

Depressão na Diabetes Mellitus Tipo 2 ou Diabetes Mellitus Tipo 2 na Depressão? – Uma Revisão

Depression in Type 2 Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus in Depression? – A Review

V. Felisberto¹, T. Saavedra¹, M. Santos¹, M. Nunes²

1 - Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF Almedina, ACeS Douro Sul, Portugal.

2 - Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF Almedina, ACeS Douro Sul, Portugal.

Resumo

Introdução: A Diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença crónica com uma prevalência crescente. A depressão é considerada pela Organização Mundial de Saúde como a maior causa de incapacidade a nível mundial. Nos últimos anos, tem-se demonstrado uma forte associação entre as duas. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre comorbidade, Diabetes *mellitus* tipo 2 e depressão, incluindo os seus mecanismos fisiopatológicos, consequências clínicas e abordagem terapêutica.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed com os termos MeSH "type 2 diabetes *mellitus*", "depression", "comorbidity" and "treatment", de publicações dos últimos cinco anos.

Resultados: Estima-se que a população diabética tenha um risco duas vezes maior de desenvolver depressão. Por outro lado, a depressão parece estar associada a um risco aumentado de diabetes. Ambas partilham fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos comuns. A sua associação, mais do que uma relação causal, consiste numa relação bidirecional em que ambas se influenciam.

Conclusão: A coexistência destas patologias tem consequências negativas na evolução clínica e prognóstico de ambas. A depressão tem efeitos deletérios nos doentes com Diabetes *mellitus* tipo 2 e a sua deteção precoce e tratamento permitem melhorar ambos os aspetos.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 2; Depressão; comorbidade e tratamento

Abstract

Introduction: Type 2 Diabetes is a chronic disease with an escalating prevalence. Depression is considered the world's most incapacitating disease by the World Health Organization. During the last few years, a strong linkage between them has been demonstrated. The purpose of this paper is to perform a review, assessing the co-morbidity between Type 2 DM and Depression, including mechanisms of pathophysiology, clinical outcomes and therapeutic approach.

Methodology: Research was performed in the online scientific article database, PubMed, published during the last five years. The keywords were: depression, type 2 diabetes *mellitus*, comorbidity and treatment.

Results: It is estimated that diabetic population has twice the risk of developing depression when compared with non-diabetic. On the other hand, depression seems to be associated to an increased risk of developing diabetes. Both have common risk factors and pathophysiological mechanisms. The relationship between them, more than a cause-and-effect is bidirectional with mutual influences.

Conclusion: The coexistence of these diseases has a negative impact on clinical outcomes, leading to a worse prognosis. Depression has pernicious effects in type 2 diabetic patients and his early detection and treatment seems to improve them both.

Keywords: Type 2 Diabetes *mellitus*; Depression; comorbidity and treatment

CORRESPONDÊNCIA

Vera Adelaide de Jesus Cardoso Santos Felisberto
USF Almedina
Rua de Fafel, 41
5100-143 Lamego
Portugal
Tel: 254 609 211
E-mail: vera.felisberto@gmail.com

> INTRODUÇÃO

A Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM tipo 2) e a depressão são duas doenças crónicas altamente prevalentes nos países desenvolvidos e que estão associadas, por si só, a um impacto negativo na qualidade de vida, a um aumento de incapacidade funcional e a uma diminuição na esperança média de vida. ^(1,2,3)

A DM tipo 2 engloba cerca de 90-95% de toda a população diabética e inclui indivíduos com insulinoresistência periférica e deficiência relativa de insulina. ^(2,4)

A depressão é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença mental que se apresenta com humor depressivo, perda de interesse e prazer, alterações do sono e apetite, sendo frequentemente acompanhada de ansiedade. ⁽⁵⁾ Esta condição é causadora de incapacidade e altera a perceção de saúde pelo indivíduo.

