

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milena M. Lačković

UTICAJ DEPRESIJE NA KVALITET ŽIVOTA OSOBA SA  
DIJABETES MELITUSOM TIP 2

Doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milena M. Lačković

THE IMPACT OF DEPRESSION ON THE QUALITY OF  
LIFE IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES  
MELLITUS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

**Mentor:**

Prof. dr Sandra Grujić Šipetić, redovni profesor, Institut za epidemiologiju  
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije:**

1. Prof. dr Vesna Šuljagić, redovni profesor, Vojnomedicinska akademija u  
Beogradu
2. Doc. dr Zoran Gluvić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,  
Kliničko bolnički centar Zemun,
3. Doc. dr Zorana Pavlović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za  
Psihijatriju Univerzitetski klinički centar Srbije

**Datum odbrane:**

*Zahvaljujem se:*

*Mentoru, poštovanoj Prof. dr Sandri Šipetić Grujičić, bez čije stručne, naučne pomoći i strpljenja ne bi bilo ove teze.*

*Članovima komisije, Prof dr Vesni Šuljagić, doc dr Zoranu Gluviću i doc dr Zorani Pavlović na ukazanom poverenju i pomoći tokom izrade ove teze.*

*Posebno se zahvaljujem svom načelniku doc dr Zoranu Gluviću na razumevanju i kontinuiranoj stručnoj i prijateljskoj podršci.*

*Svojim dragim kolegama i saradnicima sa Službe za endokrinologiju za dijabetes i bolesti metabolizma na našim stručnim i prijateljskim razgovorima.*

*Prof. dr Nataši Milić na njenom entuzijazmu i velikoj stručnoj pomoći prilikom izrade statističkih podataka.*

*Svojoj porodici na pomoći od neprocenjive vrednosti i bezuslovnoj podršci u svemu.*

*Takodje se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru doktorske teze jer su učestvovali u:*

- 1. Kreiranju koncepta teze: Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić*
- 2. Prikupljanju podataka: Doc dr Zoran Gluvić, Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić*
- 3. Metodologiji: Naučni savetnik Esmā Isenović*
- 4. Superviziji: Doc dr Zorana Pavlović, Doc dr Zoran Gluvić*
- 5. Recenzija i uređivanje: Naučni savetnik Emina Sudar-Milovanović*

## Uticaj depresije na kvalitet života osoba sa dijabetes melitusom tip 2

### Sažetak

**Uvod:** Dijabetes melitus tip 2 (DM2) i depresija su najčešće hronične nezarazne bolesti koje pogađaju milione ljudi širom sveta. Karakterišu ih složeni međudnosni čije razumevanje ima veliki značaj za klinički tok bolesti i kvalitet života(QoL) obolelih.

**Cilj:** Cilj studije bio je da se ispita učestalost depresije kod osoba sa DM2 i proceni njen uticaj na QoL, kao i da se utvrde prediktori depresije i narušenog QoL.

**Materijal i metode:** U studiji preseka učestvovalo je 200 ispitanika sa DM2 lečenih u KBC Zemun od 2013. do 2015. godine. Podaci su prikupljeni kliničkim pregledom, laboratorijskim ispitivanjem i primenom upitnika: epidemiološki upitnik za sociodemografske i relevantne kliničke podatke, Bekova skala za procenu depresije i SF-36 za ispitivanje QoL. Statistička analiza sprovedena je standardnim metodama uz modelovanje strukturalnim jednačinama za testiranje efekta varijabli na QoL. Nivo statističke značajnosti bio je  $p < 0,05$ .

**Rezultati:** Depresija je bila prisutna kod 43,9% ispitanika i značajno češće kod žena ( $p=0,002$ ) i osoba sa manjim obrazovanjem ( $p=0,027$ ), ređim sportskim aktivnostima ( $p=0,023$ ), hipertenzijom ( $p=0,013$ ) i hiperlipidemijom ( $p=0,035$ ). Ukupni skor SF-36 kod obolelih od DM2 iznosio je  $60 \pm 17$ . Oba kompozitna skora QoL su bila značajno niža kod žena ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), osoba sa manjim obrazovanjem ( $p=0,027$ ;  $p=0,039$ ), manjom fizičkom aktivnošću ( $p=0,041$ ;  $p=0,047$ ) i na terapiji insulinom ( $p=0,006$ ;  $p=0,003$ ). Postojala je značajna negativna povezanost između depresije i QoL ( $p < 0,001$ ). Pol, školska sprema i režim terapije imali su indirektni efekat na fizičku komponentu, a pol i režim terapije mentalnu komponentu QoL, preko depresije kao medijatora, koja je bila direktan prediktor obe komponente QoL.

**Zaključak:** Visoka učestalost depresije kod osoba sa DM2 i direktan uticaj na QoL potvrđuju značaj prevencije dijabetesa, njegovog ranog otkrivanja i adekvatnog lečenja.

**Ključne reči:** dijabetes melitus tip 2, depresija, kvalitet života, komorbiditet, SF-36

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

# **The impact of depression on the quality of life in individuals with type 2 diabetes mellitus**

## **Abstract**

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (DM2) and depression are the most common chronic non-communicable diseases affecting millions of people worldwide. They are characterized by complex interplay, the understanding of which is of great importance for the clinical course of the disease and the quality of life (QoL) of the patients.

**Objective:** The aim of the study was to examine the frequency of depression in people with DM2 and to assess its impact on QoL, as well as to determine predictors of depression and impaired QoL.

