

A 2-es típusú cukorbetegség kapcsolata a szorongásos és az affektív zavarokkal

TORZSA PÉTER, HARGITTAY CSENGE, TORZSA GERGELY, TRIPOLSKY BÁLINT, RIHMER ZOLTÁN, GONDA XÉNIA

TYPE 2 DIABETES ASSOCIATED ANXIETY AND AFFECTIVE DISORDERS

A 2-es típusú cukorbetegség, illetve a depresszió és a szorongás egyaránt népbetegség, és gyakran fordulnak elő együtt. A köztük lévő összefüggés komplex. Szerepet játszhatnak benne közös etiológiai tényezők, mint a genetikai háttér, a stresszrendszer és a szimpatikus idegrendszer aktiválódása, az immunrendszer működési zavara és az emelkedett gyulladáscsökkentő citokinek, a központi idegrendszer elváltozásai, valamint életmódbeli és társadalmi-gazdasági tényezők. Másrészt a köztük lévő kapcsolat kétirányú: a diabetes a betegségterhen és a diabeteses distresszen keresztül, valamint a kialakult szövődmények életminőségre gyakorolt negatív hatásán keresztül növelheti a depresszió és a szorongás kialakulásának az esélyét, a depresszió és a szorongás pedig az öngondoskodásra gyakorolt negatív hatáson keresztül vezethet cukorbetegséghez, valamint a depresszió kezelésére használt antidepresszívumok is befolyásolhatják a szénhidráttartást. A cukorbetegség és a depresszió, szorongás közti kapcsolatra fontos felhívni a szakemberek figyelmét, mert a pszichés tünetek szűrésével csökkenthető a komorbiditásból származó betegségterhelés.

Type 2 diabetes mellitus, as well as depression and anxiety, are generally prevalent and often occur together. Their relationship is complex with impacts of common aetiological factors, such as genetic background, activation of the stress system and the sympathetic nervous system, dysfunction of the immune system and elevated inflammatory cytokines, changes in the central nervous system, as well as lifestyle and socioeconomic factors. On the other hand, their relationship of the three conditions are bidirectional: diabetes may increase the risk of developing depression and anxiety through the burden of disease and diabetic distress, as well as the negative impact of complications on quality of life, while depression and anxiety may lead to diabetes through their negative impact on self-care, and antidepressants used to treat depression may also affect glycaemic control. It is important to draw the attention of professionals to the interrelations of diabetes, depression and anxiety since by screening of mental symptoms there can be reduced the disease burden of comorbidities.

2-es típusú diabetes mellitus, depresszió, szorongás

type 2 diabetes mellitus, depression, anxiety

dr. TORZSA Péter (levelező szerző/correspondent), dr. HARGITTAY Csenge, TORZSA Gergely, dr. TRIPOLSKY Bálint: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, H-1085 Budapest, Stáhly u. 7–9. E-mail: ptorzsa@gmail.com

dr. RIHMER Zoltán, dr. GONDA Xénia: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika és Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Psychotherapy; Budapest

Érkezett: 2023. május 19. Elfogadva: 2023. július 4.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0339>

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében gyakran fordulnak elő depressziós és szorongásos zavarok. A két betegségsopornak külön-külön is nagy a népegészségügyi jelentősége, de a depresszió és a szorongás cukorbetegséggel való komorbiditása esetén

tovább nőnek a betegségterhek és a mortalitás (1). A 2-es típusú cukorbetegség és a depresszió, szorongás közötti kapcsolat hátterében különböző mechanizmusok állhatnak, a köztük lévő kapcsolat összetett (2, 3). Szerepe lehet benne közös etiológiai tényezőknek, de kétirányú kap-

csolatról van szó, a depresszió és a szorongás vezethet cukorbetegség kialakulásához, valamint fordítva, a diabetes fokozhatja a depresszió és a szorongás kialakulásának a kockázatát. Összefoglaló közleményünkben a cukorbetegség és a két leggyakoribb pszichiátriai betegség közti kapcsolat háttérében álló feltételezhető mechanizmusokat mutatjuk be.