Nos últimos anos, tem-se demonstrado uma forte associação entre as duas, tendo-se verificado um maior risco de depressão na população diabética, bem como um maior risco de alterações da homeostasia da glicose na população com síndrome depressivo. ^(1,2,3,6,7)

Por outro lado, o prognóstico destas doenças, em termos de gravidade, complicações, adesão ao tratamento e mortalidade é pior quando surgem juntas do que quando ocorrem em separado. ^(1,2,3,6)

Com a elaboração desta revisão pretende-se fazer uma súmula do estado atual do conhecimento em relação à patologia depressiva na sua associação com a DM tipo 2. Para a consecução do trabalho, irá ser feito um enquadramento epidemiológico e fatores de risco, seguindo-se a exposição dos mecanismos fisiopatológicos, consequências clínicas e tratamento.

> METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos na base de dados *online* PubMed. Foram incluídos artigos de revisão clássica, revisão sistemática, estudos coorte, caso-controlo e meta-análises, publicados nos últimos cinco anos. Os termos MeSH aplicados foram: "type 2 diabetes mellitus", "depression", "comorbidity" and "treatment". Outros artigos foram incluídos na pesquisa através da análise das referências bibliográficas dos artigos principais e utilizando a opção "Related Citations".

Da literatura encontrada foram triadas as publicações escritas na língua inglesa e espanhola. Após leitura integral de alguns artigos e de alguns resumos foram escolhidas as publicações com maior interesse. Foi incluída bibliografia adicional conforme necessidade de estudar os artigos primários referidos nas revisões e nas meta-análises, num total de 26 referências bibliográficas.

> RESULTADOS

Epidemiologia e Fatores de Risco

A DM tipo 2 e a depressão, quando analisadas individu-

almente, são duas das doenças com maior prevalência na sociedade atual, representando um grave problema de saúde pública, com enorme impacto socioeconómico, com reflexos negativos ao nível qualidade de vida das populações e da esperança média de vida dos indivíduos. ^(1,3)

A prevalência global da DM tipo 2 é, segundo dados da OMS, de cerca de 6,4%, tendo esta organização estimado que em 2025 o nº de diabéticos chegará aos 300 milhões. ⁽²⁾

Quanto à depressão, os dados globais da OMS estimam que afete perto de 350 milhões de indivíduos, constituindo a maior causa de incapacidade a nível mundial. ⁽⁵⁾ A relação entre estas duas patologias é conhecida desde há muito tempo, existindo referências datadas de 1675 em que Willis refere o aparecimento frequente de diabetes em pacientes com historial de vivências stressantes e longos períodos de tristeza. ⁽⁸⁾ No entanto, só no século XX começaram a surgir estudos epidemiológicos a correlacionar as duas doenças. ⁽⁸⁾

Dados epidemiológicos demonstram que, pelo menos 30% dos diabéticos sofre de depressão, sendo que a probabilidade destes desenvolverem a doença é cerca de duas vezes superior, comparativamente com a população geral. ^(1,2) Contrastando com estes dados, alguns estudos demonstraram que o risco de desenvolver depressão não se encontra alterado nos doentes que, sendo diabéticos, não estão diagnosticados o que implica que o aumento do risco possa não estar diretamente dependente do controlo glicémico. ⁽⁸⁾ Analisando as diferenças entre géneros, verifica-se que a prevalência é significativamente maior nas mulheres, que apresentam uma taxa de 28,2% comparativamente com 18% nos homens. ⁽²⁾ Do ponto de vista da idade, a maioria dos estudos apresenta o envelhecimento como um fator de risco para o aparecimento de depressão mas, neste caso específico os dados demonstram que os pacientes com as duas doenças tendem a ser mais novos do que os que sofrem apenas de diabetes e não de depressão. ⁽¹⁾ Segundo dados de um estudo transversal com 21845 participantes realizado na Noruega, os doentes com DM tipo 2 na faixa etária entre os 40 e 50 anos apresentaram o dobro da prevalência de depressão quando comparados com a população não diabética. Já na faixa etária dos 70 anos, essa associação não foi significativa. ⁽⁹⁾