**Material and methods:** The cross-sectional study was conducted on 200 subjects with DM2 treated by endocrinologists at KBC Zemun from 2013 to 2015. Data were collected by clinical examination, laboratory examination and application of questionnaires: epidemiological questionnaire for socio-demographic and relevant clinical data, Beck scale for depression assessment and SF-36 for QoL examination. Statistical analysis was conducted using standard methods with structural equation modeling to test the effect of variables on QoL. The level of statistical significance was  $p < 0.05$ .

**Results:** Depression was present in 43.9% of participants and significantly more often in women ( $p = 0.002$ ) and people with less education ( $p = 0.027$ ), less frequent sports activities ( $p = 0.023$ ), hypertension ( $p = 0.013$ ) and hyperlipidemia ( $p = 0.035$ ). The total SF-36 score in DM2 patients was  $60 \pm 17$ . Both composite QoL scores were significantly lower in women ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ), people with less education ( $p = 0.027$ ;  $p = 0.039$ ), less physical activity ( $p = 0.041$ ;  $p = 0.047$ ) and on insulin therapy ( $p = 0.006$ ;  $p = 0.003$ ). There was a significant negative association between depression and QoL ( $p < 0.001$ ). Gender, education, and therapy regimen had an indirect effect on the physical component, while gender and therapy regimen had an indirect effect on the mental component of QoL, through depression as a mediator, which was a direct predictor of both QoL components.

**Conclusion:** The high frequency of depression in people with DM2 and the direct impact on QoL confirm the importance of diabetes prevention, its early detection and adequate treatment.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, depression, quality of life, comorbidity, SF-36

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Epidemiology

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1 Dijabetes melitus tip 2 .....	1
1.1.1. Definicija .....	1
1.2.1 Epidemiologija .....	1
1.2.2 Patogeneza .....	3
1.2.3 Klinička slika i dijagnoza .....	8
1.2.4 Komplikacije bolesti .....	9
1.2. Depresija .....	10
1.2.1. Definicija i klinička slika .....	10
1.2.2. Epidemiologija .....	11
1.2.3 Povezanost DM2 i depresije – dvosmerni odnos .....	12
1.3 Koncept kvaliteta života i kvaliteta života povezanog sa zdravljem .....	14
1.3.1 Definicija .....	14
1.3.2 Merenje kvaliteta života kod obolelih od DM2 .....	15
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	17
3. MATERIJAL I METODE .....	18
3.1 Vrsta studije .....	18
3.2 Selekcija ispitanika .....	18
3.3 Prikupljanje podataka i instrumenti merenja .....	18
3.3.1 Zdravstveno-epidemiološki upitnik .....	18
3.3.2 Laboratorijske analize .....	19
3.3.3 Beck-ova skala za procenu depresivnosti .....	19
3.3.4 SF-36 upitnik za procenu kvaliteta života .....	20
3.4 Statistička analiza .....	20
4. REZULTATI .....	22
4.1 Karakteristike studijske populacije .....	22
4.2 Učestalost javljanja depresije kod osoba sa DM2 .....	27
4.2.1 Rezultati ULRA i MLRA sa depresijom kao zavisnom varijablom .....	31
4.3 Kvalitet života osoba sa DM2 .....	32
4.3.1 Rezultati ULRA i MLRA sa fizičkom komponentom kvaliteta životakao zavisnom varijablom .....	42
4.3.2 Rezultati ULRA i MLRA sa mentalnom komponentom kvaliteta života kao zavisnom varijablom .....	43
4.4 Povezanost depresije i kvaliteta života .....	44

4.5 Povezanost kvaliteta života ispitanika sa prisustvom simptoma depresije ..	46
4.5.1 Povezanost kvaliteta života – komponente fizičkog zdravlja ispitanika sa prisustvom simptoma depresije .....	46
4.5.2 Povezanost kvaliteta života – komponente mentalnog zdravlja ispitanika sa prisustvom simptoma depresije .....	46
5. DISKUSIJA .....	48
6. ZAKLJUČCI .....	57
7. LITERATURA .....	



# 1. UVOD

## 1.1 Dijabetes melitus tip 2

### 1.1.1. Definicija

Dijabetes melitus tip 2 (DM2) spada u grupu hroničnih metaboličkih bolesti koje se nazivaju šećerna bolest ili dijabetes (lat. *diabetes mellitus*) kod kojih se javlja hiperglikemija uz druge poremećaje metabolizma ugljenih hidrata, lipida i proteina usled defekta u lučenju insulina ili njegovog neadekvatnog dejstva(1). Prema aktuelnoj etiološkoj klasifikaciji zasnovanoj na patogenetskim mehanizmima nastanka hiperglikemije, dijabetes se može svrstati u jednu od četiri osnovne kategorije(2,3):

- 1) tip 1 dijabetes melitusa,
- 2) tip 2 dijabetes melitusa,
- 3) drugi specifični oblici dijabetes melitusa (npr. MODY) i
- 4) gestacijski dijabetes melitus.

Najčešći oblik dijabetesa prisutan u 90–95% svih slučajeva jeste DM2(3), koji se obično javlja kod osoba starijih od 40. godina, zbog čega se ranije označavao kao adultni dijabetes melitus. Drugi termin koji se za ovaj tip dijabetesa do nedavno široko upotrebljavao je insulin-nezavisni dijabetes melitus zbog činjenice da mnoge obolele osobe zahtevaju lečenje insulinom. Međutim, kako se DM2 može javiti i u mlađem životnom dobu, uključujući decu i adolescente, primena insulina je često neophodna za kontrolu hiperglikemija, upotreba oba navedena termina je napuštena i smatra se neadekvatnom.

