

Związek między depresją a cukrzycą – rola osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i przewlekłego stanu zapalnego

The association between depression and diabetes
– the role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and chronic inflammation

Lidia Witek¹, Irina Kowalska², Agnieszka Adamska³

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Depresja i cukrzyca należą do najczęstszych chorób w ludzkiej populacji. U osób z chorobami przewlekłymi, w tym z cukrzycą, często stwierdza się zaburzenia nastroju. Zaobserwowano, że u pacjentów, u których współwystępują te dwa schorzenia, wyrównanie cukrzycy jest gorsze, a ryzyko powikłań i zgonu większe niż u osób, które chorują tylko na cukrzycę. Związek między cukrzycą a depresją jest złożony. Na częste współwystępowanie chorób mogą wpływać czynniki psychologiczne oraz zaburzenia hormonalne i immunologiczne. W depresji obserwuje się zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co w konsekwencji prowadzi do obwodowej hiperkortyzolemii. Nadmiar kortyzolu powoduje nasilenie glikogenezolizy w wątrobie i zmniejszenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. Udowodniono, że depresji towarzyszy przewlekły stan zapalny o małym nasileniu. W niniejszej pracy przedstawiono dane dotyczące zależności między hiperkortyzolemią, subklinicznym stanem zapalnym a depresją u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2.

Słowa kluczowe: depresja, cukrzyca, hiperkortyzolemia, stan zapalny

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetologia Praktyczna* 2019; 5 (2): 136–140

Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Witek L, Kowalska I, Adamska A. The association between depression and diabetes – the role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and chronic inflammation. *Clin Diabetol* 2019; 8, 2: 127–131.

DOI: 10.5603/DK.2019.0007

Wstęp

DAWN (*Diabetes Attitudes, Wishes and Needs*) i DAWN 2 należą do największych międzynarodowych psychospołecznych badań dotyczących cukrzycy [1, 2]. Celem tych projektów było uzyskanie nowych informacji na temat odczuć i potrzeb chorych na cukrzycę, a także określenie kierunku zmian w opiece zdrowotnej. Pierwszą edycję badania przeprowadzono w 2001 roku. Uczestników wybierano losowo, w 13 krajach. W badaniu wzięli udział nie tylko

chorzy na cukrzycę typu 1 i typu 2 (5104 osoby), ale również lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, diabetolodzy, endokrynolodzy i pielęgniarce (3827 osób). Czterdzieści jeden procent badanych oceniło swój stan psychiczny jako zły, a tylko 9% chorych na cukrzycę typu 1 i 12% chorych na cukrzycę typu 2 korzystało z terapii psychologicznej w ciągu ostatnich 5 lat. Zaledwie 42% lekarzy zadeklarowało, że potrafią zidentyfikować i ocenić potrzeby psychiczne swoich pacjentów oraz zapewnić im właściwą pomoc [1]. Badanie DAWN 2 przeprowadzono w 2011 roku w 17 krajach. Ucz-

estnikami byli chorzy na cukrzycę (8596 osób), pracownicy opieki zdrowotnej, a także członkowie rodzin pacjentów. Oceniano wpływ cukrzycy na poszczególne sfery życia. Ponad 62% respondentów uważało, że choroba ma negatywny wpływ na zdrowie fizyczne, 44,0% – na sytuację finansową, 20,5% – na relacje z rodziną, przyjaciółmi i rówieśnikami, 38,2% – na sposób spędzania wolnego czasu, 35,4% – na pracę lub studia, 46,2% – na stan emocjonalny. Ponad 13% uczestników mogło mieć depresję (*WHO-5-item Well-Being Index*, wskaźnik $WHO-5 \leq 28$) [2]. W obu edycjach badań brały udział osoby z Polski. Zgodnie z danymi uzyskanymi w badaniu DAWN 2 depresję mogło mieć 19,2% chorych na cukrzycę. Tylko 8% uczestników oceniło organizację opieki zdrowotnej w Polsce jako dobrą [2, 3]. Wnioski z powyższych badań przyczyniły się do poprawy sytuacji chorych na cukrzycę w krajach biorących udział w projekcie, w tym także w Polsce.