A cukorbetegség jelentette terhek

A cukorbetegségben szenvedők száma évről évre emelkedik, az IDF (Nemzetközi Diabetes Szövetség) adatai alapján jelenleg minden 10. felnőtt szenved diabetesben a 20–79 éves korosztályban, ami 10,5% előfordulási gyakoriságot jelent. Az IDF Magyarországra vonatkozó becslése szerint 2021-ben a cukorbetegség életkorra korrigált prevalenciája 7% volt a 20–79 éves korosztályban (4). Egy hazai vizsgálat is közel hasonló előfordulási gyakoriságot talált (5). A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (korábban Országos Egészségbiztosítási Pénztár) adatbázisának diabetológiai szempontból történt elemzése alapján a prevalencia 2016-ban a teljes lakosságra vonatkoztatva 7,27% volt és az életkor előrehaladtával nőtt. A cukorbetegség prevalenciája és szövődményei révén jelentős betegségterhet jelent, ezt támasztja alá a Globális Betegségteher Vizsgálat (Global Burden of Disease, GBD), amelynek eredményei alapján 2019-ben a diabetes a nyolcadik helyen állt a tíz legtöbb elvesztett egészséges életévet okozó betegségek listáján (6).

1. táblázat. A depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség közti kapcsolat háttérében álló feltételezett mechanizmusok

Közös etiológiai tényezők
A stresszrendszer aktiválódása
Az immunrendszer működési zavara
Genetikai háttér
Társadalmi-gazdasági tényezők
Életmódbeli tényezők
A központi idegrendszer elváltozásai
Kétirányú kapcsolat:
A cukorbetegség hatása a depresszió és a szorongás kialakulására
A cukorbetegség mint betegségteher és életminőségre gyakorolt hatása
A diabeteses distressz szerepe
A cukorbetegség szövődményeinek hatása
A depresszió és a szorongás hatása a cukorbetegség kialakulására
Az öngondoskodásra gyakorolt negatív hatás
Az antidepresszívumok szerepe

RÖVIDÍTÉSEK

DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III, átdolgozott kiadás (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve)
 EU: Európai Unió
 GBD: Globális Betegségteher Vizsgálat (Global Burden of Disease)
 IDF: Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation)
 IL-6: interleukin-6
 TNF- α : tumornekrozis-faktor- α (tumor necrosis factor-alpha)

A depresszió és a szorongás jelentette terhek

A leggyakoribb pszichiátriai zavarok közé tartozó depresszió és szorongás szintén nagy népességügyi problémát jelent. A GBD vizsgálat adatai alapján a depressziós zavarok becsült prevalenciája 3,8%, a szorongásos zavarok prevalenciája 4,05% volt 2019-ben (7). A depressziós zavarok a 13. helyen, a szorongásos zavarok pedig a 24. helyen álltak az elvesztett egészséges életévet okozó betegségek listáján (6). Hazai adatokat vizsgálva, az Európai Unió (EU) tagállamai közt 2019-ben Magyarország az EU-átlag (7,2%) alatt volt a krónikus depresszióval élők listáján, a 22. helyen állt (8). Szádóczy és munkatársai eredményei alapján a DSM-III-R (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve, III., átdolgozott kiadás) kritériumoknak megfelelő unipoláris major depresszió élettartam-prevalenciája 15,1%, 1 éves prevalenciája 7,1% és 1 hónapos prevalenciája 2,6% volt a felnőtt lakosság körében (9). Szintén Szádóczy és munkatársai másik vizsgálata alapján a szorongásos betegségek élettartam-prevalenciája 18%, pontprevalenciája 8% volt (10).

Közös etiológiai háttér

A depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség közös etiológiai háttérében számos mechanizmus állhat (1. táblázat). Fontos kiemelni, hogy mindegyik kórkép multifaktoriális, több tényező is szerepet játszhat a kialakulásukban.