DM2 nastaje kao posledica interakcije različitih genetskih i sredinskih faktora. Bolest ima hroničan i progresivan tok i može se ispoljiti heterogenom kliničkom slikom. Najčešće je pre pojave same bolesti kod osoba prisutan određen stepen poremećaja tolerancije glukoze koji se može ispoljiti kao oštećena glikemija našte (engl. *mpairedFasting Glucose*, IFG) ili intolerancija na glukozu (engl. *ImpairedGlucose Tolerance*, IGT). Tokom trajanja bolesti hronična hiperglikemija postepeno narušava strukturu i funkciju različitih organa, što je uzrok mnogih komplikacija DM2 koje dovode do značajnog invaliditeta i povećanog mortaliteta obolelih.

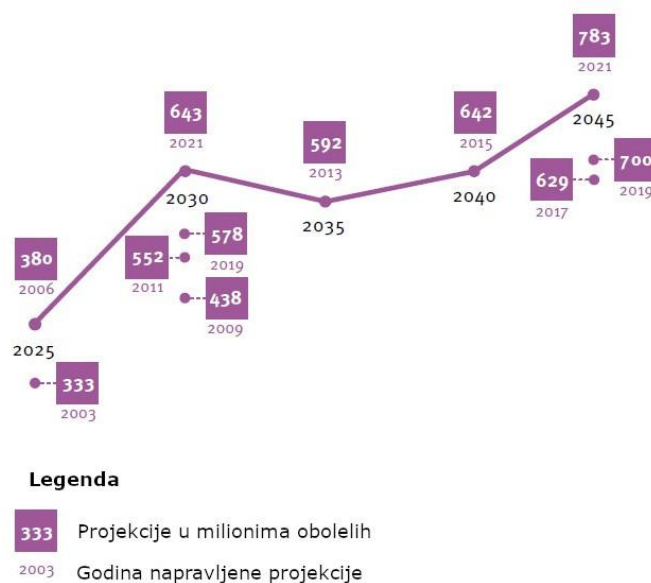
Lečenje DM2 je kompleksno i zahteva kontinuiran i multidisciplinarn pristup koji obuhvata različite strategije koje za cilj imaju regulaciju glikemije i drugih metaboličkih poremećaja kako bi se pojava i razvoj komplikacija sveli na najmanju meru. To se postiže adekvatnim farmakoterapijskim i drugim merama uz stalnu edukaciju i psihološku i socijalnu podršku obolelima(4).

### 1.2.1 Epidemiologija

DM2 se svrstava u najrasprostranjenije hronične nezarazne bolesti u svetu i smatra se jednim od vodećih javno zdravstvenih izazova 21. veka(5). Stalni trend porasta prevalencije ove bolesti koji se beleži od 80-ih godina prošlog veka prisutan je u gotovo svim zemljama, što je zajedno sa povećanjem ukupne svetske populacije i dužine trajanja života rezultovalo time da je broj odraslih osoba obolelih od dijabetesa globalnogotovo

četvorostruko povećan od tog perioda do danas(6). Može se reći da DM2 u sadašnjem trenutku ima pandemijski karakter što se može očekivati i u budućnosti.

Prema podacima Međunarodne federacije za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation*, IDF) iz 2021. godine globalno 536,6 miliona odraslih osoba (uzrasta od 20 do 79 godina) boluje od nekog oblika dijabetesa ili drugim rečima, svaka deseta osoba na svetu(7). Taj broj je u konstantnom porastu decenijama unazad i očekuje se nastavak tog trenda, tako da bi prema trenutnim projekcijama broj obolelih mogao da dostigne 643 miliona do 2030. godine, odnosno 783 miliona do 2045. godine, što predstavlja porast od 46% (slika 1). Gotovo polovinu obolelih (44,7% ili 239,7 miliona) čine nedijagnostikovani slučajevi, što predstavlja posebno alarmantan podatak imajući u vidu značaj rane dijagnostike za sprečavanje ili odlaganje komplikacija, poboljšanje kvaliteta života i smanjenje smrtnosti(8).



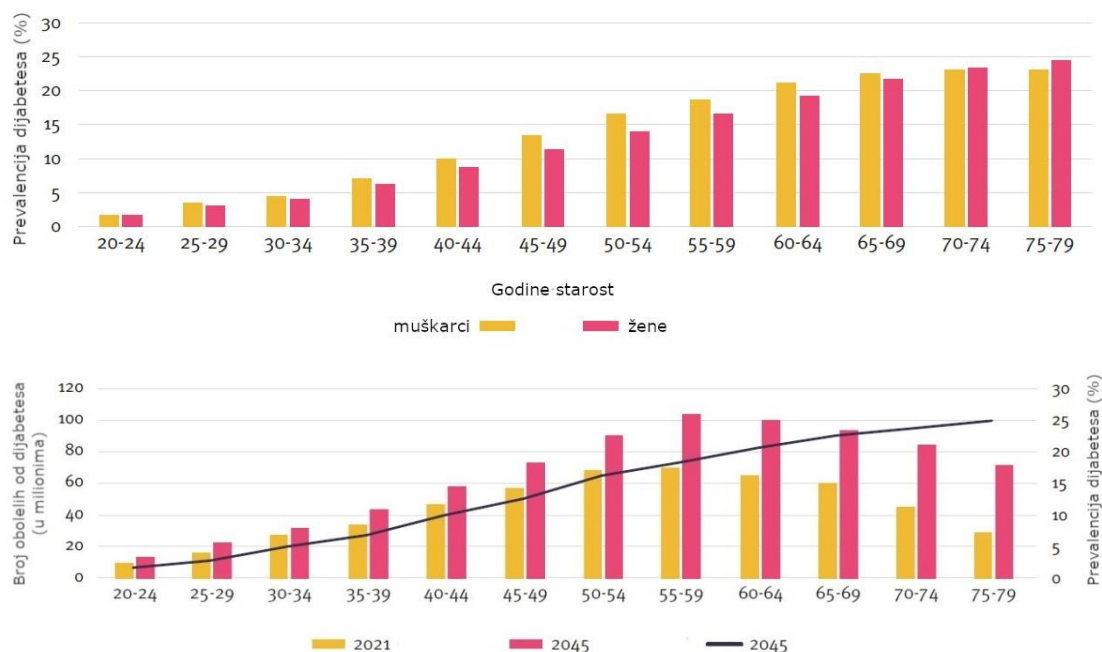
**Slika 1.** Projekcije prevalencije dijabetesa u svetu u uzrastu 20–79 godina u milionima obolelih (7)