Alguns autores defendem que, nos doentes com depressão, os fatores de risco de desenvolver diabetes estão associados ao estilo de vida como, o sedentarismo, dieta e tabagismo e que dentro da população diabética há grupos mais vulneráveis a sofrer depressão como,

mulheres, jovens, maior índice de massa corporal (IMC), maior número de complicações, baixa escolaridade e necessidade de apoio social. ^(3,10,11)

Uma Relação Bidirecional

A estreita ligação entre DM tipo 2 e depressão é pouco clara e bastante difícil de explicar. Nos últimos anos, vários estudos prospetivos e meta-análises têm analisado esta associação. ⁽¹²⁾ Knot *et al*, foram os primeiros a concluir que a depressão, podendo ser uma consequência da diabetes, pode também ser um fator de risco ⁽²⁾ e, no mesmo sentido, resultados obtidos em vários estudos demonstram que a depressão está associada a um aumento do risco de diabetes entre 20-60%. ^(2,13,14) Da mesma forma, a maioria das meta-análises mais recentes demonstram que, pessoas com síndrome depressivo têm um risco aumentado de vir a sofrer de diabetes. ^(15,16)

Por outro lado, há estudos que demonstram um aumento de 24% no risco de depressão na população diabética, quando comparada com os não diabéticos. ⁽¹⁵⁾ Existe também a possibilidade de as manifestações clínicas da DM tipo 2 estarem associadas a uma maior probabilidade de os doentes reportarem os sintomas depressivos. ⁽¹²⁾ Rotella e Mannucci concluíram que a depressão deveria estar incluída na lista de fatores de risco descritos pela *American Diabetes Association* que justificam fazer o despiste precoce de diabetes (inatividade física, história familiar de diabetes, diabetes gestacional prévia, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e síndrome do ovário poliquístico). No entanto, a utilidade desta recomendação na prática clínica permanece pouco clara, já que ainda não foi testado se o despiste precoce da diabetes em doentes com depressão permite efetivamente um diagnóstico precoce de diabetes e a obtenção de melhores resultados. ⁽¹⁵⁾

Uma explicação plausível, para a relação entre a depressão e a DM tipo 2 assenta no facto de, ambas partilharem fatores de risco ⁽⁶⁾ e mecanismos fisiopatológicos. ⁽¹⁴⁾ Da conjugação dos dados disponíveis, vários investigadores defendem que, provavelmente, mais do que uma relação causal, exista uma relação de associação bidirecional em que ambas se influenciam. ⁽¹²⁾

Mecanismos e Patogénese Subjacentes

Apesar do impacto psicológico da diabetes poder contribuir para a depressão, isso não explica completamente a relação entre as duas, sugerindo que possam partilhar mecanismos biológicos e comportamentais. Vários mecanismos biológicos têm sido propostos, tais como a

ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), inflamação, distúrbios do sono, hábitos alimentares desadequados e fatores de risco culturais e ambientais. ^(14,17) Sabe-se atualmente que várias alterações patológicas precedem a DM tipo 2, incluindo uma fase prolongada de insulinoresistência que é acompanhada por um aumento compensatório da secreção de insulina. A esta fase segue-se um período de adaptação estável em que o aumento da insulinoresistência não é completamente compensado pela secreção de insulina levando a um aumento da glicémia. A posterior perda de função das células β leva a uma descompensação da insulinoresistência e a um rápido aumento da glicémia, manifestando-se a diabetes. ⁽¹²⁾