A közös etiológiai háttérrel vizsgálva úgy tűnik, hogy a stresszrendszer aktiválódása és a

gyulladásos paraméterek emelkedett szintje az egyik legfontosabb patogenetikai összefüggés a depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség között. A depresszió és a szorongás etiológiájában ismert a hypothalamus-hypophysis-melékvese tengely és a szimpatikus idegrendszer aktiválódása. Hatására megemelkedik a kortizol, az adrenalin, és a noradrenalin szintje (11). A tartós stressz hatására emelkedik a gyulladásos citokinek – az IL-6 (interleukin-6) és a TNF- α (tumornekrózis-faktor- α) – szintje is és károsodik az immunrendszer. A TNF- α és az IL-6 károsítják a hasnyálmirigy β -sejtjeit és a zsírsejtet. Mindezek a folyamatok inzulinrezisztenciához, visceralis obesitashoz, metabolikus szindrómához és 2-es típusú cukorbetegséghez vezethetnek (12).

A közös genetikai hátteret vizsgálva *Tang* és munkatársai kétmintás, kétirányú mendeli randomizációs vizsgálatok eredményeit tanulmányozva megállapították, hogy a major depresszió ok-okozati összefüggésben áll a 2-es típusú cukorbetegséggel, mediátor tényezőnek a dohányzást és az elhízást találták. Fordított irányú kapcsolatot nem sikerült feltárniuk (13). Hasonló eredményre jutottak *Tao* és munkatársai. Elemzésük alapján a major depresszió növelte a cukorbetegség kialakulásának az esélyét, a szorongással kapcsolatban azonban nem találtak szignifikáns ok-okozati összefüggést a 2-es típusú cukorbetegséggel (14). Egyelőre nem sikerült feltárni a cukorbetegség és a depresszió, valamint a szorongás közös genetikai hátterét, mivel komplex, poligénes, heterogén öröklődésű kórképekről van szó. Környezeti hatásoknak is szerepe lehet a köztük lévő kapcsolatban, mint a társadalmi-gazdasági és különböző életmódbeli tényezőknek, amelyek a közös útvonalak aktiválásán keresztül segíthetik elő a 2-es típusú cukorbetegség és a depresszió, szorongás kialakulását (15). Az alacsony iskolai végzettség és jövedelem növeli a cukorbetegség és a depresszió kialakulásának kockázatát (16, 17). Egy prospektív vizsgálatban szignifikáns kapcsolatot írtak le a depresszió, a szorongás, valamint az alacsony iskolai végzettség és az egyedülállóság között (18). A közös életmódbeli tényezőket vizsgálva ismert, hogy növelhetik a depresszió és a cukorbetegség kialakulásának a kockázatát. Ide tartozik az egészségtelen étrend, a fizikai inaktivitás, a dohányzás, az alvászavar és a fokozott alkoholfogyasztás (19, 20).

A 2-es típusú cukorbetegség etiológiájában fontos szerepe van az inzulinrezisztenciának, ami különböző genetikai és környezeti tényezők hatására (életmód, elhízás, vírusok, kémiai anyagok) alakul ki. A tartós hyperglykaemia miatt

károsodnak a β -sejtek, ami 2-es típusú cukorbetegséghez vezet (21). Diabetesben is megfigyelhető a gyulladásos citokinek emelkedett szintje és az immunrendszer működési zavara (22).

A diabetes központi idegrendszeri elváltozásokat okozhat, hatással van a hippocampus méretére, ezáltal kognitív hanyatláshoz és depresszióhoz vezethet. A hippocampus strukturális átrendeződését okozhatják egyrészt a cukorbetegség vascularis szövődményei, másrészt a hippocampus érzékenysége a vércukorszint változásaira (23, 24). Mind 2-es típusú cukorbetegség körében, mind pedig depressziós betegekénél kisebb volt a hippocampus térfogata (25, 26).