Mada se dijabetes javlja u svim delovima sveta, postoje značajne geografske varijacije u prevalenciji. Najveće stope prevalencije su prisutne u određenim zemljama pacifičkog regiona (npr. Francuska Polinezija sa 25,2%), zatim u Pakistanu (30,8%) i nekim arapskim zemljama, kao što su Kuvajt (24,9%) i Egipat (20,9%). U Evropi je prevalencija nešto niža u odnosu na svetski nivo i iznosi 9,2%(7). Prevalencija DM2 pokazuje i etničke i rasnerazlike čak i u okvirima iste zemlje ili regije(9).

Bolest je više zastupljena u urbanim (12,1%), nego u ruralnim (8,3%) sredinama, kao i u zemljama sa visokim prihodima (11,1%) u odnosu na one sa niskim prihodima (5,5%)(7). Međutim, najveći relativni rast broja obolelih se u narednim decenijama očekuje u zemljama sa srednjim prihodima, zbog pretpostavljenog većeg porasta stanovništva i starenja populacije u tim zemljama, kao i veće učestalosti gojaznosti i stilova života koji pogoduju nastanku DM2, kao što su neadekvatna ishrana i smanjenje fizičke aktivnosti(9).

DM2 se gotovo podjednako javlja kod oba pola (slika 2a), mada su muškarci u trenutku postavljanja dijagnoze u nešto mlađem životnom dobu i sa nižim indeksom telesne mase u odnosu na žene(10). U 2021. godini u svetu je bilo 17,7 miliona više

muškaraca nego žena obolelih od dijabetesa(10). Bolest se javlja u svim uzrastima, pri čemu se prevalencija povećava sa starošću (slika 2b).



**Slika 2.**(a) Prevalencije dijabetesa kod muškaraca i žena u 2021. godini i (b) broj obolelih u populaciji odraslih osoba po različitim uzrasnim grupama u 2021. godini sa procenama prevalencije za 2045. godinu(7)

Prema procenama Instituta za javno zdravlje Srbije, u našoj zemlji od dijabetesa boluje približno 700 hiljada osoba ili 12,2% odraslog stanovništva, od čega oko 36% obolelih nema postavljenu dijagnozu i ne zna za svoju bolest(11). DM2 čini oko 95% svih oblika dijabetesa, slično kao i u drugim krajevima sveta(7). Srbija pripada grupi evropskih zemalja sa srednje visokim stopama umiranja od ove bolesti, sa godišnje oko 3000 osoba koja umre od DM2(11).

## 1.2.2 Patogeneza

Etiopatogeneza DM2 nije potpuno rasvetljena, ali je jasno da se bolest javlja usled složene interakcije genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. U načelu, smatra se da kod osoba koje imaju genetsku predispoziciju prisustvo određenih obrazaca ponašanja, kao što su prekomerni kalorijski unos i sedentarni način života, dovodi do nastanka centralnih događaja u patogenezi DM2 – insulinske rezistencije i poremećene sekrecije insulina.

### 1.2.2.1 Genetski faktori

Genetska komponenta DM2 je snažna i uočena je pre više decenijazahvaljujući postojanju značajnih razlika u oboljevanju u određenim etničkim grupama, kao i na osnovu rezultata studija kod identičnih blizanaca(12–14).

Prema podacima studije, koju je sproveo „*The Discordant Twin(DISCOTWIN) Consortium*“, u kojoj je ispitivan doprinos genetskih faktora kod 34 hiljade parova blizanaca starijih od 45 godina iz osam registara blizanaca Evrope i Australije, ako jedan od monozigotnih blizanaca boluje od DM2, verovatnoća da je drugi blizanac oboleo iznosi od 20 do 53%, dok u slučaju dizigotnih blizanaca taj procenat iznosi 0–29%(15). Osim

toga, konkordansa u slučaju monozigotnih blizanaca koji nisu oboleli dostiže skoro 90%(15). Na osnovu pomenute studije kao i drugih istraživanja, izračunato je da se heritabilnost DM2 kreće u granicama od 50 do 70%(15,16).

Pošto se radi o bolesti sa poligenkim nasleđivanjem, identifikacija gena odgovornih za DM2 dugo je predstavljala značajan izazov(17). Međutim, razvojem novih tehnologija, anaročito zahvaljujući ispitivanjima asocijacija celokupnog genoma (engl. *Genome-wide Association Studies*, GWAS), otkriveno je više desetina genskih varijanti udruženih sa DM2(18,19). Uglavnom se radi o varijacijama na nivou polimorfizma pojedinačnog nukleotida (engl. *Singlenucleotide Polimorphism*, SNP) u genima, obično njihovim intronima, koji su važni za samu funkciju  $\beta$ -ćelija pankreasa, ali i druge procese, kao što su funkcija adipocita, regulacija ćelijskog ciklusa i dr.(20). Jedan od gena za koji je utvrđena najjača povezanost sa DM2 je *TCF7L2* koji kodira transkripcioni faktor i ključnu efektorsku komponentu signalnog puta odgovornog za normalno razviće i funkciju više ćelija i tkiva, uljučujući  $\beta$ -ćelije pankreasa(21). U slučaju *TCF7L2* opisano je više genskih varijanti, od kojih je najvažniji SNPrs7903146 u intronu 4, kada dolazi do povećanja rizika za oboljevanje od DM2 1,5 puta u slučaju heterozigota i 2,4 puta u slučaju homozigota(21,22).

