>0,001$ ). Tokom sledstvene intervencijske faze antidepresivima, vrednost holesterola nije se značajno menjala (od  $5,6 \pm 1,0$  do  $5,7 \pm 1,1$ ) ( $p=0,32$ ).

Vrednost triglicerida je opala značajno (18,2%) tokom faze stabilizacije i to od 2,2 (0,4-16,4) na početku, do 1,8 (0,3-4,4) na kraju, što je predstavljeno medijanom  $p=0,004$ , a što je bio rezultat poboljšanja glikemijske kontrole i delimično sekundarno kao posledica terapije atorvastatinom.

Trigliceridi su ostali nepromenjeni, i to od vrednosti 1,8 (0,3-4,4) na početku do 1,8 (0,4-9,3) na kraju intervencijske faze antidepresivima,  $p=0,48$ .

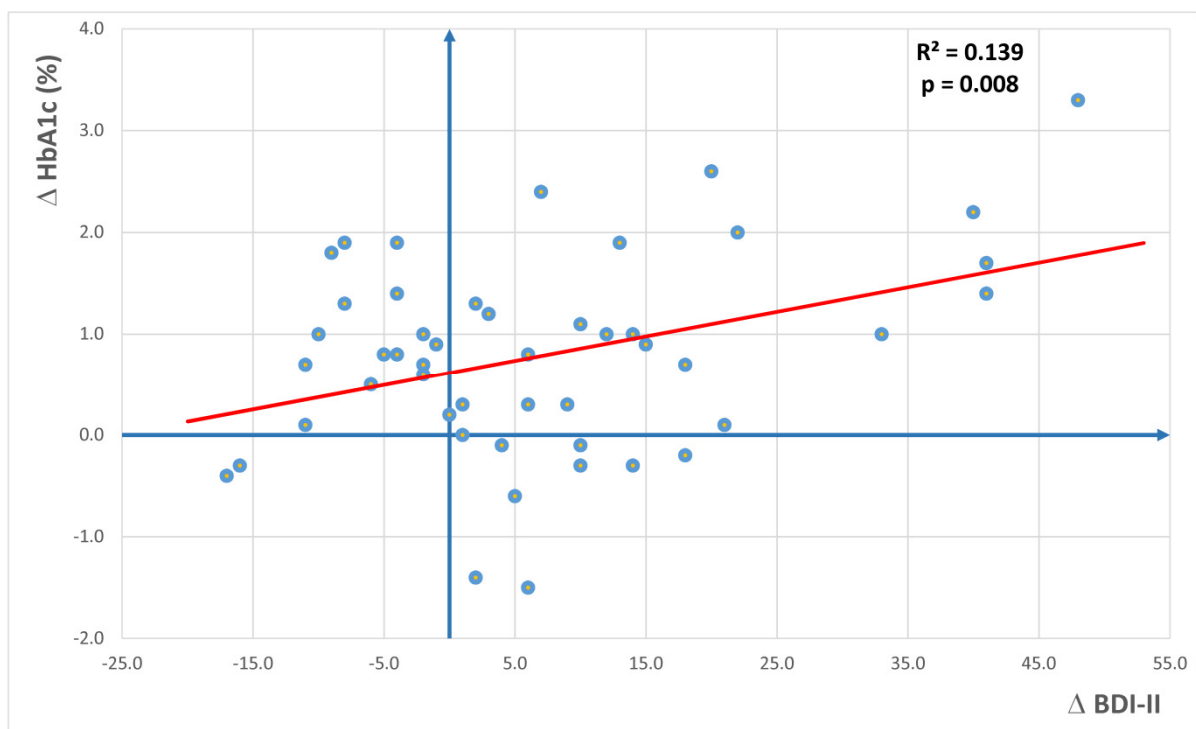
Dobijene vrednosti holesterola i triglicerida tokom interventne faze antidepresivima upravo potvrđuju sekundarni cilj studije, neutralnost SSRI antidepresiva na lipidni profil kod pacijenata obolelih od depresije i dijabetesa.

Konačno, CRP opao je značajno (31,2%) tokom stabilizacione faze, i to od 5,8 (1,1-22,3) na početku do 3,8 (0,8-12,0) na kraju, predstavljeno kao srednja vrednost (raspon) ( $p=0,002$ ).

Vrednosti CRP nisu se značajno promenile tokom sledeće faze, interventne, od 3,8 (0,8-12) na kraju stabilizacione faze do 3,2 (0,5-12,9) na kraju intervenionalne faze ( $p=0,132$ ), potvrđujući na taj način svoj neutralni efekat na inflamaciju, što je takodje bio sekundarni cilj studije.

Povezanost, kao i smer povezanosti, izmedju promena u skoru depresije i poboljšanja glikoregulacije tokom interventne faze, merena je uz pomoć Pearson-ovog korelacionog testa. Snažna pozitivna linearna korelacija beleži se izmedju poboljšanja u skoru BDI II i glikemijske kontrole Delta HbA1c ( $R^2=0,139$ ), sa odgovarajućim  $p=0,008$ , kao što je prikazano na Grafikonu 7.

## GRAFIKON 7



---

## 5.0 DISKUSIJA

Nekoliko studija se u poslednje vreme bavilo uticajem depresije na glikemijsku kontrolu. Richardson sa kolegama je razmatrao dugoročne efekte depresije na kontrolu dijabetesa. Tokom 4 godine, koliko je trajao follow up, utvrđeno je da je postojala značajna povezanost depresije i povišenih vrednosti glikemija, zaključivši na taj način da je depresija povezana sa prezistentno povišenim nivoom HbA1c tokom čitavog perioda praćenja [162].

Neke meta analize bavile su se upravo rezultatima lečenja depresija u dijabetesu, obuhvatajući prikaze slučajeva, nekontrolisane studije, randomizovane kontrolisane studije, sistematske preglede idrugo. Varijeteti lečenja uključivale su edukaciju pacijenata, savetovanje, bihejvioralnu psihoterapiju i farmakološku terapiju antidepresivima.

Baumeister sa autorima pokazuje da psihološke i farmakološke intervencije imaju skroman ali klinički značajan efekat na ishod depresije kod dijabetičara. Ipak, u pogledu uticaja na dijabetes odn glikoregulaciju, pokazan je skroman uticaj. Kada su u pitanju psihosocijalnemere, koje podrazumevaju edukaciju i podršku, nije se došlo do konkluzivnih rezultata.

U još jednom skorijem sistematskom pregledu i meta analizi efekata kolaborativnog zbrinjavanja pacijenata koji su oboleli od depresije i dijabetesa, u poredjenju sa standardnom brigom o dijabetičarima, pokazano je, od strane Huanga i kolega, da je kolaborativna, udružena intervencija u odnosu na šećernu bolest i depresiju, dala 33% povećanje učinka u odgovoru na lečenje ali bez nekog efekta na remisiju bolesti. Medjutim, uprkos poboljšanju u skorju depresije, nije bilo odgovarajućeg pratćeg pada u nivoima HbA1c [163].

U skorijoj meta analizi koja je uključila 7 kraktotrajnih randomizovanih kontrolisanih studija koje su obradjivale udruženo lečenje dijabetesa i depresije, Atlantis sa kolegama pokazuje da je doslo i do pada nivoa HbA1c odn. poboljšanja glikoregualcije [164].

---

Kao što je već bilo reči, jednu od prvih prospektivnih studija publikovao je Lustman jos 1997. godine. U studiji 68 pacijenata sa komorbiditetima (DM i depresija) lečeno je nortriptilinom, a rezultati su ukazali na značajnu redukciju depresivnih simptoma, ali bez značajnijeg poboljšanja u glikoregualciji. Mora se, međutim, uzeti u obzir da je studija trajala samo 8 nedelja, sto nije bilo dovoljno da bi HbA1c pokazao značajniji pad [140].

Nicolau sa kolegama 2013. godine publikovao je rezultate na 48 paijenata (38 pacijenata na antidepresiima i 10 koji su bili kontrolna grupa) lečenih citalopramom. Pacijenti su praćeni 6 meseci. Postignuto je poboljšanje u skoru depresije, poboljšanje kvaliteta života, ali nije došlo do pada HbA1c [143]. Lipidni profil se takodje nije promenio nakon 6 meseci lečenja antidepresivima. Da li je objašnjenje za ove negativne rezultate bilo u malom broju ispitanika, ili u striktnijim definicijama same depresije, ostaje nerazjašnjeno.