Od 2006 roku w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zwraca się uwagę na wpływ depresji na leczenie cukrzycy. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich często wiąże się z problemami psychicznymi. Stan psychiczny pacjenta należy oceniać podczas każdej wizyty. Autorzy wytycznych sugerują, że w ramach badania przesiewowego lekarz może użyć jednego z dwóch dostępnych *online* kwestionariuszy: *WHO-5* lub *Patient Health Questionnaire 9* (*PHQ-9*) bądź zadać choremu dwa ważne pytania: „Czy w ciągu ostatniego miesiąca często dokuczało Panu/Pani przygnębienie lub poczucie beznadziejności? Czy w ciągu ostatniego miesiąca często dokuczała Panu/Pani utrata zainteresowania wykonywaniem różnych czynności lub utrata odczuwania przyjemności z ich wykonywania?”. Odpowiedź twierdząca na jedno z tych pytań cechuje się 97-procentową czułością i 67-procentową swoistością w rozpoznawaniu depresji. W przypadku podejrzenia depresji należy skierować pacjenta na konsultację psychiatryczną [4, 5].

Depresja i cukrzyca

Depresja i cukrzyca należą do najczęstszych chorób w ludzkiej populacji. Według danych WHO w 2015 roku odsetek chorych na depresję w populacji światowej wynosił 4,4%. Częstość występowania zależy od wieku (jest wyższa u osób starszych) i płci (choroba występuje u 5,1% kobiet i 3,6% mężczyzn) [6]. Trudno ocenić dokładną liczbę osób z zaburzeniami psychicznymi. Doniesienia wskazują, że tylko 15–26% przypadków depresji zostaje zdiagnozowanych [7]. Zaburzenia psychiczne często towarzyszą chorobom przewlekłym, takim jak cukrzyca, zapalenie stawów, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba niedokrwienna serca i udar [8]. Częstość występowania depresji jest ponad 3-krotnie większa u chorych na cukrzycę typu 1 i prawie 2 razy większa u chorych na cukrzycę typu 2 niż w populacji ogólnej [9]. Zależności między tymi chorobami

są dwukierunkowe. Mimo wielu badań nie udało się wyjaśnić, czy depresja jest konsekwencją cukrzycy czy też zaburzenia nastroju są czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy. Epizod depresyjny wiąże się ze zwiększeniem ryzyka cukrzycy typu 2 o 60% [10]. Osoby z zaburzeniami nastroju zwykle cechują się niską aktywnością fizyczną, co sprzyja otyłości. Stwierdzono, że u osób w wieku 60 lat i starszych depresja wiąże się z występowaniem zespołu metabolicznego (szczególnie otyłości brzusznej) [11]. Jak wykazano w metaanalizie, którą przeprowadzili Luppino i wsp., ryzyko rozwoju depresji u osób otyłych jest większe o 55%, natomiast osoby z depresją charakteryzują się o 58% większym ryzykiem otyłości [12]. U pacjentów w starszym wieku z objawami depresji i stanem przedcukrzycowym ryzyko progresji zaburzeń metabolicznych do jawnej cukrzycy jest większe niż u osób, u których występuje tylko jedna z tych chorób [13]. Z kolei u chorych na cukrzycę typu 2 prawdopodobieństwo rozwoju zaburzeń psychicznych jest o 24% większe niż u osób bez cukrzycy. Przebyty w przeszłości epizod depresyjny oraz obecność powikłań cukrzycy są dodatkowymi czynnikami ryzyka zaburzeń nastroju. U chorych na cukrzycę ze współwystępującą depresją epizody depresyjne trwają dłużej i nawracają częściej niż u osób bez zaburzeń metabolizmu glukozy [14]. Wyniki badań wskazują, że u chorych na cukrzycę typu 1 depresja wiązała się ze zwiększeniem o 86% ryzyka ciężkiego epizodu hipoglikemii, a prawdopodobieństwo hospitalizacji lub konieczności udzielenia pomocy w warunkach oddziału ratunkowego było zwiększone ponad 2-krotnie [15]. Wykazano istotny związek między obniżeniem nastroju, problemami ze snem, zaburzeniami łaknienia i myślami samobójczymi a wyższymi wartościami hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [16]. W badaniu *South London Diabetes* (*SOUL-D*) przez 2 lata obserwowano osoby z rozpoznaną cukrzycą typu 2. U chorych na depresję i cukrzycę częściej występowały powikłania makronaczyniowe, głównie choroba niedokrwienna serca (częstość oceniana na podstawie liczby zawałów mięśnia sercowego i zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego) oraz udar mózgu, a także częściej wykonywano zabiegi rewaskularyzacji tętnic szyjnych/ /tętnic kończyn lub amputacje [17]. Współwystępowanie cukrzycy i depresji wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością w porównaniu z osobami chorującymi tylko na cukrzycę [18].