Smatra se da mnogobrojni do sada opisani geni podložnosti za DM2 ipak ostvaruju skroman efekat, tačnije da doprinose heritabilnosti sa 10–20%(23). Osim toga, procenat osoba koje nemaju DM2 a nosioci su varijanti alela povezanih sa DM2 kreće se oko 50%. Zbog toga se nameće potreba za dodatnim objašnjenjem nasledne osnove DM2. Delimičan odgovor na taj problem pružaju epigenetski mehanizmi, pre svega metilacija DNK i modifikacije hromatina(23).

#### 1.2.2.2 Faktori sredine

U brojnim epidemiološkim istraživanjima DM2 prepoznato je više faktora iz spoljašenjeg okruženja koji doprinose nastanku bolesti. Najznačajniji pojedinačni faktor rizik za DM2 jeste gojaznost koja nastaje kao posledica pozitivnog energetskeg bilansa u najvećoj meri zbog prekomernog kalorijskog unosa i fizičke neaktivnosti ili, drugim rečima, sedentarnog načina života(24,25).

Indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI), kao klinički najčešće korišćena mera za procenu uhranjenosti, značajno utiče na rizik za razvoj DM2. U tom smislu, ukoliko je BMI povećan, a naročito ako iznosi preko 30 kg/m<sup>2</sup>, što predstavlja granicu za dijagnozu gojaznosti, rizik za oboljevanje od DM2 raste čak do 10 puta(26). Među obolelima od DM2, 90% su osobe sa prekomernom telesnom masom (BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>) i gojaznošću(27). Sa patofiziološkog aspekta, može se reći da gojaznost direktno doprinosi nastanku DM2, zbog udruženosti sa insulinskom rezistencijom koja se kod gojaznih osoba javlja kao posledica specifičnih metaboličkih promena, kao što su povećani nivoi slobodnih masnih kiselina, pojava proinflatornih citokina poreklom iz adipocita – adipokina i nakupljanje intermedijera metabolizma masti van masnog tkiva(24). Treba napomenuti da iako gojaznost nedvosmisleno utiče na nastanak DM2, postoje određene razlike u odnosu na pol, kao i rasnu i etničku pripadnost(28,29). Na primer, poznato je da u azijskoj populaciji veliki broj osoba sa DM2 nije gojazno i utvrđeno je da se u toj populaciji rizik za DM2 javlja pri značajno nižim vrednostima BMI u odnosu na evropsku populaciju(30).

Nepravilna ishrana, osim što preko povećanog kalorijskog unosa doprinosi nastanku DM2(31), može biti važan činilac za razvoj bolesti zbog neadekvatnog izbora hranljivih materija koje se unose. Posebno je važan kvalitet ugljenih hidrata i masti u

hrani, te se u cilju prevencije DM2 preporučuje veći unos integralnih žitarica, lisnatog i mahunastog povrća, svežeg voća, kao i kafe, dok unos rafiniranih žitarica, crvenog mesa i mesnih prerađevina, kao i zaslađenih pića treba svesti na minimum(32,33).

Uz ishranu, fizička aktivnost je ključna komponenta načina života koja utiče na pojavu DM2. Sedentarne aktivnosti, kao što su višesatno gledanje televizije ili korišćenje elektronskih uređaja, povezane su sa povećanim rizikom od DM2(34,35). Sa druge strane, rizik se značajno smanjuje kod osoba koje imaju redovnu fizičku aktivnost, kako u vidu aerobnog vežbanja, tako i anaerobnih treninga mišićne snage(36).

Osim gojaznosti, ishrane i fizičke neaktivnosti koji spadaju u najvažnije faktore rizika za DM2, razvoju te bolesti mogu doprineti još neki činioci. Naime, pokazano je da je rizik za DM2 povećan kada su kod osoba prisutni određeni poremećaji spavanja, kao što su kraće (manje od 6 sati) i duže (više od 9 sati) trajanje spavanja, insomnija, poremećaji ciklusa budnost-spavanje usled, na primer, rada u noćnim smenama, kao i opstruktivna apneja tokom spavanja(37–39). Pušenje cigareta udruženo je sa češćom pojavom DM2, mada značaj prestanka pušenja u prevenciji DM2 nije jednoznačno utvrđen(40,41). Takođe, osobe sa hipertenzijom češće oboljevaju od DM2(42,43). Kod pojedinih osoba, rani intrauterini faktori koji dovode do manje telesne mase pri rođenju, mogu povećati podložnost za nastanak DM2 u adultnom dobu(44–46). Osim toga, postoje određeni podaci koji ukazuju na to da određeni polutanti iz životne sredine imaju ulogu u razvoju DM2(47).

U tabeli 1. sumirano su prikazani najznačajniji faktori rizika za DM2 na osnovu kriterijuma za skrining DM2 kod odraslih koje je predložila Američka asocijacija za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA) (3).