Paile Hyvarinen sa kolegama 2007. godine objavljuje rezultate randomizovane, dvostruko slepe studije sa kontrolnom placebo grupom, u kome se bavio praćenjem metaboličkog statusa kod pacijenata sa subdepresijom i tipom 2 dijabetesa. Pokazano je da nakon 6 meseci follow up-a nema statistički značajne razlike izmedju lečenih paroxetinom i kontrolne placebo grupe. Autori zaključuju da kod pacijenata sa subdepresivnošću bilo kakav benefit lečenja paroxetinom mogao je da pokaže samo skromno i kratkotrajno poboljšanje [165].

Nekoliko drugih studija koje su se bavile nemedikamentoznim lečenjem depresije kod dijabetičara dalo je slične rezultate. Tako Williams 2004. objavljuje studiju gde primenjene psihijatrijske intervencije, uključujući edukaciju, ne daju pozitivne rezutate na poboljšanje glikoregulacije. Udruženo lečenje koje je podrazumevalo i edukaciju, i psihosocijalnu podršku poboljšava afektivni i funkcionalni status starijih pacijenata obolelih od ova dva koorbiditeta, ali ne i HbA1c. Kada se pogleda dizajn studije, ne moze promaći činjenica da su pacijenti na startu imali zadovoljavajući Hba1c te se signifikantni pad vrednosti nije ni mogao očekivati [142].

Katon 2004. godine prezentuje Pathway studiju koja se sastojala od pacijenata obolelih od oba komorbiditeta. Nasumično su bila izabrana 164 pacijenta na kojima je bila primenjena kolaborativna nega, dok je 165 bilo

---

podvrgnuto standardnom lečenju dijabetesa. Praćeni su u periodu od 12 meseci. Intervencijska grupa pokazala je značajno poboljšanje u depresivnim simptomima, ali ne i u sniženju nivou HbA1c [139].

Hartman 2012. godine pokazuje da tokom ispitivanja gde je intervenciju predstavljala psihoterapijska metoda „mindfulness based stress reduction“, dolazi do smanjenja psihosocijalnog sresa i usporenja progresije nefropatije, ali HbA1c ponovo ne biva poboljšan, dok se mikroalbuminurija smanjuje [166].

Tovote 2014. god publikuje studiju u kojoj je korišćena kognitivna bihejvioralna terapije, koja je trajala 3 meseca. Studija je uključila 94 pacijenta dovodeći do poboljšanja u kvalitetu života, ali ne i do poboljšanja glikoregulacije, merene uz pomoć HbA1c.

Jos 1998. godine Lustman publikuje rezultate gde je procenjivana efikasnost kognitivne bihejvioralne terapije depresije kod dijabetičara. To je bila randomizovana kontrolisana studija koja je obuhvatila 51 pacijenta obolelog od depresije i dijabetesa. Dužina pomenute intervencije bila je 10 nedelja, a pacijenti su poredjeni sa kontrolnom grupom gde nije bilo terapije. Zaključak je bio da se HbA1c regulisao u periodu od 6 meseci nakon započinjanja terapije CBT, nasuprot kontrolnoj grupi, iako posle završetka tretmana nije bilo razlike između ove dve grupe.

U pogledu studija koje su uključivale antidepresive, nekoliko njih pokazalo je poboljšanje glikoregulacije, što je mereno padom HbA1c ili drugim parametrima glikoregulacije. Okamura je 2000. godine publikovao rezultate 20 nedijabetičara sa depresijom, kod kojih je ispitivana insulinska senzitivnost i promene insulinske rezistencije tokom depresije. Pacijenti su lečeni tricikličnim i tetracikličnim antidepresivima (maprotilin, amitriptilin, amoxapin). Kod ovih pacijenata dolazi do pada u skor u depresije, kao i poboljšanja parametara glikemijske kontrole, ne samo HbA1c. Došlo je do smanjenja hiperinsulinemije, kao i insulinskog odgovora tokom OGTT-a. Pacijenti sa depresijom imali su narušenu insulinsku senzitivnost i posledičnu hiperinsulinemiju, a upravo ovi parametri poboljšali su se antidepresivima. Ipak, ova studija ne bi u potpunosti mogla da se uporedi sa našom, jer pacijenti nisu imali dijagnozu dijabetesa [47].

---

Lustman 2000. godine publikuje rezultate koji su se ticali 60 pacijenata tretiranih fluoksetinom. Period lečenja obuhvatio je samo 8 nedelja i rezultati su ukazali na pad hbA1c ali ne toliko da bi dostigli statističku značajnost. Fluoksetin kao lek izbora imao je negativan efekat na dobijanje u TT, ali je pozitivno uticao na smanjenje insulinske rezistencije [137].

Dhavalas je ispitivao efekat escitaloprama u seriji od 100 pacijenata obolelih od T2DM sa povišenim vrednostima glikemija. Depresivnim pacijentima uključivan je escitalopram dok je terapija dijabetesa ostala nepromenjena. Nakon 6 nedelja ponavljane su vrednosti glikemija. Na follow up-u, 47% pacijenata pokazalo je niže vrednosti glikemija našte, što je dalo kliničku i statističku značajnost.

Lustman takodje 2006. godine objavljuje studiju sa 152 pacijenta koji su lečeni sertralinom tokom 16 nedelja. Nakon 52 nedeljnog „follow up“-a došlo je do obaranja nivoa HbA1c. Dizajn studije nije bio klasičan. To je bila randomizovana, duplo slepa i kontrolisana studija. Pacijenti koji su se oporavili od depresije uz pomoć medikamentozne terapije sertralinom, a onda su nastavili daga uzimaju (n=79) ili prestali, što je bila kontrolna grupa (n=73) praćeni su u periodu od 52 nedelje, ili sve dok se depresija nije ponovo javila, odn. dok nije nastupio recidiv bolesti. U studiji je zaključeno da održavanje terapije sertralinom produžava period bez depresivnih simptoma. Takodje, ovaj oporavak bio je povezan sa poboljšanjem u glikoregulaciji, i to u periodu od najmanje godinu dana [145].

Echevery 2009. godine objavljuje rezultate randomizovane duplo slepe studije u kojoj je bilo uključeno 89 pacijenata obolelih od depresije i dijabetesa. Nakon 6 meseci lečenja sertralinom, došlo je do značajnog pada u vrednostima HbA1c, sistolnog KP, u poredjenju sa placebom [167].

Kada su u pitanju najskorije studije, treba spomenuti Petrakovu studiju objavljenju 2015. godine, DAD studiju. To je bila multicentrična prospektivna studija koja je bila sprovedena u 70 centara širom Nemačke, a poredila je dugoročni efekat CBT sa sertralinom kod pacijenata sa loše regulisanom šećernom bolešću (prosečan HbA1c 9,3%) [168]. Simptomi depresije u studiji se poboljšavaju i u grupi lečenih medikamentoznom, i CBT terapijom (sa značajnom prednošću grupe pacijenata lečenih sertralinom), aliglikemijska kontrola ostaje u potpunosti nepromenjena. Nedostatak pozitivnog efekta na HbA1c mogao bi se

---

objasniti dizajnom studije jer je bila koncipirana sa pacijentima koje je bilo veoma teškoregulisati u pogledu glikemija.

U našoj studiji, pacijenti su regrutovani na odeljenju endokirnologije KBC „Dr Dragisa Misović“, koji predstavlja tercijarni nivo zdravstvene zaštite. Inkluzioni kriterijumi podrazumevali su major depresiju, loše regulisanu šećernu bolest tip 2, dok je DAD studija obuhvatila cak 51% pacijenata sa tipom 1dijabetesa. Takodje, u DAD studiji ispitivani su različiti efekti antidepresiva na ova dva tipa šećerne bolesti. U DAD studiji nije bilo striktnog vodjenja računa o komplikansi na terapiju. U našoj studiji isključeni su pacijenti sa koronarnom bolešću, dok su oni predstavljali 12,7% populacije u DAD studiji. Ipak, neke sličnosti su te što obe podrazumevaju u svom dizajnu takozvanu preparacionu fazu, kao i jasnu definiciju primarnog ishoda. U obe studije HbA1c kao inkluzioni kriterijum bio je viši od 8%.