Pomiędzy depresją i cukrzycą może istnieć związek przyczynowy. Zaburzenia hormonalne i immunologiczne mogą powodować współwystępowanie tych chorób.

Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej

Przewlekły stres w przebiegu depresji powoduje nadmierną reaktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN). Dochodzi do nadmiernej produkcji kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) przez

podwzgorze, a w dalszej kolejności do wydzielania przez przysadkę adrenokortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropin*) i w konsekwencji do obwodowej hiperkortyzolemii. W warunkach fizjologicznych glikokortykosteroidy wpływają na czynność wielu tkanek, ale również hamują na zasadzie sprzężenia zwrotnego oś PPN. Poprzez oddziaływania na receptory glikokortykoidowe (GR, *glucocorticoid receptors*) zmniejszają syntezę i uwalnianie CRH w jądrach przykomorowych oraz wydzielanie ACTH przez przysadkę. W przebiegu depresji mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego ulega zaburzeniu. Występuje zjawisko, zwane opornością na glikokortykosteroidy, które wiąże się z dysfunkcją receptorów GR [19, 20]. Stetler i Miller w swojej metaanalizie wykazali, że u chorych na depresję, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, stężenia kortyzolu i ACTH są podwyższone [21]. Prawidłowy dobowy rytm aktywności osi PPN charakteryzuje się wysokim stężeniem kortyzolu w godzinach rannych i niskim stężeniem po południu i wieczorem. Zaburzenia nastroju wiążą się ze spłaszczeniem krzywej dobowych zmian stężenia kortyzolu [22]. U około 64% chorych z depresją psychotyczną i 41% chorych z depresją niepsychotyczną stwierdzono brak supresji wydzielania kortyzolu w teście z małą dawką deksametazonu [23]. Ekspozycja na kortyzol sprzyja różnicowaniu i proliferacji ludzkich adipocytów. Receptory dla glikokortykoidów są bardziej liczne w tkance tłuszczowej trzewnej niż w tkance podskórnej. Może się to przyczyniać do zwiększonej akumulacji tłuszczu w okolicy brzucha oraz powodować nadmierną aktywację lipolizy i uwalnianie do krwiobiegu wolnych kwasów tłuszczowych [24]. Triglicerydy i niezestryfikowane kwasy tłuszczowe mogą gromadzić się w trzustce i indukować niewydolność komórek beta. Ponadto długotrwała ekspozycja na glikokortykoidy powoduje oporność na insulinę w mięśniach szkieletowych i wątrobie [25]. W badaniu przeprowadzonym przez Oltmanns i wsp. u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono zależność między zaburzeniami metabolicznymi a stężeniem kortyzolu w ślinie. Stężenia hormonów były dodatnio skorelowane z glikemią na czczo i glikemią poposiłkową oraz odsetkiem HbA_{1c} [26]. W grupie kobiet i mężczyzn w wieku 26–36 lat zaburzenia depresyjne wiązały się z insulinoopornością mierzoną za pomocą wskaźnika HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) [27]. Zaburzenia hormonalne mogą prowadzić do nieprawidłowego metabolizmu węglowodanów. Skuteczne leczenie przeciwdepresyjne może spowodować odwrócenie zmian w układzie PPN [28].

Teoria zapalnego podłoża depresji

Dane naukowe potwierdzają rolę układu immunologicznego w etiologii depresji. Przewlekły, subkliniczny stan zapalny może znaleźć odzwierciedlenie w podwyższonych stężeniach markerów stanu zapalnego we krwi, takich jak interleukina 6 (IL-6), interleukina 1 beta (IL-1 β), czynnik

martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) i białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą (hsCRP, *high sensitivity C-reactive protein*). Cytokiny prozapalne wpływają na metabolizm neurotransmiterów, aktywację osi PPN i zwiększenie stresu oksydacyjnego, co prowadzi do degeneracji komórek nerwowych, zmniejszenia plastyczności synaptycznej i aktywacji mikrogleju [29]. Zwiększone stężenia markerów stanu zapalnego wiążą się z objawami somatycznymi zaburzeń psychicznych (zmęczenie, brak energii, zaburzenia snu, zmiana łaknienia) [30].