Alguns aspetos fisiopatológicos da depressão sobrepoem-se com os da diabetes. ^(7,12) Ambas as doenças têm sido associadas a alterações do eixo HHA que regula a produção e libertação de cortisol. ^(7,14,18) Vários estudos demonstraram que, quer a diabetes, quer a depressão, estão relacionadas com uma desregulação do eixo, com a consequente hiperativação e aumento dos níveis de cortisol. ^(12,14,17) A hipercortisolémia pode levar a um aumento das concentrações portais e periféricas de ácido gordos livres e, para além disso, diminui a capacidade da insulina translocar os transportadores intracelulares de glucose (SLC2A4) para a superfície celular. ⁽¹⁴⁾ Adicionalmente, Weber *et al*. demonstraram que doentes com depressão major têm a insulino-sensibilidade comprometida e Vogelzangs *et al* descobriram uma associação significativa entre depressão major, hipercortisolismo e marcadores do síndrome metabólico. ⁽⁷⁾ Holt R. *et al* defendem também que a diabetes e a depressão estão associadas à disfunção do eixo HHA, podendo manifestar-se quer por hipercortisolismo subclínico, alterações do ritmo circadiano do cortisol ou hipocortisolismo com sensibilidades glucocorticoide comprometida e aumento da inflamação. ⁽¹⁷⁾ Para além de alterações no sistema endócrino, ambas as doenças estão associadas a alterações neurológicas. O excesso de cortisol dificulta a neurogénese ao nível do hipocampo, que faz parte do sistema límbico responsável pela memória e processamento de emoções e que se encontra implicado quer na depressão, quer na diabetes. ^(7,14)

A ativação do sistema imune e os processos de inflamação crónica subsequentes têm sido apontados como um possível mecanismo subjacente comum, uma vez que citocinas e outros marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e TNF- α , encontram-se aumentados quer na diabetes e síndrome metabólico, quer na depressão. ^(7,14,17) O aumento de concentração de citocinas pró- inflamatórias provoca apoptose das células β e in-

sulinorresistência. Adicionalmente, há evidências de que a resposta inflamatória mediada por citocinas está associada a depressão em não diabéticos, por ativação do eixo HHA, com aumento do *stress* oxidativo no cérebro e ativação da via quinurenina-triptofano resultando na diminuição da produção de serotonina. ⁽¹⁴⁾

Perturbações do sono têm, igualmente, sido associadas a depressão e, mais recentemente, alterações do ritmo circadiano têm demonstrado aumentar a insulinoresistência e risco de DM tipo 2. Os doentes com depressão e DM tipo 2 apresentam variações semelhantes ao nível da estrutura do sono. ⁽¹⁴⁾

Por fim, vários fatores genéticos, ambientais e sociais estão associados a piores hábitos de dieta e atividade física, obesidade, diabetes, hipertensão arterial e depressão. ^(14,17)

Consequências Clínicas da Comorbilidade

Vários ensaios clínicos têm demonstrado que a depressão está associada a níveis mais altos de HbA1c e que, doentes com DM tipo 2 e síndrome depressiva, têm pior controlo metabólico. ^(11,14,19) Uma possível explicação para esta relação resulta de estudos que indicam que a glicémia é, por si só, reguladora do humor, por exemplo, a hipoglicémia e hiperglicémia podem induzir efeitos emocionais negativos no doente. Foram vários os autores que observaram um impacto negativo da depressão no controlo metabólico da diabetes. SKaff *et al* demonstraram que um humor depressivo diário se correlaciona positivamente com a glicémia em jejum no dia seguinte. ⁽²⁾ Da mesma forma, Bote *et al*, demonstraram que a presença de alguns sintomas associados à depressão como, o humor depressivo, perturbações do sono e problemas de apetite estavam relacionados com o aumento dos níveis de HbA1c. ⁽¹⁵⁾ Um outro estudo de coorte realizado ao nível dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) com 5772 diabéticos tipo 2 demonstrou que a anedonia, em particular, estava associada a um fraco controlo glicémico, enquanto o humor depressivo e a ansiedade, não. ⁽¹⁵⁾

Adicionalmente, a motivação para o controlo da diabetes é complicada pela depressão, já que o interesse e prazer diminuídos pelas atividades, a desregulação do apetite e o cansaço constante fazem com que haja menor adesão a estilos de vida saudáveis, resultando num mau controlo glicémico e na necessidade de aumentar a terapêutica antidiabética, o que pode originar problemas adicionais. ⁽²⁰⁾