### **Povezanost poboljšanja depresivnosti i metaboličke kontrole**

Wiltink 2014. godine objavljuje rezultate iz Guteberg Health studije koja pokazuje linearnu i konzistentnu povezanost izmedju intenziteta depresije i postojanj šećerne bolesti, sa porastom od 6,9% koji je postojao kod pacijenata sa minimalnom depresiojom do 7,6% u blagoj, 9% u srednjoj, 10,5% u ozbiljnoj depresiji. Prevalenca dijabetesa bila je čak 1,5 puta češća u ozbiljnom obliku depresije, nego kod onih koji nisu bili depresivni [169].

Studija, čiji se rezultati izlažu u ovom radu, predstavlja jednu od prvih koja prezentuje linearnu povezanost izmedju poboljšanja u BDI-II skoru, i poboljšanja HbA1c kod dijabetičara sa komorbiditetom depresije, lečenih antidepresivima.

### **Metabolički efekat antidepresiva**

U pogledu antidepresiva SSRI fluoksetin dokazano ima povoljan efekat na glukoznu tolerancui insulinsku senzitivnost. Neki drugi lekovi imaju negativni uticaj na insulinsku rezistenciju kao što je duloksetin, mirtazepin [170].

---

## **Lipidni efekat antidepresiva**

Do sada pokazano je da su mirtazepin i paroksetin povezani sa klinički značajnim porastom nivoa triglicerida inivoom LDL holesterola [171], [172]. Fluoksetin je pokazao povoojan efekat na sve frakcije lipida, i to kada su u pitanju i depresivni i nedepresivni dijabetičari [173], [174].

## **Gojaznost**

Nekoliko cross sectional i lingitudinalnih studija pokazalo je da gojaznost često postoji zajedno sa poremećajima raspoloženja [175], [176]. Fenotipsko preklapanje izmedju poremećaja raspoloženja i gojaznosti bilo je više nego sugestibilno da postoji zajednički link medju njima.

## **Efekat na inflamaciju**

CRP je jedan od pozitivnih reaktanata akutne faze, koji se sekretuje u jetri. Depresija je povezana sa povećanim inflamatornim odgovorom [177]. Takodje, pokazano je da link izmedju depresije, gojaznosti i dijabetesa upravo leži u inflamaciji.

Neke epidemiološke studije pokazale su da je CRP povezan sa insulinskom rezistencijom i drugim komponentama metaboličkog sindroma. Festa sa autorima u IRAS studiji ukazuje da CRP pozitivno koreliše sa BMI, obimom struka, nivoom triglicerida i holesterolom [178]. Takodje u NHANES III studiji, koja je ispitivala povezanost inflamacije i metaboličkog sindroma, ispitivači pokazuju visoke vrednsoti CRP kod pacijenata sa metaboličkim sindromom [179].

Medjutim, podaci koji se tiču korelacije izmedju CRP i depresije nisu konzistentni. Neki autori ukazali su na pozitivnu korelaciju, kao i normalizaciju ovih vrendosti nakon terapije antidepresivima [180], [181]. Ipak, ovi rezultati nisu bili u saglasnosti sa rezultatima Stanojevića iz 2013. godine [177].

Kada je u pitanju efekat antidepresiva na inflamaciju, ex vivo studije pokazuju da antidepresivi modulišu produkciju citokina, proliferativnu aktivnost T



---

ćelija i citotoksičnu aktivnost NK ćelija, što je posebno značajno za triciklične antidepresive i selektivne inhibitore „re-uptake” serotonina.

U ovakvoj kliničkoj postavci, zahvaljujući raštrkanim podacima, raznolikosti studija, odn. njihovom dizajnu, ostaje nerazjašnjena povezanost i dejstvo antiidepresiva na inflamatorne parametre kod ovih pacijenata [182]. Rezultati variraju posebno u odnosu na pol, godište pacijenata, trajanje depresije, vrstu korišćenog antidepresiva, kao i samog stadijuma u kom se lečenje započinje.

U našoj studiji pokazali smo neutralan efekat antidepresiva na inflamaciju, uz pomoć vrednosti CRP.

Spuštanje vrednosti CRP uz pomoć statina poznata je karakteristika ove grupe lekova, što je posebno karakteristika atorvastatina u opštoj populaciji [183], [184], [185], kao i u populaciji dijabetičara [186], [187]. Atorvastatin bio je i lek izbora u našoj studiji, u srednjoj dozi od 10 mg, a varirajući od 10 do 20 mg. Atorvastatin se dobro tolerisao sve vreme tokom studije, nije bilo značajnih neželjenih događaja.

### **Potencijalni dugotrajni efekat lečenja komorbidne depresije**

Kada se uzme u obzir broj lečenih pacijenata i dužina lečenja, naša studija nije mogla da pokaže dejstvo ovako kombinovane terapije na sam tok dijabetičnih hroničnih komplikacija.

Ipak, kada su u pitanju najnovija istraživanja koja su pokazala postojanje zavisnosti u obliku slova “J” između dužine trajanja dijabetesa i nastanka depresije, uz prisustvo praktično tri puta većeg rizika za nastanak komorbidne depresije u trećoj dekadi postojanja DM, te verujemo da blagovremeno započinjanje terapije kod naših pacijenata može ublažiti ovu kasnu pojavu depresije [188].

---

## Ograničenja i prednosti studije

Pacijenti u našoj zemji morali su da započnu terapiju humanim insulinom nakon sekundarnog neuspeha oralnih hipoglikemika, a ne analogima insulina, kako je u najvećem delu Evrope. Anabolične karakteristike humanih insulina su izražene i dovode do povećanog dobijanja u TT, a mogle bi u isto vreme pogoršati i stepen depresije.

Takodje, u vreme kada je započeta studija, nije bilo moguće dobiti kompletan lipidni status svih pacijenata te smo se zadržali samo na predstavljanju vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida. Takodje, isto ograničenje odnosi se na CRP, kao jedino merilo inflamacije.

Naša prospektivna studija nije uključila kontrolnu grupu kako etički komitet naše ustanove nije dozvolio odlaganje i neprimenjivanje psihijatrijskog lečenja u kontrolnoj grupi depresivnih pacijenata, kod kojih je BDI II ukazao na depresiju srednjeg ili izraženog stepena.

Prednost studije upravo proizlazi iz dizajna koji je obezbedio stabilizacionu fazu, isključenje pacijenata sa dijagnostikovanom koronarnom bolešću i drugim nekontrolisanim faktorima koji bi mogli uticati na glikoregulaciju ili stepen depresije. Prednost je takodje predstavljala i dužina intervencione faze, kao i dobra komplijansa kod svih pacijenata koji su studiju završili.

## 6.0 ZAKLJUČCI

Kod pacijenata sa loše dijabetesom i konkomitantnom depresijom pokazana je značajna korist od skrininga i lečenja depresije antidepresivima klase inhibitora preuzimanja serotonina. Ova terapija nije imala negativan uticaj na lipidni profil niti na inflamatorni status pacijenata, koji se, izmedju ostalog, smatraju odgovornim za nastanak kako kardiovaskularnih, tako i ostalih komplikacija dijabetesa.

Naše istraživanje ukazuje da bi kliničari u svakom trenutku trebalo da budu svesni povećanog rizika od nastanka depresije kod pacijenata sa loše regulisanim dijabetesom. Komorbidna depresija kod ovih pacijenata se može identifikovati odgovarajućim rutinskim skriningom i efikasno pratiti i lečiti, sa očekivanim povoljnim efektom na glikoregulaciju.