Jak pokazują wyniki badania SOUL-D, przeprowadzonego w grupie chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, objawy depresji wiązały się z wysokimi stężeniami we krwi hsCRP, IL-1 β , antagonisty receptora interleukiny 1 (IL-1RA, *interleukin-1 receptor antagonist*), białka chemotaktycznego monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*) i leukocytów [31]. Z kolei w badaniu Herdera i wsp. wyższe stężenia hsCRP i IL-1RA u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 wiązały się z większym nasileniem objawów depresyjnych. Ponadto wykazano dodatnią korelację stężenia interleukiny 18 (IL-18) i ujemną korelację stężenia adiponektyny z ciężkością zaburzeń nastroju u chorych na cukrzycę typu 2. Takich zależności nie stwierdzono w przypadku IL-6 [32]. Wyniki innego badania potwierdziły, że w depresji dochodzi do aktywacji cytokin prozapalnych, ale również dysfunkcji śródbłonna. Wykazano, że depresja u chorych na cukrzycę typu 1 wiąże się z podwyższonym stężeniem sICAM-1 (*soluble intercellular adhesion molecule*) we krwi, a u chorych na cukrzycę typu 2 z podwyższonym stężeniem hsCRP i wyższym stosunkiem frakcji wysokocząsteczkowej adiponektyny do adiponektyny całkowitej [33].

Ponadto należy podkreślić, że cytokiny wpływają na oś PPN. Interleukina-1 zwiększa wydzielanie CRH i ACTH, a także hamuje aktywację GR oraz ich translokację z cytoplazmy do jądra komórkowego, co skutkuje zmniejszeniem ekspresji GR. Leki przeciwdepresyjne stymulują aktywację GR [19, 20, 34]. Nie u wszystkich chorych z zaburzeniami nastroju markery stanu zapalnego są podwyższone, wykazano jednak, że w grupie hospitalizowanych chorych na ciężką depresję oporną na leczenie stężenia IL-6, TNF- α i kortyzolu często były podwyższone [20, 35]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podwyższone stężenie hsCRP wiązało się z gorszą odpowiedzią na leczenie (sertralina lub terapia poznawczo-behawioralna) w okresie 3-miesięcznej lub 15-miesięcznej obserwacji [36]. Pomiary markerów stanu zapalnego mogą być pomocne w wyborze metody leczenia. Niektóre leki przeciwdepresyjne (escitalopram i fluoksetyna) obniżają stężenie CRP [37].

Wnioski

Depresja i cukrzyca to choroby, które często występują jednocześnie. Stan psychiczny ma istotny wpływ na leczenie

cukrzyca. Epizody depresyjne u chorych na cukrzycę niejednokrotnie są długotrwałe, trudno poddają się leczeniu i nawracają. Osoby z cukrzycą i depresją są obciążone większym ryzykiem rozwoju powikłań, w tym choroby niedokrwiennej serca. Dane z przeglądu piśmiennictwa sugerują, że współwystępowanie tych dwóch chorób wynika z zaburzeń osi PPN i przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego. Lekarze opiekujący się chorymi na cukrzycę

powinni wiedzieć, jak rozpoznać depresję. Bardzo ważnym elementem skutecznej terapii jest indywidualne podejście do każdego pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z artykułem.