Há vários autores que defendem que, em doentes com DM tipo 2, a depressão é um preditor independente de hiperglicémia, insulinoresistência e de um curso mais

grave da doença, apresentando mais complicações crónicas. ^(7,21) Lyn *et al* demonstraram que a depressão em indivíduos com DM tipo 2 está associada a um maior risco de complicações micro e macrovasculares. ^(3,7) Estudos prospetivos têm demonstrado resultados mistos, apesar de os resultados mais consistentes apresentarem a depressão como um forte fator de risco para complicações macrovasculares e demência nos diabéticos tipo 2. ⁽¹⁴⁾

Vários estudos transversais e de coorte têm revelado que doentes com DM tipo 2 e depressão têm uma pior qualidade de vida. Adicionalmente tem sido evidenciado que a depressão está associada a um mau autocuidado da diabetes, incluindo uma dieta desajustada e má adesão à terapêutica. Por fim, a comorbilidade DM tipo 2 e depressão tem estado também associada a taxas mais altas de mortalidade quando comparadas com indivíduos que apresentam apenas uma doença. ^(3,7,21)

Tratamento

A depressão, para além das implicações clínicas que lhe são inerentes, assume, nos doentes diabéticos, uma influência marcada ao nível do bem-estar psicológico, autocuidado da doença e qualidade de vida. ^(17,21,22) A manifestação concomitante das duas doenças encontra-se associada a um controlo metabólico mais deficitário, a um maior risco de complicações crónicas e, consequentemente, a maiores taxas de morbilidade e mortalidade. ^(3,21,23) Atendendo a isto, seria lógico inferir que o tratamento eficaz da depressão nestes doentes teria consequências positivas ao nível do controlo da doença, nomeadamente ao nível do controlo glicémico. ^(7,24) Existe um consenso no que se refere à melhoria dos sintomas depressivos, no entanto, a evidência direta no controlo glicémico é mais controversa. ⁽⁷⁾ Há autores que defendem que o tratamento apenas da depressão não melhora o controlo glicémico, mas quando integrado no plano de tratamento da diabetes tende a melhorar o controlo glicémico. ⁽¹⁴⁾ É consensual que é necessário, em primeiro lugar, efetuar um diagnóstico correto uma vez que é frequente que a depressão esteja subdiagnosticada nos doentes com diabetes, ^(3,17,21) em parte, devido à sobreposição de alguns sintomas somáticos (alterações do apetite, aumento de peso, perda de energia), que acabam por ser interpretados como sendo devidos à diabetes e não à depressão. ⁽³⁾

Uma vez diagnosticada a depressão, é necessário diferenciar os casos que necessitam de tratamento e/ou referência. Em casos de depressão *minor*, 30-40% dos doentes podem recuperar sem tratamento, sendo

necessário monitorizar os sintomas e reavaliar em 8-12 semanas. ⁽³⁾

O tratamento da depressão nos doentes diabéticos deve ter como objetivo melhorar a sua condição psicológica e os parâmetros clínicos, por isso, o ideal será encontrar uma abordagem capaz de, simultaneamente melhorar os sintomas depressivos e o controlo glicémico. ⁽²²⁾ No entanto, apesar de as duas doenças apresentarem um elevado grau de sobreposição em relação às terapêuticas possíveis, tais como a importância da implementação de um regime alimentar saudável, a regularização dos padrões de sono, o incentivo ao exercício físico e promoção de alterações comportamentais, na prática clínica, o tratamento concomitante não é fácil.