**Tabela 1.** Faktori rizika za tip 2 dijabetes melitusa (DM2)(3)

Gojaznost (BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> )
Pozitivna porodična anamneza (npr. roditelj sa DM2)
Rasna ili etnička pripadnost sa visokim rizikom
Životno doba $\geq$ 35 godina
Hipertenzija (krvni pritisak $\geq$ 140/90 mmHg)
HDL holesterol < 0,90 mmol/l ili trigliceridi $\geq$ 2,82 mmol/L
Fizička neaktivnost
Sindrom policističnih jajnika
Stanja povezana sa insulinom rezistencijom (npr. <i>acanthosis nigricans</i> )
Ranije utvrđeni poremećaj tolerancije glukoze (IFG ili IGT)
Gestacijski dijabetes

### 1.2.2.3 Patogenetski mehanizmi – opšta razmatranja

Osnovne patofiziološke promene u DM2 jesu insulinska rezistencija i oštećena sekrecija insulina koje se javljaju kod osoba sa genetskom predispozicijom pod uticajem činioca iz spoljašnje sredine(48,49). Kao tri glavna organa u patogenezi DM2 (tzv. trijumvirat) prepoznati su jetra, mišići i  $\beta$ -ćelije pankreasa(50). Naime, u prirodnom toku bolesti insulinska rezistencija na nivou jetre dovodi do povećanog stvaranja glukoze u jetri, dok se na nivou mišića rezistencija na dejstvo insulina ispoljava smanjenim preuzimanjem glukoze postprandijalno. U ranim fazama bolesti, uprkos tim promenama, tolerancija glukoze ostaje nepromenjena usled kompenzatornog odgovora  $\beta$ -ćelija pankreasa i posledičnog hiperinsulinizma. Međutim, vremenom dolazi do oštećenja funkcije  $\beta$ -ćelije pankreasa i nedovoljne sekrecije insulina, što se najpre ispoljava kao poremećaj tolerancije glukoze ili tzv. predijabetes i konačno kao manifestni DM2(51–53). Iako u načelu tačno, ovakavo objašnjenje patogeneze DM2 se može smatrati prilično pojednostavljenim. Naime, poznato je da u nastanku bolesti važnu ulogu imaju i patofiziološki procesi na drugim organima i tkivima te se danas govori o tzv. „zlokobnom oktetu“ (engl. *omnious octet*) koji obuhvata(50):

1. povećana produkcija glukoze na nivou jetre,
2. smanjeno preuzimanje glukoze u mišiće usled insulinske rezistencije,
3. oštećena insulinska sekrecija iz beta ćelija pankreasa,
4. ubrzana lipoliza u masnom tkivu,
5. smanjenje efekta inkretina iz gastrointestinalnog trakta,
6. povećano lučenje glukagona iz alfa ćelija pankreasa
7. povećana reapsorpcija glukoze u tubulima bubrega i
8. poremećaji neurotransmisije u centralnom nervnom sistemu (CNS).

Osim toga, sa aspekta patofiziologije DM2 važna su još dva dodatna procesa: inflamacija i insulinska rezistencija na nivou krvnih sudova, tj. oštećena vazodilatacija posredovane insulinom. Tako prošireni patogenetski mehanizmi DM2 bi sada činili tzv. „dekadentni dektet“ prema mišljenju nekih eksperata(1).

Razumevanje patofizioloških poremećaja koji leže u osnovi DM2 je važno, pre svega, da bi se osigurala adekvatna terapija koja često podrazumeva dodavanje novih agenasa i izmenu terapijskih režima kako bolest napreduje. U idealnoj situaciji, rane intervencije treba da spreče ili uspore oštećenje beta ćelija pankreasa koje nastupa progresijom bolesti, čime bi se postigla najoptimalnija regulacija glikemije i u krajnjem sprečio razvoj komplikacija bolesti(54).

### 1.2.2.4 Insulinska rezistencija

Pod insulinskom rezistencijom podrazumeva se oštećen biološki odgovor ciljnih tkiva na insulin(55). Drugim rečima, potrebne su veće količine insulina za ostvarivanje normalnog odgovora ćelija na njegovo dejstvo, što predstavlja određenu vrstu stresogenog događaja za  $\beta$ -ćelije u kojima se, nakon početnog kompenzatornog odgovora u vidu povećane sekrecije insulina, postepeno javlja oslabljena funkcija. Pokazano je da insulinska rezistencija obično prethodi pojavi DM2 i više godina(50,56).

Posledice rezistencije javljaju se prvenstveno na nivou jetre, mišića i adipocita, ali i bubrega, intestinalnog trakta, krvnih sudova, mozga i dr. (50). Precizni molekularni

mehanizmi insulinske rezistencije nisu do kraja rasvetljeni, ali se zna da ključnu ulogu imaju promene u putevima prenosa signala kroz ćeliju koje pokreće insulin, naročito onih uključenih u regulaciju intermedijernog metabolizma(55). Nakon vezivanja za tirozin kinazne receptore i njihove aktivacije dolazi do fosforilacije supstrata za insulinski receptor 1(IRS-1), koji potom aktivira fosfatidilinozitol-3-kinazu (PI3K) koja posredstvom signalnih intermedijera, među kojima je najvažniji Akt, stimuliše preuzimanje glukoze u skeletne mišiće preko regrutovanja transportera za glukozu tipa 4 (GLUT4) iz vezikula na ćelijsku membranu. U slučaju insulinske rezistencije, ovaj proces je oštećen, pri čemu je prvi korak fosforilacije tirozinskih ostataka u IRS-1 značajno narušen zbog istovremene fosforilacije serinskih ostataka istog proteina, koja osim što onemogućava aktivaciju, dovodi i do njegove povećane razgradnje(57–59). Do takvog disbalansa u aktivnostima tirozin kinaza i serin-treonin kinaza u insulinskoj rezistenciji dolazi zbog više faktora(59). Utvrđeno je da prekomerno nakupljanje lipida izvan adipocita (tzv. ektopični lipidi) prvenstveno u vidu diacilglicerola (DAG), lizofosfatidne kieline (LPA), ceramida i acilkarnitina, povezano sa nastankom insulinske rezistencije, dok su precizniji mehanizmi te veze proučavani na animalnim modelima i ćelijskim linijama humanog porekla(59,60). Pokazano je da ektopični lipidi, pre svega DAG, u skeletnim mišićima uzorkuju aktivaciju protein kinaze C izoforme  $\theta$  (PKC $\theta$ ) koja aktivira serin-treonin kinaznu kaskadu sa inhibitornim efektima na insulinsku signalizaciju(61). Slično važi i na nivou jetre, u kojoj je izoforma  $\epsilon$  ovog enzima (PKC $\epsilon$ ) eksprimirana u velikoj meri, čija povećana aktivnost u slučaju hepatične steatoze i nagomilavanja DAG narušava efekte posredovane insulinom, tj. aktivaciju sinteze glikogena i supresiju produkcije glukoze(61–63).