A cukorbetegség hatása a depresszió és a szorongás kialakulására

A cukorbetegség diagnózisának kimondása a beteg életének bizonyos fokú megváltozását jelenti, ami szorongáshoz vezethet, akárcsak a kezeléstől, az injekcióktól, a cukorbetegség szövődményeinek kialakulásától való félelem. Az életminőség változása depresszióhoz vezethet. *Meurs* és munkatársai egy 2016-ban megjelent keresztmetszeti vizsgálatban a depresszió és a szorongás együttes előfordulását vizsgálták 1-es és 2-es típusú cukorbetegséggel diagnosztizált betegek, nem diagnosztizált cukorbeteg és olyan résztvevők között, akiknek nem volt diabeteze. A diagnosztizált és a nem diagnosztizált cukorbetegség is független kapcsolatban volt a depresszióval. A két diabeteses csoport között nem volt különbség a depresszió prevalenciájában. A diagnosztizált cukorbetegség független kapcsolatban volt a szorongással, a nem diagnosztizált cukorbetegség azonban nem, valamint a szorongás szignifikánsan gyakoribb volt a diagnosztizált, mint a nem diagnosztizált cukorbetegségben szenvedők körében. Eredményeik alapján felvetették, hogy a szorongásos zavarok kialakulásának rizikóját növelheti a cukorbetegséggel járó pszichológiai betegségteher, a depressziós zavarok kialakulásának hátterében pedig a cukorbetegséggel összefüggő patofiziológiai változások állhatnak, de fontos kiemelni, hogy ok-okozati összefüggést nem lehetett levonni a vizsgálat keresztmetszeti jellege miatt (27). Egy másik vizsgálatban, *Chen* és munkatársai metaanalízisükben praediabeteses betegek körében is vizsgálták a depresszió preva-

A depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség közös etiológiai hátterében számos mechanizmus állhat.

A depresszió és a szorongás cukorbetegség kialakulásához vezethet, valamint a cukorbetegség is növelheti a szorongás és a depresszió kialakulásának a kockázatát.

lenciáját és azt találták, hogy a depresszió előfordulási gyakorisága praediabetesben mérsékelten emelkedett a normál szénhidrát-anyagcseréjű betegekhez képest, valamint azoknál a betegek-nél, akiknek még nem diagnosztizált diabetesük volt és jelentősen emelkedett a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében. Felvetik a komorbid cardiovascularis betegségek szerepét a depresszió és a cukorbetegség közti kapcsolatban (28).

Fisher és munkatársai vizsgálata alapján a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők 45,4%-nak volt jelen az életében a diabeteses distressz (29). *Schinckus* és munkatársai vizsgálata alapján a diabeteses distressz

és a depresszió csökkentette az egészséggel és a cukorbetegséggel kapcsolatos ismereteknek az öngondoskodásra gyakorolt hatását 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében (30).

A cukorbetegségben szenvedők életminőségére hatással lehetnek a diabetes szövődményei. Legalább egy diabeteses szövődmény megléte összefügg a rosszabb életminőséggel 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében (31). Az életminőség romlása növeli a szorongást és idővel depresszióhoz vezethet. *Debesh* és munkatársai nemrég megjelent keresztmetszeti vizsgálatukban szignifikáns összefüggést találtak a szorongás és a szövődmények jelenléte, valamint az emelkedett éhomi vércukor érték között (32).

A cukorbetegség szövődményeinek depressziót okozó hatásával kapcsolatban ellentmondások a szakirodalom. Egy longitudinális vizsgálatokat feldolgozó szisztematikus összefoglaló és metaanalízis gyenge összefüggést talált: az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség szövődményei 14%-kal növelték a depressziós zavar kialakulásának esélyét, a microvascularis szövődmények 24%-kal, a macrovascularis komplikációk 9%-kal. Azonban fontos kiemelni, hogy a kapott eredményeket fenntartásokkal kell kezelni, mert kevés vizsgálatot vontak be a metaanalízisbe (33). A macro- és microvascularis szövődmények és a depresszió közti kapcsolatot vizsgálva eltérő eredményeket lehet találni a szakirodalomban. *Deschenes* és munkatársai pozitív összefüggést írtak le a depresszió és a macrovascularis komplikációk között (34), *Katon* és munkatársai viszont nem találtak kapcsolatot a depresszió és a micro-, macrovascularis szövődmények között (35). *Poongothai* és munkatársai a microvascularis komplikációkkal találtak összefüggést (36).