⁽²⁰⁾ Não existem evidências científicas que suportem alterações específicas no tratamento da diabetes em doentes que manifestem também depressão pelo que, embora avaliando as especificidades de cada doente, o tratamento da diabetes nestes doentes deve ser semelhante ao dos doentes não deprimidos. ⁽²²⁾ Quanto à depressão, o tratamento deve incidir sobre a intervenção psicológica, os tratamentos psicofarmacológicos, as alterações da dieta e a atividade física. ⁽²²⁾

A intervenção psicológica mais utilizada é a terapia cognitiva comportamental (TCC) que, embora os resultados obtidos em alguns estudos sejam controversos, a maioria tem demonstrado que é eficaz no tratamento dos sintomas depressivos e na melhoria do controlo glicémico. ^(3,21,25,26)

No que se refere ao tratamento farmacológico, todas as classes de antidepressivos parecem ter uma eficácia semelhante na melhoria dos sintomas depressivos, por isso a escolha do tratamento irá depender sobretudo dos efeitos secundários e resposta individual do doente. ⁽¹⁷⁾ Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI), como o escitalopram, citalopram, sertralina, fluoxetina, e paroxetina, por serem menos cardiotoxicos que os antidepressivos tricíclicos, e mais seguros em situações de sobredosagem, são considerados o tratamento de primeira linha na maioria dos doentes diabéticos. Os SSRI ^(17,20,21,22), particularmente o escitalopram ⁽²⁰⁾ e a sertralina ^(3,15), demonstraram, em alguns estudos, ser eficazes na diminuição dos sintomas depressivos e ter um efeito positivo na perda ponderal e redução dos níveis glicémicos. ^(17,20,21,22) O bupropiom demonstrou também ter eficácia na melhoria sintomatológica e efeitos positivos na redução do índice de massa corporal (IMC) e dos valores de hemoglobina glicada. ⁽²¹⁾ Para além disso, apresenta a vantagem de não provocar disfunção sexual como os SSRI, o que pode constituir uma mais-valia na população diabética. Os antidepressivos tricíclicos e os

IMAO's, por estarem associados a aumento de peso, agravamento da insulinoresistência e do controlo glicémico, não são considerados fármacos de primeira linha nos doentes com DM tipo 2. ^(17,20,21)

Estas duas abordagens podem e, na maior partes dos casos, devem ser utilizadas simultaneamente sendo ajustadas à severidade dos sintomas de cada doente. ^(3,22) Devem ainda ser acompanhadas por alterações do regime alimentar e prática de exercício físico uma vez que ambos têm efeito sinérgico na melhoria das duas patologias. ^(13,20,21)

> CONCLUSÃO

A depressão é uma co morbilidade comum na DM tipo 2 e ambas são diagnosticadas e tratadas frequentemente a nível dos CSP. Estima-se que a população diabética tenha um risco duas vezes maior de ter depressão ou sintomas depressivos do que a população geral. ^(2,13,14) Contudo, a associação entre as duas parece ser complexa, refletindo uma etiologia partilhada que inclui mecanismos de desregulação autonómica e neuro-hormonal, aumento de peso, inflamação e alterações estruturais a nível do hipocampo e que não segue um padrão causa-efeito, mas antes uma relação bidirecional em que uma pode ser fator de risco da outra, o que deve alertar para o despiste da sua co morbilidade.

Os resultados sugerem que a deteção precoce de depressão parece ser necessária para um controlo glicémico adequado e prevenção de complicações metabólicas, ^(3,11,19) o que já é recomendado nas *guidelines* da ADA (*American Diabetes Association*). ^(2,4)

As intervenções para melhorar os sintomas depressivos podem ser divididas em três grandes grupos: psicossociais, farmacológicas e mistas. No caso de ser necessário tratamento farmacológico, este deverá ser escolhido de acordo com os efeitos secundários e perfil de segurança dos fármacos nos diabéticos, já que a eficácia nos sintomas depressivos é semelhante entre as diferentes classes. Idealmente o tratamento deverá ser multifatorial e integrado numa equipa multidisciplinar. <

Conflito de interesses

Os Autores declaram não existir qualquer conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. Tapash R, E.Lloyd Cathy. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 142S1:S8-S21.