---

## LITERATURA:

- 1 Asghar S, Hussain A, Ali SMK, *et al.* Prevalence of depression and diabetes: a population-based study from rural Bangladesh. *Diabet Med* 2007;**24**:872–7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02136.x
- 2 Van Tilburg MA, McCaskill CC, Lane JD, *et al.* Depressed mood is a factor in glycemic control in type 1 diabetes. *Psychosom Med* 2001;**63**:551–5.
- 3 Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, *et al.* Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;**21**:7. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x
- 4 *Conquering depression*. WHO. 2001.
- 5 McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, *et al.* Should Depressive Syndromes Be Reclassified as 'Metabolic Syndrome Type II'? *Ann Clin Psychiatry* 2007;**19**:257–64. doi: 10.1080/10401230701653377
- 6 Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004;**3**:169–78. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00681-7
- 7 de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, *et al.* Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;**10**:89–109.
- 8 Kashani L, Omidvar T, Farazmand B, *et al.* Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression. *Psychoneuroendocrinology* 2013;**38**:767–76. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.08.010
- 9 Beck AT, Steer RA, Gibbon M. Manual for the beck depression inventory-2. Psychol. Corp. 1996.
- 10 Willis T. *Pharmaceutice Rationails sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore, theatro sheldoniano*. 1674.
- 11 Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;**24**:1069–78.
- 12 Li C, Ford ES, Zhao G, *et al.* Prevalence and correlates of undiagnosed depression

- 
- among U.S. adults with diabetes: the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2006. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;**83**:268–79. doi:10.1016/j.diabres.2008.11.006
- 13 Ali S, Stone MA, Peters JL, *et al.* The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;**23**:1165–73. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x
- 14 Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, *et al.* Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res* 2002;**53**:1053–60.
- 15 Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, *et al.* Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care* 2005;**28**:2543–5.
- 16 Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004;**55**:1–9.
- 17 Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, *et al.* Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;**22**:613–26. doi: 10.1002/gps.1723
- 18 Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The effects of psychiatric disorders and symptoms on quality of life in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Qual Life Res* 1997;**6**:11–20.
- 19 Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, *et al.* Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;**49**:837–45. doi: 10.1007/s00125-006-0159-x
- 20 Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;**41**:1241–8. doi:10.1007/s001250051058
- 21 Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, *et al.* Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;**159**:1–12. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00003
- 22 Hoyo-Becerra C, Schlaak JF, Hermann DM. Insights from interferon-alpha-related depression for the pathogenesis of depression associated with inflammation. *Brain Behav Immun* 2014;**42**:222–31. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.200
- 23 Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:461–71. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00134-5
- 24 Liu Y, Murphy SK, Murtha AP, *et al.* Depression in pregnancy, infant birth weight and DNA methylation of imprint regulatory elements. *Epigenetics* 2012;**7**:735–46. doi:
-

---

10.4161/epi.20734

- 25 Pilgaard K, Faerch K, Carstensen B, *et al.* Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia* 2010;**53**:2526–30. doi: 10.1007/s00125-010-1917-3
- 26 Buschdorf JP, Ong ML, Ong SX, *et al.* Low birth weight associates with hippocampal gene expression. *Neuroscience* 2016;**318**:190–205. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.013
- 27 Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;**53**:865–71.
- 28 Buhl ES, Jensen TK, Jessen N, *et al.* Treatment with an SSRI antidepressant restores hippocampo-hypothalamic corticosteroid feedback and reverses insulin resistance in low-birth-weight rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;**298**:E920–9. doi: 10.1152/ajpendo.00606.2009
- 29 Zaneloni JM, de Moraes H, da Silva Dias IC, *et al.* Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diabetes Rev* 2015.
- 30 Eker C, Gonul AS. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: Meanings of inconsistency and directions for future research. *World J Biol Psychiatry* 2010;**11**:19–35. doi: 10.1080/15622970902737998
- 31 Scott KM, Von Korff M, Angermeyer MC, *et al.* Association of childhood adversities and early-onset mental disorders with adult-onset chronic physical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2011;**68**:838–44. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.77
- 32 Lu S, Peng H, Wang L, *et al.* Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: a cytokine antibody array analysis. *Compr Psychiatry* 2013;**54**:953–61. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.03.026
- 33 Stringhini S, Batty GD, Bovet P, *et al.* Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study. *PLoS Med* 2013;**10**:e1001479. doi:10.1371/journal.pmed.1001479
- 34 Gonzalez JS, Safren SA, Delahanty LM, *et al.* Symptoms of depression prospectively predict poorer self-care in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;**25**:1102–7. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02535.x
- 35 Morisaki N, Watanabe S, Kobayashi J, *et al.* Diabetic control and progression of retinopathy in elderly patients: five-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc*

- 
- 1994;**42**:142–5.
- 36 Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, *et al.* Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;**59**:241–50.
- 37 de Groot M, Anderson R, Freedland KE, *et al.* Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;**63**:619–30.
- 38 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977–86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
- 39 Carney RM, Freedland KE LP. Depression and coronary disease in diabetic patients: a 10 year follow up. *Psychosom Med* 1994;**56**:148.
- 40 Cohen ST, Welch G, Jacobson AM, *et al.* The association of lifetime psychiatric illness and increased retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. *Psychosomatics* 1997;**38**:98–108. doi: 10.1016/S0033-3182(97)71477-4
- 41 Egede LE. Effects of depression on work loss and disability bed days in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**:1751–3.
- 42 Eren I, Erdi O, Sahin M. The effect of depression on quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Depress Anxiety* 2008;**25**:98–106. doi:10.1002/da.20288
- 43 Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;**36**:658–76. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.10.001
- 44 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**:1339–45.
- 45 Li L, Holscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev* 2007;**56**:384–402. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.09.001
- 46 Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, *et al.* Associations between depressive symptoms and insulin resistance: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2006;**49**:2874–7. doi: 10.1007/s00125-006-0500-4
- 47 Okamura F, Tashiro A, Utumi A, *et al.* Insulin Resistance in Patients With Depression and Its Changes During the Clinical Course of Depression: Minimal Model Analysis.
-

- 
- 2000;**49**:1255–60. doi:10.1053/meta.2000.9515
- 48 Golden SH, Lazo M, Carnethon M, *et al.* Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;**299**:2751–9. doi: 10.1001/jama.299.23.2751
- 49 Abelaira HM, Reus GZ, Petronilho F, *et al.* Neuroimmunomodulation in depression: a review of inflammatory cytokines involved in this process. *Neurochem Res* 2014;**39**:1634–9. doi: 10.1007/s11064-014-1372-5
- 50 Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;**160**:1554–65. doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1554
- 51 Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996;**711**:163–74.
- 52 Fluitman SBAHA, Heijnen CJ, Denys DAJP, *et al.* Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011;**131**:388–92. doi:10.1016/j.jad.2010.11.035
- 53 Inoue W, Matsumura K, Yamagata K, *et al.* Brain-specific endothelial induction of prostaglandin E(2) synthesis enzymes and its temporal relation to fever. *Neurosci Res* 2002;**44**:51–61.
- 54 Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, *et al.* The signal transducer and activator of transcription 1alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor. *J Biochem* 2006;**139**:655–62. doi:10.1093/jb/mvj072
- 55 Sandrini M, Vitale G, Vergoni A V, *et al.* Streptozotocin-induced diabetes provokes changes in serotonin concentration and on 5-HT1A and 5-HT2 receptors in the rat brain. *Life Sci* 1997;**60**:1393–7.
- 56 Figlewicz DP, Brot MD, McCall AL, *et al.* Diabetes causes differential changes in CNS noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat: a molecular study. *Brain Res* 1996;**736**:54–60.
- 57 Thornton P, Pinteaux E, Gibson RM, *et al.* Interleukin-1-induced neurotoxicity is mediated by glia and requires caspase activation and free radical release. *J Neurochem* 2006;**98**:258–66. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03872.x
- 58 Wang Y, Dong X-X, Cao Y, *et al.* p53 induction contributes to excitotoxic neuronal
-

- 
- death in rat striatum through apoptotic and autophagic mechanisms. *Eur J Neurosci* 2009;**30**:2258–70. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.07025.x
- 59 Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004;**27**:589–94. doi:10.1016/j.tins.2004.08.001
- 60 Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry* 2007;**12**:1079–88. doi:10.1038/sj.mp.4002075
- 61 Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, *et al.* Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. *Psychiatry Res* 2015;**226**:494–8. doi:10.1016/j.psychres.2015.01.026
- 62 Edwards KM, Bosch JA, Engeland CG, *et al.* Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav Immun* 2010;**24**:1202–8. doi:10.1016/j.bbi.2010.03.011
- 63 Carvalho LA, Garner BA, Dew T, *et al.* Antidepressants, but not antipsychotics, modulate GR function in human whole blood: an insight into molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;**20**:379–87. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.02.006
- 64 Tata DA, Anderson BJ. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiol Behav* 2010;**99**:186–93. doi:10.1016/j.physbeh.2009.09.008
- 65 Chiodini I, Adda G, Scillitani A, *et al.* Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care* 2007;**30**:83–8. doi:10.2337/dc06-1267
- 66 Fruehwald-Schultes B, Kern W, Bong W, *et al.* Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic-pituitary-adrenal secretory activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:3041–6. doi:10.1210/jcem.84.9.5953
- 67 Castillo-Quan JI, Herrera-Gonzalez A, Perez-Osorio JM. Insulin-cortisol interaction in depression and other neurological diseases: an alternative hypothesis. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;**32**:854–5; author reply 856. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.04.013
- 68 von Kanel R, Kudielka BM, Hanebuth D, *et al.* Different contribution of interleukin-6
-