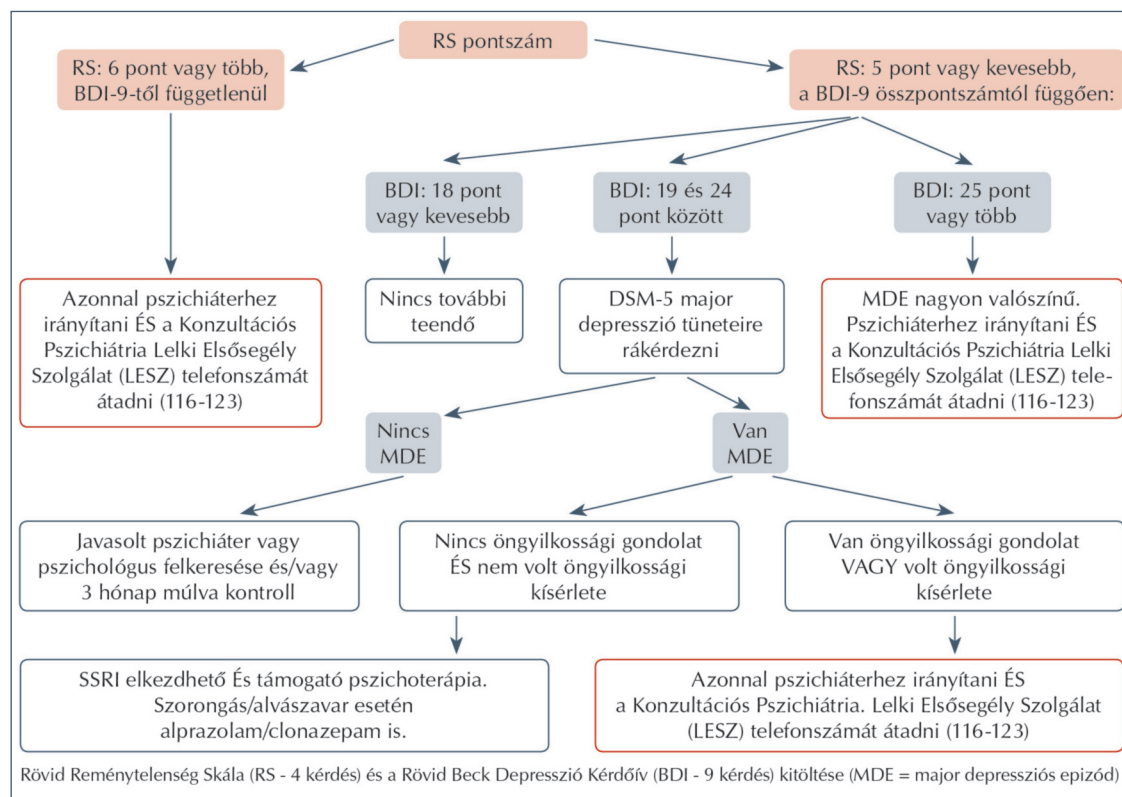
A fájdalmas diabeteses neuropathiát vizsgálva 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében, *Bartoli* és munkatársai metaanalízisükben erős összefüggést írtak le a depresszió és a neuropathia között. Keresztmetszeti vizsgálatokat vontak be a metaanalízisbe, ezért ok-okozati összefüggést nem sikerült feltárniuk, de feltételezik, hogy a köztük lévő kapcsolat kétirányú, a diabetes és a depresszió együttes fennállásakor nagyobb az esélye a neuropathia kialakulásának és fordítva, a krónikus tünetek miatt, és az életminőségre gyakorolt negatív hatáson keresztül, a neuropathiával rendelkező cukorbetegéknél nagyobb az esélye a depresszió kialakulására (37).