2. Siddiqui S. Depression in Type 2 diabetes mellitus- A brief review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2013.06.010>
3. Hermanns N, Caputo S, Dzida G, Khunti K, Meneghini L, Snoek F. Screening, evaluation and management of depression in people with diabetes in primary care. *Primary Care Diabetes*. 2013; 7: 1-10.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017; 40, Supplement 1.
5. Marcus M, Yasamy MT, Van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression - A Global Public Health Concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. 2012: 3.
6. Bruce D, Davis W, Hunter M, Peters K, Davis T, Starkstein S. Lifetime depression history and depression risk in type 2 diabetes: a case-control study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.010>
7. Semenkovich K, Brown M, Svrakic D, Lustman P. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact and treatment. *Drugs*. 2015. 75: 577-587.
8. Lloyd C, Roy T, Nouwen A, Chauhan A. Epidemiology of depression in diabetes: International and cross-cultural issues. *Journal of Affective Disorders*. 2012. 142S1: S22-S29.
9. Berge L, Riise T, Tell G, Iversen M, Ostbye T, Lund A, et al. Depression in persons with diabetes by age and antidiabetic treatment: a cross-sectional analysis with data from the Hordaland Health Study. 2015. *PLoS ONE* 10(5):e0127161; doi 10.1371/journal.pone.0127161.
10. Park M, Reynolds III, C. Depression among older adults with diabetes mellitus. *Clin Geriatr Med*. 2015 February. 31(1): 117-137.
11. Crispin-Trebejo B, Robles Cuadros M, Bernabé-Ortiz A. Association between depression and glycemic control among type 2 diabetes patients in Lima, Peru. *Asia-Pacific Psychiatry* 7. 2015. 419-426.
12. Tabák A, Akbaraly T, Batty D, Kivimäki. Depression and Type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. 2: 236-45.
13. Penckofer S, Doyle T, Byrn M, Lutsman P. State of Science: Depression and Type 2 Diabetes. *West J Nurs Res*. 2014 October. 36(9): 1158-1182.
14. Moulton C, Pickup J, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 461-71.
15. Pouwer F, Nefs G, Nouwen A. Adverse Effects of Depression on Glycemic Control and Health Outcomes in People With Diabetes- A review. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2013; 42: 529-544.
16. Groot M, Golden S, Wagner J. Psychological conditions in adults with diabetes. *Am Psychol*. 2016 October; 71(7): 552-562.
17. Hol R, Groot M, Golden S. Diabetes and Depression. *Curr Diab Rep*. 2014 June. 14(6): 491.
18. Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, Yamada S, Pu S, Yamanashi T, et al. Relationship between hypothalamic- pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. *Psychiatry Research*; 226; 2015. 494-498.
19. Whitworth SR, Bruce DG, Starkstein SE, Davis WA, Davis TME, Bucks RS. Lifetime depression and anxiety increase prevalent psychological symptoms and worsen glycemic control in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016. S0168-8227; (16):1536-4.
20. Mayo P. Prevention and management of comorbid diabetes and depression. *Nursing Standard*. 2015. 30 (8): 46-52.
21. Nicolau J, Masmiquel L. Diabetes mellitus y transtorno depresivo, um mal binómio. *Endocrinología y Nutrición*. 2013; 60(10): 583-589.
22. Petrak F, Baumeister H, Skinner T, Brown A, Holt R. Depression and diabetes: treatment and health-care delivery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. 3: 472-85.
23. Werremeyer A, Maack B, Strand M, Barnacle M, Natasha P. Disease Control Among Patients With Diabetes and Severe Depressive Symptoms. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2016; 7(2): 130-134.
24. Brieler J; Lutsman P; Scherrerr J; Salas J; Schneider D. Antidepressant medication use and glycemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Family Practice*. 2016. 1-7
25. Huang C; Lai H; Chen C; Lu Yung-Chuan; Li Su Chen; Wang Long-whou ; Su Yi. Effects of motivational enhancement therapy plus cognitive behaviour therapy on depressive symptoms and health-related quality of life in adults with type II diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Qual Life Res*. 2016. 25:1275-1283
26. Safren S; Gonzalez J; Wexler D; Psaros C; Delahanty L; Blashill A; Margolina A; Cagliero E. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014. 37: 625-633