- 
- and cortisol activity to total plasma fibrin concentration and to acute mental stress-induced fibrin formation. *Clin Sci (Lond)* 2005;**109**:61–7. doi:10.1042/CS20040359
- 69 Wolf JM, Rohleder N, Bierhaus A, *et al.* Determinants of the NF-kappaB response to acute psychosocial stress in humans. *Brain Behav Immun* 2009;**23**:742–9. doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.009
- 70 Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, *et al.* Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:9090–5. doi:10.1073/pnas.1531903100
- 71 Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, *et al.* Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:1023–33. doi:10.1210/jc.2006-1055
- 72 Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, *et al.* Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes* 2008;**57**:3239–46. doi:10.2337/db08-0872
- 73 Pan W, Kastin AJ. Adipokines and the blood-brain barrier. *Peptides* 2007;**28**:1317–30. doi:10.1016/j.peptides.2007.04.023
- 74 Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, *et al.* Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:S14–20. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.038
- 75 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;**54**:1615–25.
- 76 Yang H, Youm Y-H, Vandanmagsar B, *et al.* Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol* 2010;**185**:1836–45. doi:10.4049/jimmunol.1000021
- 77 Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, *et al.* Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia* 2010;**53**:1461–71. doi: 10.1007/s00125-010-1730-z
- 78 McIntyre RS, Kenna HA, Nguyen HT, *et al.* Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: points of pathophysiological commonality with mood disorders? *Adv Ther* 2010;**27**:63–80. doi: 10.1007/s12325-010-0011-z
- 79 Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, *et al.* A meta-analysis of cytokines in major
-

- 
- depression. *Biol Psychiatry* 2010;**67**:446–57. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- 80 Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, *et al.* The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;**11**:680–4. doi:10.1038/sj.mp.4001805
- 81 Tying S, Gottlieb A, Papp K, *et al.* Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet (London, England)* 2006;**367**:29–35. doi:10.1016/S0140-6736(05)67763-X
- 82 Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, *et al.* Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;**356**:1517–26. doi:10.1056/NEJMoa065213
- 83 Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol* 1997;**8**:523–32.
- 84 Hilakivi-Clarke LA, Wozniak KM, Durcan MJ, *et al.* Behavior of streptozotocin-diabetic mice in tests of exploration, locomotion, anxiety, depression and aggression. *Physiol Behav* 1990;**48**:429–33.
- 85 Rowland NE, Bellush LL. Diabetes mellitus: stress, neurochemistry and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1989;**13**:199–206.
- 86 Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology* 1996;**34**:27–37.
- 87 Lin A, Song C, Kenis G, *et al.* The in vitro immunosuppressive effects of moclobemide in healthy volunteers. *J Affect Disord* 2000;**58**:69–74.
- 88 Diamond M, Kelly JP, Connor TJ. Antidepressants suppress production of the Th1 cytokine interferon-gamma, independent of monoamine transporter blockade. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;**16**:481–90. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.11.011
- 89 Janssen DGA, Caniato RN, Verster JC, *et al.* A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* 2010;**25**:201–15. doi:10.1002/hup.1103
- 90 Rothermundt M, Arolt V, Peters M, *et al.* Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord* 2001;**63**:93–102.
- 91 Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez W V, *et al.* Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2007;**41**:152–9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.11.003
-

- 
- 92 Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, *et al.* Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005;**67**:187–94. doi:10.1097/01.psy.0000149259.72488.09
- 93 Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, *et al.* Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;**251**:90–7.
- 94 Landmann R, Schaub B, Link S, *et al.* Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry* 1997;**41**:675–81. doi:10.1016/S0006-3223(96)00176-X
- 95 Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, *et al.* Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;**170**:429–33. doi:10.1007/s00213-003-1566-z
- 96 Narita K, Murata T, Takahashi T, *et al.* Plasma levels of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in patients with remitted major depression receiving long-term maintenance antidepressant therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;**30**:1159–62. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.03.030
- 97 Kim Y-K, Suh I-B, Kim H, *et al.* The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002;**7**:1107–14. doi:10.1038/sj.mp.4001084
- 98 Eller T, Vasar V, Shlik J, *et al.* Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;**32**:445–50. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.09.015
- 99 Hashioka S, Klegeris A, Monji A, *et al.* Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol* 2007;**206**:33–42. doi:10.1016/j.expneurol.2007.03.022
- 100 Gough DJ, Levy DE, Johnstone RW, *et al.* IFN-gamma signaling-does it mean JAK-STAT? *Cytokine Growth Factor Rev* 2008;**19**:383–94. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.08.004
- 101 Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol* 2001;**16**:95–103. doi:10.1002/hup.191
- 102 Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;**5**:375–88. doi:10.1017/S1461145702003103
-

- 
- 103 Tsao C-W, Lin Y-S, Chen C-C, *et al.* Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;**30**:899–905. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.01.029
- 104 Russo S, Kema IP, Bosker F, *et al.* Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. *World J Biol Psychiatry* 2009;**10**:258–68. doi: 10.1080/15622970701513764
- 105 Oxenkrug GF. Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1122**:35–49. doi:10.1196/annals.1403.003
- 106 Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, *et al.* Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009;**70**:1078–90. doi: 10.4088/JCP.08r04505
- 107 Liukkonen T, Silvennoinen-Kassinen S, Jokelainen J, *et al.* The association between C-reactive protein levels and depression: Results from the northern Finland 1966 birth cohort study. *Biol Psychiatry* 2006;**60**:825–30. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.016
- 108 Chapman BP, Khan A, Harper M, *et al.* Gender, race/ethnicity, personality, and interleukin-6 in urban primary care patients. *Brain Behav Immun* 2009;**23**:636–42. doi:10.1016/j.bbi.2008.12.009
- 109 Huang H, Patel DD, Manton KG. The immune system in aging: roles of cytokines, T cells and NK cells. *Front Biosci* 2005;**10**:192–215.
- 110 Donato AJ, Black AD, Jablonski KL, *et al.* Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. *Aging Cell* 2008;**7**:805–12. doi:10.1111/j.1474-9726.2008.00438.x
- 111 Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;**19**:113–22. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.01.002
- 112 Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, *et al.* Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 1986;**174**:736–42.
- 113 Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, *et al.* Relationships between
-

- 
- hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;**28**:71–7.
- 114 Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**:2335–40.
- 115 Ismail K, Winkley K, Stahl D, *et al.* A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer: the role of depression on mortality. *Diabetes Care* 2007;**30**:1473–9. doi:10.2337/dc06-2313
- 116 Eason SL, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, *et al.* Diabetes mellitus, smoking, and the risk for asymptomatic peripheral arterial disease: whom should we screen? *J Am Board Fam Pract* 2005;**18**:355–61.
- 117 Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, *et al.* Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;**31**:1933–8. doi:10.2337/dc08-0607
- 118 Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, *et al.* Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;**356**:1842–52. doi:10.1056/NEJMoa066397
- 119 Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, *et al.* Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2009;**66**:878–87. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.86
- 120 Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;**29**:494–511. doi:10.1210/er.2007-0034
- 121 Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:2439–45. doi:10.1210/jc.2006-2540
- 122 Munshi M, Grande L, Hayes M, *et al.* Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006;**29**:1794–9. doi:10.2337/dc06-0506
- 123 de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, *et al.* Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;**52**:2328–36. doi:
-