A depresszió és a szorongás hatása a cukorbetegség kialakulására

A depresszió és a szorongás azáltal vezethet cukorbetegséghez, hogy negatívan befolyásolja a cukorbetegségben szenvedők öngondoskodását. A stressz és a depresszió negatívan hat a betegek viselkedésére, gyógyszerzedésére, nem tartják be az utasításokat, nem követik az előírt diétát (38, 39). A depresszió negatívan befolyásolja a fizikai aktivitásukat, a mentális állapotukat és növeli az egészségre káros magatartásformák számát (dohányzás, alkoholfogyasztás, kábítószer-használat), ezáltal nő az ellátás költsége is (40, 41). Mindezekon keresztül vezethet obesitashoz, metabolikus szindrómához és 2-es típusú cukorbetegséghez. *Lin* és munkatársai eredményei alapján az önmenedzselés (sportolás, diéta, gyógyszer-adherencia, lábápolás, vércukorszint-ellenőrzés) közvetlen hatással volt a szénhidrátháztartásra. A depresszió és a diabeteses distressz negatív hatással volt az önhatékonyságra és közvetetten a glykaemiás kontrollra (42).

Az antidepresszívumok szerepe

Depresszió esetében figyelembe kell venni az antidepresszívumok szerepét is, mert hatással lehetnek a szénhidrát-háztartásra. Az antidepresszívumok javítanak a betegek hangulatán és ezáltal az öngondoskodás fent bemutatott tényezőit pozitívan befolyásolják, de nem mindegy, hogy melyik készítményt használjuk. A családorvosi gyakorlatban gyakran alkalmazott szelektív szerotoninviszavétel-gátlók tűnnek a legelőnyösebbnek. A triciklusos antidepresszívumok növelik a vércukorszintet, ezért szigorú ellenőrzés mellett használhatók. A monoaminoxidáz-gátlók a testtömegre vannak negatív hatással,



1. ábra. A depresszió és a suicid veszély szűrése és kezelése a családorvosi praxisban (45)

ezáltal közvetve a szénhidrátháztartásra, valamint hypoglykaemiához vezethetnek, ezért szintén korlátozottan használhatók. A kettős hatású készítményeknél figyelembe kell venni, hogy a noradrenerg aktiválási úton keresztül befolyásolhatják a glykaemiás kontrollt. A vizsgálatok alapján a mirtazapinnak és a bupropionnak semleges vagy pozitív hatása van a szénhidrát-anyagcserére, különösen a rövid ideig tartó kezelésnek, de a mirtazapin esetében figyelembe kell venni, hogy növelheti a testsúlyt (43).

A háziorvos szerepe a depressziószűrésben

A háziorvosi gyakorlat számára kidolgozott depressziószűrő eszközök közül a rövidített (9 tétel) Beck-féle depresszió-kérdőív jól prediktálja az aktuális depressziós állapotot a meghatározott határérték felett (legalább 19 pont). A 25-ös vagy magasabb pontszám igen nagy szenzitivitással és specificitással valószínűsíti a major depressziót. Ezzel a kérdőívvel évente egy alkalommal célszerű elvégezni a szűrővizsgálatot, de a depresszió klinikai gyanúja esetén a háziorvosok bármikor élhetnek ezzel az egyszerű módszerrel (44).

A családi anamnézis adatai alapján közel 50%-os szenzitivitással azonosíthatók a háziorvosi gyakorlatban a major depresszióra kifejezetten veszélyeztetettek: azoknál, akiknél az első- vagy másodfokú rokonok között befejezett öngyilkosság fordult elő, 50% a major depresszió fennállásának esélye. Bár a depresszió az öngyilkos magatartás (befejezett öngyilkosság, illetve öngyilkossági kísérlet) legfontosabb rizikófaktora, a depressziós betegek 85-90%-a nem öngyilkosság következtében hal meg és körülbelül 50%-uk sohasem követ el suicid kísérletet. A major depresszió jól ismert tünete a reménytelenség, az alvászavar, a nyugtalanság és a halálvágy, amelyek természetesen elmúlnak a depresszió gyógyulásával. A reménytelenség önmagában az öngyilkos viselkedések erőteljes, független prediktora, a depresszióval együtt járó reménytelenség detektálása tehát nagy segítség a rövid távon megjelenő öngyilkossági veszély fel-tárásában (44, 45) (1. ábra).