Dodatni faktori koji utiču na razvoj insulinske rezistencije su inflamacija, disfunkcija mitohondrija i stres endoplazmatskog retikuluma (ER)(64). Sistemska inflamacija doprinosi insulinskoj rezistenciji preko efekata proinflamatornih citokina i povećanog broja makrofaga i drugih inflamatornih ćelija u masnom tkivu, jetri i drugim organima(65). Citokini poput TNF- $\alpha$  pokreću signalne kaskadne puteve posredstvom kojih se kao jedan od efekata javlja aktivacija različitih kinaza, npr. c-Jun N-terminalne kinaze 1 (JNK1), čija nishodna dejstva dovode do smanjene osetljivosti ćelija na insulin (66). Mitohondrijska disfunkcija u DM2 praćena je smanjenjem gustine mitohondrija i slabijim intenzitetom oksidativne fosforilacije na nivou skeletnih mišića(67,68). Između ostalog, disfunkcija mitohondrija udružena je sa povećanom produkcijom slobodnih radikala i reaktivnih kiseoničnih molekula (npr. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) koji dovode do promena u redoks statusu ključnih činioca u transdukciji signala koje pokreće insulin(69). Osim toga, ER stres za koji je utvrđeno da se javlja na nivou jetre u gojaznosti, narušava homeostazu uvijanja proteina i uspostavljanja njihove adekvatne strukture i funkcije(59,70). Pokazano je da ER stres uzrokuje povećanu aktivaciju JNK koja vrši fosforilaciju serinskih rezidua IRS-1 i time doprinosi insulinskoj rezistenciji(71).

#### *1.2.2.5 Oštećenje funkcije $\beta$ -ćelija pankreasa*

U fiziološkim uslovima  $\beta$ -ćelije koje čine 60% ćelija endokrinog pankreasa, na osnovu integracije brojnih signala koji do njih pristižu od strane različitih metabolita, kao što su glukoza, slobodne masne kiseline i aminokiseline (npr. arginin), zatim hormona i neurotransmitera, odgovaraju na potrebe organizma sekrecijom adekvatnih količina insulina(1). DM2 nastaje kada  $\beta$ -ćelije nisu u stanju da izluče dovoljne količine insulina, ili drugim rečima, kada se javlja disfunkcija ovih ćelija. Smatra se da kliničko ispoljavanje DM2 nastaje kada oko 50%  $\beta$ -ćelija prestaje da bude funkcionalno(4).

Više faktora doprinosi oštećenju  $\beta$ -ćelija, među kojima se ističu genetski faktori, starenje, insulinska rezistencija, rezistencija na dejstvo inkretina, lipotoksičnost, glukotoksičnost i povećana produkcija amiloida u pankreasu(1). Pokazano je da insulinska rezistencija indukuje kompenzatorne odgovore  $\beta$ -ćelija koji uključuju povećanu sintezu i sekrecija insulina i proliferaciju  $\beta$ -ćelija(72). Sa starenjem dolazi do smanjene sposobnosti  $\beta$ -ćelija da reaguju na proliferativne signale, što delom objašnjava povećanje incidencije DM2 sa povećanjem godina života(73). Dugotrajna insulinska rezistencije uz druge faktore, kao što je infamacija, deluje kao stesor na  $\beta$ -ćelije koje ulaze u fazu dekompenzacije, što dovodi do poremećene regulacije glikemije. Stalna hiperglikemije i povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina usled ubrzane lipolize u masnom tkivu dovode do glukolipotoksičnosti i smrti  $\beta$ -ćelija(74,75). Rezultati postmortem studija i podaci dobijeni sa hirurških resekcija pankreasa pokazalisu značajno nižu masu  $\beta$ -ćelija kod obolelih od DM2 u odnosu na zdrave(76). Do gubitka ovih ćelija dolazi pre svega posredstvom apoptoze i autofagije(77,78), ali je u novije vreme pokazano da proces dediferencijacije takođe ima značajnu ulogu(72,79). U tom procesu,  $\beta$ -ćelije menjaju fenotip tako da dolazi do gubitka ključnih komponenti od kojih zavisi njihovo optimalno funkcionisanje, uključujući sekretorne sposobnosti. To se javlja usled inaktivacije ili nishodne regulacije glavnih transkripcionih faktora, kao što su Pdx1, Nkx6.1 i MafA(80). U tim okolnostima, ćelije poprimaju oblike manje zrelih ili progenitorskih formi, koje nisu funkcionalne.