---

10.1007/s00125-009-1484-7

- 124 Katon WJ, Lin EHB, Williams LH, *et al.* Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. *J Gen Intern Med* 2010;**25**:423–9. doi: 10.1007/s11606-009-1248-6
- 125 Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, *et al.* Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia* 2009;**52**:1040–7. doi: 10.1007/s00125-009-1338-3
- 126 Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, *et al.* Elevated C-reactive protein is a risk factor for the development of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003;**26**:2754–7.
- 127 Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci* 2013;**7**:177. doi:10.3389/fnins.2013.00177
- 128 Dehghan A, Kardys I, de Maat MPM, *et al.* Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 2007;**56**:872–8. doi:10.2337/db06-0922
- 129 Pradhan a. D. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA J Am Med Assoc* 2001;**286**:327–34. doi: 10.1001/jama.286.3.327
- 130 Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry* 2013;**74**:31–7. doi:10.4088/JCP.12r07922
- 131 Au B, Smith KJ, Garipey G, *et al.* C-reactive protein, depressive symptoms, and risk of diabetes: results from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Psychosom Res* 2014;**77**:180–6. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.07.012
- 132 Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008;**23**:571–85. doi:10.1002/hup.964
- 133 Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014;**1311**:151–73. doi:10.1111/nyas.12355
- 134 Prather AA, Vogelzangs N, Penninx BWJH. Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Psychiatr Res* 2015;**60**:95–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.018
- 135 Kudlow PA, Cha DS, Lam RW, *et al.* Sleep architecture variation: a mediator of metabolic disturbance in individuals with major depressive disorder. *Sleep Med*

- 
- 2013;**14**:943–9. doi:10.1016/j.sleep.2013.04.017
- 136 Stamenkovic JA, Olsson AH, Nagorny CL, *et al.* Regulation of core clock genes in human islets. *Metabolism* 2012;**61**:978–85. doi:10.1016/j.metabol.2011.11.013
- 137 Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, *et al.* Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000;**23**:618–23.
- 138 Potter van Loon BJ, Radder JK, Frolich M, *et al.* Fluoxetine increases insulin action in obese nondiabetic and in obese non-insulin-dependent diabetic individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;**16**:79–85.
- 139 Katon WJ, Von Korff M, Lin EHB, *et al.* The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;**61**:1042–9. doi:10.1001/archpsyc.61.10.1042
- 140 Lustman PJ, Griffith LS, Clouse R a YE, *et al.* Effects of Nortriptyline on Depression and Glycemic Control in Diabetes : Results of a Double-Blind , Placebo-Controlled Trial Approximately 5 % of the general population will experience an episode of major depression at some icantly more prevalent in dia. *Psychosom Med* 1997;**250**:241–50.
- 141 Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, *et al.* Predicting response to cognitive behavior therapy of depression in type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;**20**:302–6.
- 142 Williams HW, Katon W, Lin EHB, *et al.* The Effectiveness of Depression Care Management on Diabetes-Related Outcomes in Older Patients. *Ann Intern Med* 2004;**140**:1015–24.
- 143 Nicolau J, Rivera R, Frances C, *et al.* Treatment of depression in type 2 diabetic patients: effects on depressive symptoms, quality of life and metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;**101**:148–52. doi: 10.1016/j.diabres.2013.05.009
- 144 Dhavale HS, Panikkar V, Jadhav BS, *et al.* Depression and diabetes: impact of antidepressant medications on glycaemic control. *J Assoc Physicians India* 2013;**61**:896–9.
- 145 Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, *et al.* Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006;**63**:521–9. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.521
- 146 Hartmann M, Kopf S, Kircher C, *et al.* Sustained Effects of a Mindfulness-Based. *Diabetes Care* 2012;**35**:11–3. doi:10.2337/dc11-1343.
-

- 
- 147 Hartmann M, Kopf S, Kircher C, *et al.* Sustained effects of a mindfulness-based stress-reduction intervention in type 2 diabetic patients: design and first results of a randomized controlled trial (the Heidelberger Diabetes and Stress-study). *Diabetes Care* 2012;**35**:945–7. doi: 10.2337/dc11-1343
- 148 Wang M-Y, Tsai P-S, Chou K-R, *et al.* A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycaemic control in type 2 diabetics. *J Clin Nurs* 2008;**17**:2524–30. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.02301.x
- 149 Golden SH, Lazo M, Carnethon M, *et al.* Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes. *JAMA* 2008;**299**:2751–9. doi: 10.1001/jama.299.23.2751
- 150 Surwit RS, Schneider MS. Role of stress in the etiology and treatment of diabetes mellitus. *Psychosom Med* 1993;**55**:380–93.
- 151 Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, *et al.* Posttraumatic Stress Disorder and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus in a Sample of Women. *JAMA Psychiatry* 2015;**72**:203. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2632
- 152 ADA. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;**36 Suppl 1**:S11–66. doi:10.2337/dc13-S011
- 153 Reiner Z, Catapano a. L, De Backer G, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769–818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
- 154 Grant PJ, Chairperson E, Germany SDA, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;**34**:3035–87. doi: 10.1093/eurheartj/eht108
- 155 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2004;**364**:685–96. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5
- 156 Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, *et al.* Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003;**92**:670–6.
- 157 Newman C, Tsai J, Szarek M, *et al.* Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus
-



- 
- 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;**97**:61–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.108
- 158 Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, *et al.* The Safety of Rosuvastatin as Used in Common Clinical Practice: A Postmarketing Analysis. *Circ* 2005;**111**:3051–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555482
- 159 Barakat L, Jarraya A, Bener A, *et al.* Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. *ISRN Pharmacol* 2013;**2013**:146579. doi: 10.1155/2013/146579
- 160 Jones P, Kafonek S, Laurora I, *et al.* Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;**81**:582–7. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00965-X
- 161 Jones PH, Davidson MH, Stein EA, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;**92**:152–60.
- 162 Richardson LK, Egede LE, Mueller M, *et al.* Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;**30**:509–14. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.07.001
- 163 Huang Y, Wei X, Wu T, *et al.* Collaborative care for patients with depression and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013;**13**:260. doi: 10.1186/1471-244X-13-260
- 164 Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;**4**:e004706. doi:10.1136/bmjopen-2013-004706
- 165 Paile-Hyvärinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. *BMC Fam Pract* 2007;**8**:34. doi: 10.1186/1471-2296-8-34
- 166 Hartmann M, Kopf S, Kircher C, *et al.* Sustained Effects of a Mindfulness-Based. *Diabetes Care* 2012;**35**:11–3. doi:10.2337/dc11-1343.
- 167 Echeverry D, Duran P, Bonds C, *et al.* Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income hispanics and African Americans with diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*
-

- 
- 2009;**32**:2156–60. doi: 0.2337/dc09-0785
- 168 Petrak F, Herpertz S, Albus C, *et al.* Cognitive Behavioral Therapy Versus Sertraline in Patients With Depression and Poorly Controlled Diabetes: The Diabetes and Depression ( DAD ) Study. 2015;**38**:767–75. doi: 10.2337/dc14-1599
- 169 Wiltink J, Michal M, Wild PS, *et al.* Associations between Depression and Diabetes in the Community: Do Symptom Dimensions Matter? Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One* 2014;**9**:e105499. doi:10.1371/journal.pone.0105499
- 170 McIntyre RS, Park KY, Law CWY, *et al.* The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs* 2010;**24**:741–53. doi: 10.2165/11533280-000000000-00000
- 171 Nicholas LM, Ford AL, Esposito SM, *et al.* The effects of mirtazapine on plasma lipid profiles in healthy subjects. *J Clin Psychiatry* 2003;**64**:883–9.
- 172 Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, *et al.* Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006;**67**:421–4.
- 173 Fisar Z, Anders M, Tvrzicka E, *et al.* Effect of long-term administration of antidepressants on the lipid composition of brain plasma membranes. *Gen Physiol Biophys* 2005;**24**:221–36.
- 174 Masuda Y, Ohnuma S, Sugiyama T. Relationship between antidepressants and glycolipids in the forced swimming test in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000;**22**:667–70.
- 175 McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, *et al.* Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 2004;**65**:634–51, quiz 730.
- 176 Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, *et al.* The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 2001;**107**:1049–56.
- 177 Stanojević A, Popović I, Nenadović M, *et al.* Metabolic Syndrome and C-reactive protein in patients with depressive disorder on antidepressive medication. *Srp Arh Celok Lek* 2013;**141**:511–5. doi: 10.2298/SARH1308511S
- 178 Festa A, D’Agostino RJ, Howard G, *et al.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;**102**:42–7.
- 179 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US
-