Következtetések

A depresszió és a szorongás gyakran fordul elő a cukorbetegség körében. A kapcsolat összetett. Szerepet játszhatnak benne közös etiológiai

tényezők, de kétirányú összefüggésről van szó, a depresszió és a szorongás cukorbetegség kialakulásához vezethet, valamint a cukorbetegség is növelheti a szorongás és a depresszió kialakulásának a kockázatát. Bármelyik irányból is vizsgál-

juk az összefüggést, a köztük lévő kapcsolatra érdemes felhívni a szakemberek figyelmét, hisz jelentős népegészségügyi problémát jelentenek és együttes előfordulásukkor tovább nő a morbiditás és a mortalitás.

Irodalom

- Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:217-25. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.01.006>
- Hargittay Cs, Márkus B, Vörös K, Tabák GÁ. A diabetes és a depresszió együttes előfordulása, lehetséges kétirányú kapcsolata és szűrésük jelentősége. *Orv Hetil* 2019;160:807-14. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31400>
- Hargittay Cs, Gonda X, Márkus B, Sipkovits Z, Vörös K, Kababay L, et al. A szorongás és a diabetes közti kapcsolat. *Orv Hetil* 2021;162:1226-32. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32169>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org> Letöltés ideje: 2023.02.22.
- Jermendy G, Kiss Z, Rokszi G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbeteg epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban - központi regiszter adatbázisának elemzése. *Diabet Hung* 2019;27:205-11. <https://doi.org/10.24121/dh.2019.15>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). 2019 Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b> Letöltés: 2022.12.20.
- Eurostat. 7.2% of people in the EU suffer from chronic depression 2019 Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210910-1> Letöltés: 2022.12.20.
- Szádóczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998;50:153-62. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00056-1)
- Szádóczky E, Rihmer Z, Papp Z, Füredi J. The prevalence of affective and anxiety disorders in primary care practice in Hungary. *J Affect Disord* 1997;43:239-44. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)01439-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)01439-0)
- Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S50-5. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801278>
- Sunena, Mishra DN. Stress etiology of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2022;18:e240222201413. <https://doi.org/10.2174/1573399818666220224140934>
- Tang B, Yuan S, Xiong Y, He Q, Larsson SC. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020;63:1305-11. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05131-6>
- Tao H, Fan S, Zhu T, You L, Zheng D, Yan L, et al. Psychiatric disorders and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional mendelian randomization. *Eur J Clin Invest* 2022; e13893. <https://doi.org/10.1111/eci.13893>
- Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zăgărean AM, et al. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life* 2016;9:120-5.
- Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804-18. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr029>
- Freeman A, Tyrovolas S, Koyanagi A, Chatterji S, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, et al. The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health* 2016;16:1098. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3638-0>
- Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res* 2007;62:31-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.07.009>
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One* 2018;13:e0194127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
- Berk M, Sarris J, Coulson CE, Jacka FN. Lifestyle management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013(443):38-54. <https://doi.org/10.1111/acps.12124>
- Cseh K. Az elhízás, az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség egyes új környezeti és molekuláris tényezői. In: Winkler G, Wittmann I (editors). *Az inzulinrezisztencia és klinikai vonatkozásai. Budapest: SpringMed Kiadó; 2017. p. 113-28.*
- Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF-alpha and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016;86:100-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.028>
- Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:711-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0602-7>
- Szémán B, Nagy G, Varga T, Veres-Székely A, Sasvári M, Fitala D, et al. A kognitív funkciók változásai cukorbetegségben. *Orv Hetil* 2012;153:323-9. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29319>
- Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CH. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav* 2015;9:651-62. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9348-2>
- Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2022;27:2689-99. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01520-y>
- Meurs M, Roest AM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, de Jonge P, Rosmalen JG. Association of depressive and anxiety disorders with diagnosed versus undiagnosed diabetes: An