Abstract

Depression and diabetes belong to the most common diseases in the human population. Mood disorders are often diagnosed in patients with chronic diseases, including type 1 and type 2 diabetes. Patients suffering from both diseases have been observed to have poorer blood glucose control, an increased risk of complications and mortality compared to the group with diabetes alone. The association between diabetes and depression is complex. Their frequent co-occurrence may be influenced by psychological factors, hormonal and immunological disorders. In depression, hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation is observed, which causes peripheral hypercortisolemia. The excess of cortisol leads to hepatic glycogenolysis and reduction in insulin sensitivity of peripheral tissues. It has been proven that depression is accompanied by chronic subclinical inflammation. In this review we present the data regarding the relation between hypercortisolemia, subclinical inflammation and depression in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Key words: depression, diabetes, hypercortisolemia, inflammation

Piśmiennictwo

1. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med.* 2005; 22(10): 1379–1385, doi: [10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x), indexed in Pubmed: [16176200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176200/).
2. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al. DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30(7): 767–777, doi: [10.1111/dme.12245](https://doi.org/10.1111/dme.12245), indexed in Pubmed: [23711019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711019/).
3. Foryciarz K, Obrębski M, Kokoszka A. Results of the second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN2) study: Overview of the most important results from the Polish perspective. *Clinical Diabetology.* 2017; 5(6): 185–194, doi: [10.5603/dk.2016.0032](https://doi.org/10.5603/dk.2016.0032).
4. 2006 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Practical Diabetology.* 2006; 7: 3–46.
5. 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology.* 2018; 7(1): 1–90, doi: [10.5603/DK.2018.0001](https://doi.org/10.5603/DK.2018.0001).
6. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization 2017. <http://www.who.int/iris/handle/10665/254610>.
7. Lecrubier Y. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 Suppl 2: 36–41, indexed in Pubmed: [17288506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17288506/).
8. Lotfaliany M, Bove SJ, Kowal P, et al. Depression and chronic diseases: Co-occurrence and communality of risk factors. *J Affect Disord.* 2018; 241: 461–468, doi: [10.1016/j.jad.2018.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.011), indexed in Pubmed: [30149333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149333/).
9. Roy T, Lloyd C. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord.* 2012; 142: S8–S21, doi: [10.1016/s0165-0327\(12\)70004-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(12)70004-6).
10. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31(12): 2383–2390, doi: [10.2337/dc08-0985](https://doi.org/10.2337/dc08-0985), indexed in Pubmed: [19033418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19033418/).
11. Repousi N, Masana MF, Sanchez-Niubo A, et al. Depression and metabolic syndrome in the older population: A review of evidence. *J Affect Disord.* 2018; 237: 56–64, doi: [10.1016/j.jad.2018.04.102](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.102), indexed in Pubmed: [29772477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772477/).
12. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67(3): 220–229, doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.2](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2), indexed in Pubmed: [20194822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194822/).
13. Graham E, Au B, Schmitz N. Depressive symptoms, prediabetes, and incident diabetes in older English adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32(12): 1450–1458, doi: [10.1002/gps.4634](https://doi.org/10.1002/gps.4634), indexed in Pubmed: [27892613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27892613/).
14. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, et al. European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010; 53(12): 2480–2486, doi: [10.1007/s00125-010-1874-x](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1874-x), indexed in Pubmed: [20711716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20711716/).
15. Gilsanz P, Karter AJ, Beeri MS, et al. The bidirectional association between depression and severe hypoglycemic and hyperglycemic events in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2018; 41(3): 446–452, doi: [10.2337/dc17-1566](https://doi.org/10.2337/dc17-1566), indexed in Pubmed: [29255060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255060/).
16. Bot M, Pouwer F, de Jonge P, et al. Differential associations between depressive symptoms and glycaemic control in outpatients