- 
- adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;**287**:356–9.
- 180 Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med* 2004;**66**:684–91. doi: 10.1097/01.psy.0000138281.73634.67
- 181 O'Brien SM, Scott L V, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 2006;**188**:449–52. doi: 10.1192/bjp.bp.105.011015
- 182 De Berardis D, Conti CM V, Serroni N, *et al.* The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010;**23**:417–22.
- 183 Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, *et al.* Effect of atorvastatin and pravastatin on serum C-reactive protein. *Am Heart J* 2003;**145**:e8. doi: 10.1067/mhj.2003.34
- 184 Query S. Differential hs- CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. 2015;;1–3. doi: 10.1016/S0021-9150(02)Get
- 185 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, *et al.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:1071–80. doi: 10.1001/jama.291.9.1071
- 186 Ree MA Van De, Huisman M V. Shopping cart Sign in Help Strong decrease of high sensitivity C- reactive protein with high- high - dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus Choose an option to locate / access this article : access through your Objective : Statins. 2015;;2–3. doi: 10.1016/S0021-9150(02)Get
- 187 Ridker PM, Morrow D a., Rose LM, *et al.* Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1644–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.080
- 188 Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, *et al.* Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS). *Maturitas* 2016;**86**:3–9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.01.003
- 189 Radojkovic J, Sikanic N, Bukumiric Z, *et al.* Improvement of Glycemic Control in Insulin-Dependent Diabetics with Depression by Concomitant Treatment with Antidepressants. *Med Sci Monit* 2016;**22**:2133–43.
-

---

# PRILOZI

---

# Prilog 1

## *Spisak skraćenica*

ACTH- adrenokortikotropni hormon

BDI – Bekova skala depresije

BDNF – brain derived neurotrophic factor (moždani neurotrofički faktor)

CBT – kognitivna bihevioralna terapija

CNS- centralni nervni sistem

CRH – kortikotropin oslobadjajući hormon

CRP- C reaktivni protein

DA- dopamin

DNK – deoksikarbonukleinska kiselina

DSM-III – model klasifikacije mentalnih poremećaja

GR – glukokortikoidni receptori

HAMD – Hamiltonova skala depresije

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

HDL – lipoprotein visoke gustine

HPA - hypothalamic–pituitary–adrenal (hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina)

5-HT- 5-hydroxytryptamine

IGF-1- insulin like growth factor 1 (insulinu sličan faktor rasta-1)

---

IL- interleukin

IFN gama – interferon gama

LDL – lipoprotein niske gustine

MAOI – monoamin oksidazni inhibitori

MADRS – Montgomery Asperg Depressin Rating Scale

MDD - major depressive disorder

MCP-1 – monocitni hemoatraktivni protein 1

NA- noradrenalin

NO- azot monoksid

NF-kB – nuklearni factor kapa B

NK – natural killer (ćelije ubice)

OGTT- oralni glukoza tolerans test

PAI-1 – aktivator inhibitora plazminogena 1

PG – prostaglandin

RNK – ribonukleinska kiselina

SOCS 3 – supresor citokina signalnog molekula

SSRI – inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina

STZ- streptozotocin

T2DM- tip 2 dijabetes mellitus

TNF- alfa – tumor nekroza factor alfa

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

WHO - Svetska zdravstvena organizacija

---

# Prilog 2

## ***BEKOVA SKALA DEPRESIVNOSTI***

Ime i prezime pacijenta:

Zanimanje:

Bračni status:

Godište:

Obrazovanje:

*Molim vas da pročitate čitav uupitnik sastavljen iz 21 grupe izjava, i popunite onu izjavu u svakoj grupi koja najbolje opisuje kako ste se osećali u poslednje 2 nedelje, uključujući i današnji dan. Zaokružite broj pored određene rečenice koju sežte izabrali. Ukoliko mislite da nekoliko izjava podjednako opisuje vaše stanje, zaokružite onu koja je najbliskija tačnom osećanju.*

### **1. TUGA**

- 0) Ne osećam se tužno
- 1) Osećam se tužno često
- 2) Uvek sam tužan
- 3) Toliko sam tužan i nesrećan da to ne mogu da podnesem.

### **2. PESIMIZAM**

- 0) Nisam obeshrabren kada je u pitanju moja budućnost
- 1) Obeshrabren sam u vezi sa budućnošću više nego ranije
- 2) Ne očekujem da se stvari odigraju meni u prilog
- 3) Osećam da je moja budućnost beznadežna, i može biti samo još gora.

---

### **3. GREŠKE IZ PROŠLOSTI**

- 0) Ne osećam se kao gubitnik
- 1) Napravio sam više propusta nego sto je trebalo
- 2) Kada se okrenem unazad, vidim dosta svojih propusta.
- 3) Osećam kao da sam potpuni gubitnik kao osoba.

### **4. GUBITAK ZADOVOLJSTVA**

- 0) Pronalazim zadovoljstvo kao i ranije u stvarima u kojima uživam
- 1) Ne uživam u stvarima kao što sam ranije
- 2) Veoma malo uživam u stvarima u odnosu na ranije
- 3) Ne nalazim nikavo zadovoljstvo u stvarima u kojima sam ranije uživao.

### **5. OSEĆANJE KRIVICE**

- 0) Ne osećam se posebno krivim
- 1) Osećam se krivim u vezi sa mnogim stvarima u životu
- 2) Osećam krivicu uglavnom uvek
- 3) Uvek imam osećaj krivice

### **6. OSEĆANJA KAŽNJAVANJA**

- 0) Ne osećam se kao da sam kažnjen
- 1) Osećam kao da sam moguće za nešto kažnjen
- 2) Očekujem da budem kažnjen
- 3) Osećam da sam kažnjen.

### **7. NEZADOVOLJSTVO SOBOM**

- 0) U vezi sa sobom se osećam kao i uvek
- 1) Izgubio sam poverenje u samog sebe.
- 2) Razočaran sam u samog sebe.
- 3) Ne dopadam se samom sebi

### **8. SAMOKRITIČNOST**

- 0) Ne kritikujem niti krivim sebe više nego ranije
- 1) Sada sam kritičniji prema sebi nego ranije
- 2) Kritikujem sebe za sve svoje greške i promašaje
- 3) Krivim sebe za sve loše što se dogodi



---

## **9. SUICIDNE IDEJE I MISLI**

- 0) Nemam takvih misli
- 1) Imam misli o samoubistvu ali ih nikada ne bih sproveo
- 2) Voleo bih da se ubijem
- 3) Ubio bih se kada bih imao prilike

## **10. PLAKANJE**

- 0) Ne plaćem više nego ranije
- 1) Plaćem više nego ranije
- 2) Rasplaćem se oko malih stvari
- 3) Osećam da bih mogao da plaćem ali ne mogu.

## **11. AGITIRANOST**

- 0) Nisam više besan i povredjen nego ranije
- 1) Osećam se bešnjim i povredjenijim nego ranije
- 2) Toliko sam uznemiren i besan da ne mogu da budem na jednom mestu
- 3) Teško mi je da se zainteresujem za bilo šta.

## **12. NEODLUČNOST**

- 0) Odlučujem se brzo i dobro kao i ranije
- 1) Teže mi je da se odlučim oko stvari nego ranije
- 2) Daleko mi je teže da donesem odluku nego ranije
- 3) Imam problem da se odlučim oko bilo čega.

## **13. GUBITAK INTERESOVANJA**

- 0) Nisam izgubio interes u druge ljudi i aktivnosti
- 1) Izgubio sam interes u druge ljudi i aktivnosti u odnosu na ranije
- 2) Izgubio sam interes u druge ljude i stvari
- 3) Teško mi je da se zainteresujem za bilo šta

## **14. BEZVREDNOST**

- 0) Ne osećam se bezvrednim
- 1) Ne osećam se korisnim kao ranije
- 2) Osećam se daleko bezvrednijim nego ranije u odnosu na druge ljude
- 3) Osećam se potpuno bezvrednim

---

## **15. GUBITAK ENERGIJE**

- 0) Imam isto energije kao i ranije
- 1) Imam manje energije nego ranije
- 2) Nemam mnogo energije da se bavim stvarima
- 3) Nemam dovoljno energije da radim bilo šta.