- epidemiological study of 90,686 participants. *Psychosom Med* 2016;78:233-41.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000255>
28. Chen S, Zhang Q, Dai G, Hu J, Zhu C, Su L, et al. Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis. *Endocrine* 2016;53:35-46.
<https://doi.org/10.1007/s12020-016-0869-x>
 29. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful? Establishing cut points for the diabetes distress scale. *Diabetes Care* 2012;35:259-64.
<https://doi.org/10.2337/dc11-1572>
 30. Schinckus L, Dangoisse F, Van den Broucke S, Mikolajczak M. When knowing is not enough: Emotional distress and depression reduce the positive effects of health literacy on diabetes self-management. *Patient Educ Couns* 2018;101:324-30.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.08.006>
 31. Pham TB, Nguyen TT, Truong HT, Trinh CH, Du HNT, Ngo TT, et al. Effects of diabetic complications on health-related quality of life impairment in Vietnamese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2020;2020:4360804.
<https://doi.org/10.1155/2020/4360804>
 32. Dehesh T, Dehesh P, Shojaei S. Prevalence and associated factors of anxiety and depression among patients with type 2 diabetes in Kerman, Southern Iran. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:1509-17.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S249385>
 33. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, et al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019;36:1562-72.
<https://doi.org/10.1111/dme.14054>
 34. Deschenes SS, Burns RJ, Pouwer F, Schmitz N. Diabetes complications and depressive symptoms: Prospective results from the montreal diabetes health and well-being study. *Psychosom Med* 2017;79:603-12.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000447>
 35. Katon W, Russo J, Lin EH, Heckbert SR, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics* 2009;50:570-9.
[https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(09\)70858-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(09)70858-8)
 36. Poongothai S, Anjana RM, Pradeepa R, Ganesan A, Unnikrishnan R, Rema M, et al. Association of depression with complications of type 2 diabetes - the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-102). *J Assoc Physicians India* 2011;59:644-8.
 37. Bartoli F, Carra G, Crocarno C, Carretta D, La Tegola D, Tabacchi T, et al. Association between depression and neuropathy in people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:829-36.
<https://doi.org/10.1002/gps.4397>
 38. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000;160:3278-85.
<https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3278>
 39. Smith KJ, Beland M, Clyde M, Garipey G, Page V, Badawi G, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2013;74:89-99.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.11.013>
 40. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003;54:216-26.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00273-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00273-7)
 41. Sumlin LL, Garcia TJ, Brown SA, Winter MA, Garcia AA, Brown A, et al. Depression and adherence to lifestyle changes in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ* 2014;40:731-44.
<https://doi.org/10.1177/0145721714538925>
 42. Lin K, Park C, Li M, Wang X, Li X, Li W, et al. Effects of depression, diabetes distress, diabetes self-efficacy, and diabetes self-management on glycemic control among Chinese population with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:179-86.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.013>
 43. Hargittay Cs, Gonda X, Márkus B, Vörös K, Tabák GÁ, Kalabay L, et al. Az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat. *Lege Artis Medicinae* 2020;30:181-9.
<https://doi.org/10.33616/LAM.30.016>
 44. Rihmer Z, Döme P, Gonda X, Bélteczki Z. Az öngyilkossági veszély felmérése a rizikófaktorok hierarchikus osztályozása alapján. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2017;XIX:131-6.
 45. Rihmer Z, Torzsa P. A depresszió és öngyilkossági rizikó szűrésének rövid módszere a háziorvosi gyakorlatban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2016;10:584-9.
 46. Szekeres Gy, Rihmer Z. A depressziós betegségek klinikuma. In: *Depresszió, bipoláris betegség és szuicid prevenció* (Szerk. Rihmer Z). Budapest: Oriold és Társai; 2014. p. 11-41.