- with diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30(3): e115–e122, doi: [10.1111/dme.12082](https://doi.org/10.1111/dme.12082), indexed in Pubmed: [23181742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23181742/).
17. Ismail K, Moulton CD, Winkley K, et al. The association of depressive symptoms and diabetes distress with glycaemic control and diabetes complications over 2 years in newly diagnosed type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia.* 2017; 60(10): 2092–2102, doi: [10.1007/s00125-017-4367-3](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4367-3), indexed in Pubmed: [28776084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776084/).
 18. Novak M, Mucsi I, Rhee CM, et al. Increased Risk of Incident Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Disease, and Mortality in Patients With Diabetes With Comorbid Depression. *Diabetes Care.* 2016; 39(11): 1940–1947, doi: [10.2337/dc16-0048](https://doi.org/10.2337/dc16-0048), indexed in Pubmed: [27311494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311494/).
 19. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008; 31(9): 464–468, doi: [10.1016/j.tins.2008.06.006](https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006), indexed in Pubmed: [18675469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18675469/).
 20. Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017; 27(6): 554–559, doi: [10.1016/j.euroneuro.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001), indexed in Pubmed: [28479211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479211/).
 21. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.* 2011; 73(2): 114–126, doi: [10.1097/PSY.0b013e31820ad12b](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b), indexed in Pubmed: [21257974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21257974/).
 22. Joseph JJ, Wang Xu, Spanakis E, et al. Diurnal salivary cortisol, glycaemia and insulin resistance: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 62: 327–335, doi: [10.1016/j.psyneuen.2015.08.021](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.021), indexed in Pubmed: [26356041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26356041/).
 23. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1997; 154(11): 1497–1503, doi: [10.1176/ajp.154.11.1497](https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497), indexed in Pubmed: [9356556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9356556/).
 24. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, et al. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8): 2692–2701, doi: [10.1210/jc.2009-0370](https://doi.org/10.1210/jc.2009-0370), indexed in Pubmed: [19470627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470627/).
 25. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009; 39(2): 81–93, doi: [10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x), indexed in Pubmed: [19200161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200161/).
 26. Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B, et al. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(2): 325–331, doi: [10.1530/eje.1.02074](https://doi.org/10.1530/eje.1.02074), indexed in Pubmed: [16452548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452548/).
 27. Pearson S, Schmidt M, Patton G, et al. Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care.* 2010; 33(5): 1128–1133, doi: [10.2337/dc09-1940](https://doi.org/10.2337/dc09-1940), indexed in Pubmed: [20185745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185745/).
 28. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004; 29(3): 185–193, indexed in Pubmed: [15173895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173895/).
 29. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med.* 2017; 47(13): 2229–2237, doi: [10.1017/S0033291717000745](https://doi.org/10.1017/S0033291717000745), indexed in Pubmed: [28418288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418288/).
 30. Jokela M, Virtanen M, Batty GD, et al. Inflammation and specific symptoms of depression. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73(1): 87–88, doi: [10.1001/jamapsychiatry.2015.1977](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1977), indexed in Pubmed: [26579988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579988/).
 31. Laake JPS, Stahl D, Amiel SA, et al. The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: findings from the South London Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2014; 37(8): 2186–2192, doi: [10.2337/dc13-2522](https://doi.org/10.2337/dc13-2522), indexed in Pubmed: [24842983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842983/).
 32. Herder C, Schmitt A, Budden F, et al. Association between pro- and anti-inflammatory cytokines and depressive symptoms in patients with diabetes-potential differences by diabetes type and depression scores. *Transl Psychiatry.* 2018; 7(11): 1, doi: [10.1038/s41398-017-0009-2](https://doi.org/10.1038/s41398-017-0009-2), indexed in Pubmed: [29520075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520075/).
 33. Herder C, Fürstos JF, Nowotny B, et al. GDS Group. Associations between inflammation-related biomarkers and depressive symptoms in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Brain Behav Immun.* 2017; 61: 137–145, doi: [10.1016/j.bbi.2016.12.025](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.025), indexed in Pubmed: [28041985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041985/).
 34. Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, et al. The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology.* 1999; 140(9): 4359–4366, doi: [10.1210/endo.140.9.6986](https://doi.org/10.1210/endo.140.9.6986), indexed in Pubmed: [10465310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10465310/).
 35. Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 95: 43–49, doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.05.026](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.026), indexed in Pubmed: [29800779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800779/).
 36. Zahn D, Herpertz S, Albus C, et al. hs-CRP Predicts Improvement in Depression in Patients With Type 1 Diabetes and Major Depression Undergoing Depression Treatment: Results From the Diabetes and Depression (DAD) Study. *Diabetes Care.* 2016; 39(10): e171–e173, doi: [10.2337/dc16-0710](https://doi.org/10.2337/dc16-0710), indexed in Pubmed: [27489334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489334/).
 37. Chavda N, Kantharia ND. Effects of fluoxetine and escitalopram on C-reactive protein in patients of depression. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011; 2(1): 11–16, doi: [10.4103/0976-500X.77091](https://doi.org/10.4103/0976-500X.77091), indexed in Pubmed: [21701640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21701640/).