## **16. PROMENE U SPAVANJU**

- 0) Nije došlo do bilo kakvih promena u mom režimu spavanja
- 1a) Spavam više nego obično
- 1b) Spavam manje nego obično
- 2a) Spavam daleko više nego obično
- 2b) Spavam daleko manje nego obično
- 3a) Spavam skor čitavog dana
- 3b) Budim se 1-2 sata ranije i ne mogu ponovo da zaspim

## **17. PROMENE U APETITU**

- 0) Nema promena u mom apetitu
- 1a) Apetit mi je nešto manji nego ranije
- 1b) Nešto je veći nego ranije
- 2a) Daleko je manji nego ranije
- 2b) Daleko je veći nego ranije
- 3a) Uopšte nemam apetita
- 3b) Stalno mi je potrebna hrana

## **17. IRITABILNOST**

- 0) Nisam iritiran više nego obično
- 1) Iritiran sam više nego obično
- 2) Daleko sam više iritiran nego obično
- 3) Iritiran sam stalno

## **18. POTEŠKOĆE SA KONCENTRACIJOM**

- 0) Mogu se koncentrisati kao i ranije
- 1) Ne mogu se koncentrisati kao ranije
- 2) Teško je da pažnju održim na bilo čemu dugo
- 3) Ne mogu da se koncentrišem ni na sta.

---

## **19. UMOR I NEMANJE ENERGIJE**


- 0) Nisam umoran više nego ranije
- 1) Više sam umoran nego ranije
- 2) Previše sam umoran da bih radio mnoge stvari koje sam ranije radio
- 3) Previše sam umoran da bih radio najveći deo stvari kao ranije

## **20. GUBITAK INTERESA U SEKS**

- 0) Nisam primetio bilo kakve promene
- 1) Manje sam zainteresovan u seks u odnosu na ranije
- 2) Mnogo sam manje zainteresovan u seks sada
- 3) Potpuno sam izgubio interes kada je seks u pitanju.

# Prilog 3

**Rad publikovan iz originalnog materijala doktorske teze [189]**  
(Open Access, download at:  
<http://www.medscimonit.com/download/index/idArt/899571> )



Received: 2016.05.15  
Accepted: 2016.06.07  
Published: 2016.06.22

**MEDICAL SCIENCE MONITOR**

**CLINICAL RESEARCH**

e-ISSN 1643-3750  
© Med Sci Monit, 2016; 22: 2133-2143  
DOI: 10.12659/MSM.899571

## Improvement of Glycemic Control in Insulin-Dependent Diabetics with Depression by Concomitant Treatment with Antidepressants

Authors' Contribution:  
Study Design: A  
Data Collection: B  
Statistical Analysis: C  
Data Interpretation: D  
Manuscript Preparation: E  
Literature Search: F  
Funds Collection: G

**ABCDEF 1** Jana Radojkovic  
**ABE 2** Natasa Sikanic  
**CDE 3** Zoran Bukumiric  
**DE 4** Marijana Tadic  
**A 1,4** Nada Kostic  
**ACDEF 4** Rade Babic

1 Department of Clinical Endocrinology, Clinical Center "Dr Dragisa Misovic", Belgrade, Serbia  
2 Department of Clinical Psychiatry, Clinical Center "Dr Dragisa Misovic", Belgrade, Serbia  
3 Department of Medical Statistics, University School of Medicine, Belgrade, Serbia  
4 Department of Internal Medicine, University School of Medicine, Belgrade, Serbia

**Corresponding Author:** Rade Babic, e-mail: drbabic@gmail.com  
**Source of support:** Departmental sources

**Background:** It is still disputable whether negative effects of comorbid depression in diabetics can be diminished by successful treatment of depression. The primary aim of this study was to assess whether addition of antidepressants to existing insulin treatment would further improve glycemic control in these patients. A secondary objective was to assess whether such treatment impairs their lipid and inflammatory status.





**Material/Methods:** Total of 192 patients with poorly controlled diabetes (defined as HbA1c  $\geq 8\%$ ) in the absence of any uncontrolled medical condition entered the 6-month run-in phase with optimization of diabetic therapy. Depression status was screened at the end of this phase by BDI-II depression testing. Patients with BDI-II  $\geq 14$  and psychiatric confirmation of depression (58 patients) entered the 6-month interventional phase with SSRI class antidepressants.

**Results:** Fifty patients completed the study. During the run-in phase, HbA1c dropped from  $10.0 \pm 1.8\%$  to  $8.5 \pm 1.2\%$  ( $p < 0.001$ ), and during the interventional phase it dropped from  $8.5 \pm 1.2\%$  to  $7.7 \pm 0.7\%$  ( $p < 0.001$ ). BDI-II scores improved significantly from  $30.4 \pm 13.2$  to  $23.5 \pm 11.0$  ( $p = 0.02$ ) during the interventional phase. A positive linear correlation between improvement in depression scale and improvement in glycemic control was observed ( $R^2 = 0.139$ ,  $p = 0.008$ ). Lipid profile and inflammatory status did not change significantly during the interventional phase.

**Conclusions:** Patients with poorly controlled diabetes and comorbid depression might benefit from screening and treatment of depression with SSRI antidepressants by achieving an incremental effect on glycoregulation. This therapy did not have any adverse effects on lipid profile or inflammatory status.

**MeSH Keywords:** Antidepressive Agents • Depression • Diabetes Mellitus, Type 2 • Inflammation • Risk Factors • Serotonin Uptake Inhibitors

**Full-text PDF:** <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/899571>

 4694  2  4  65



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

2133

Indexed in: [Current Contents/Clinical Medicine] [SCI Expanded] [ISI Alerting System] [ISI Journals Master List] [Index Medicus/MEDLINE] [PubMed] [Scopus] [Chemical Abstracts/CAS] [Index Copernicus]

---

## BIOGRAFIJA

**Jana Radojković**, rođena 12.10.1978. u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i deo gimnazije sa odličnim uspehom. Dve i po godine gimnazije završila je u Torontu, Kanada u Jarvis Collegiate sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1997. godine i stekla diplomu doktora medicine 2004, sa prosečnom ocenom 8.69.

Obavezni lekarski staž obavljala je 2004-2005 u KBC „Dr Dragiša Mišović, Dedinje“. Stručni ispit položila je 2005. godine.

Specijalizaciju iz interne medicine upisala je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2008. i specijalistički ispit položila sa odličnim uspehom 2012. godine.

Magistarski rad sa temom „Stres u etiopatogenezi hipertireoze“ odbranila je sa odličnim uspehom 2007. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Od 2006. godine zaposlena je na Klinici za Internu medicinu, odeljenje endokrinologije KBC „Dr Dragiša Mišović, Dedinje“, gde radi i dalje.

Subspecijalizaciju iz kliničke endokrinologije upisala je školske 2015. godine i usmeni ispit položila sa odličnim uspehom aprila 2016. godine.

Autor je više radova objavljenih u indeksiranim časopisima, od toga dva rada u časopisima visokog impact factora indeksiranim u Current Contents-u. Prezentovala je veći broj radova na domaćim i inostranim kongresima. Učestvovala je na brojnim edukacijama, pojebebnno iz oblasti dijabetologije u zemlji i inostranstvu.

Doktorica Radojković kompetentno vlada engleskim i francuskim jezikom.

---

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jana Radojković

broj upisa

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

PROCENA EFEKTIVNOSTI PSIHIJATRIJSKOG LEČENJA NA GLIKOREGUACIJU I  
KOMPLIKACIJE KOD OBOLELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 21.07.2016



---

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Jana Radojković

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program Interna medicina / endokrinologija

Naslov rada PROCENA EFEKTIVNOSTI PSIHIJATRIJSKOG LEČENJA NA  
GLIKOREGUACIJU I KOMPLIKACIJE KOD OBOLELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

Mentor Prof. Dr Nada Kostić

Potpisani Jana Radojković,

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 21.07.2016



---

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

PROCENA EFEKTIVNOSTI PSIHIJATRIJSKOG LEČENJA NA GLIKOREGUACIJU I  
KOMPLIKACIJE KOD OBOLELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 21.07.2016