Oštećenje funkcije  $\beta$ -ćelija udruženo je sa agregacijom humanog amiloidnog polipeptida ostrvaca (engl. *Human Islet Amyloid Polypeptide*, hIAPP), poznatog i kao amilin, koji se sekretuje zajedno sa insulinom i poseduje veliku tendenciju ka stvaranju depozita u formi nerastvorljivih plakova i fibrila - amiloida, koji se javlja kod preko 90% obolelih od DM2(81). Iako je prisutvo amiloida u pankreasu davno otkriveno, do danas nije do kraja rasvetljena njegova uloga u patofiziologiji DM2(82). Smatra se da hIAPP ostvaruje citotoksične efekte na  $\beta$ -ćelije na više načina, između ostalog povećanjem ekspresije proapoptotskih gena, indukcijom oksidativnog stresa i narušavanjem integriteta ćelijske membrane(83).

### 1.2.3 Klinička slika i dijagnoza

U kliničkoj slici DM2 javljaju se simptomi koji su, pre svega, posledica hiperglikemije. Klasični simptomi hiperglikemije uključuju pojačan osećaj žeđi, poliuriju sa nokturijom, polifagiju i gubitak telesne težine(84). Ti simptomi su, međutim, daleko češći u slučaju tipa 1 dijabetesa melitusa, dok su kod obolelih od DM2 manje izraženi. Većina bolesnika sa DM2 je gojazna(85), a kod oko polovine prisutna je hipertenzija(86). Kliničke manifestacije obuhvataju i zamućen vid, parestezije donjih ekstremiteta, češće gljivične infekcije (npr. balanitis kod muškaraca) i dr.(87,88). Deo obolelih u trenutku postavljanja dijagnoze DM2 je bez tegoba ili ima nespecifične simptome, kao što su osećaj hroničnog umora i malaksalost(84).

Dijagnoza DM2 postavlja se na osnovu kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije(SZO) i ADA koji uključuju određivanje glikemije iz venskog uzorka plazme(2). Razlika u kriterijuma koje je preporučila ADA u odnosu na SZO odnose se na merenje nivoa glikoziliranog hemoglobina HbA<sub>1c</sub> u krvi, pri čemu je predložena vrednost od 6,5% kao dovoljno senzitivna i specifična za korišćenje kao graničnog nalaza za dijagnozu dijabetesa(89). U tabeli 2. prikazane su preporuke SZO za dijagnozu DM2 i stanja sa poremećenom tolerancijom glukoze(2). U tabeli 3. dati su aktuelni dijagnostički kriterijumi za DM2 prema ADA(3).



**Tabela 2.** Dijagnostički kriterijumi za dijabetes i stanja hiperglikemije prema SZO(2)

Dijabetes	
Glikemija našte	≥7,0 mmol/L
Ili	
plazma glukoza u 120 min OGTT-a*	≥11,1 mmol/L
Intolerancija na glukozu (IGT)	
Glikemija našte	<7,0 mmol/L
I	
plazma glukoza u 120 min OGTT-a*	≥7,8 mmol/L i <11,1 mmol/L
Oštećena glikemija našte (IFG)	
Glikemija našte	6,1 do 6,9 mmol/L
i (ako je određeno)	
plazma glukoze u 120 min OGTT-a*	<7,8 mmol/L

\*OGTT – oralni test tolerancije na glukozu

**Tabela 3.** Dijagnostički kriterijumi za dijabetes prema ADA(3)

1. Glikemija našte ≥ 7,0 mmol/L ili
2. Glikemija u 120 min OGTT-a ≥ 11,1 mmol/L ili
3. HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,5% ili
4. Glikemija u slučajnom uzorku plazme (bez obzira na obrok) uz prisustvo tipičnih simptoma hiperglikemije ≥ 11,1 mmol/L

#### 1.2.4 Komplikacije bolesti

Posledice DM2 kao hronične bolesti koja narušava funkcionisanje gotovo svih organa i organskih sistema, značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu obolelih. Zato su razumevanje prirode hroničnih komplikacija DM2 i efekta koje imaju na zdravlje i kvalitet života obolelih, kao i njihova prevencija i tretman od izuzetnog značaja za adekvatnu zdravstvenu negu obolelih.

Hronične komplikacije DM2 se načelno mogu podeliti na mikrovaskularne i makrovaskularne, od kojih je prva grupa, odnosno mikrovaskularne komplikacije, prisutna sa većom učestalošću kod obolelih(90). Mikrovaskularne komplikacije uključuju neuropatiju, nefropatiju i retinopatiju, dok se makrovaskularne komplikacije sastoje od

bolesti koronarnih arterija, cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti (91). Dijabetes je najčešći uzrok slepila kod radno sposobne populacije starosti od 20 do 65 godina(2). Dijabetesno stopalo je sindrom koji obuhvata prisustvo ulceracija stopala koji je udruženo sa neuropatijom, perifernom arterijskom bolešću i infekcijom, i predstavlja vodeći uzrok amputacije donjeg ekstremiteta(92).

Mikrovaskularne komplikacije DM2 su blisko povezane sa stepenom i trajanjem hiperglikemije(93). Hiperglikemija doprinosi razvoju mikrovaskularnih komplikacije posredstvom više mehanizama, koji uključuju intenziviranje metabolizma glukoze preko poliolnog puta i produkcije heksozamina, povećano formiranje završnih produkata uznapredovale glikacije (engl. *Advanced Glycation End Products*, AGE), povećanje ekspresije receptora za AGE, kao i oksidativni stres, odnosno porast produkcije slobodnih radikala i drugih intracelularnih reaktivnih vrsta kiseonika(94,95). Reaktivne vrste kiseonika aktiviraju više pro-inflamatornih puteva i izazivaju epigenetske promene koje rezultiraju dugotrajnim promenama ekspresija proinflamatornih i drugih gena koje perzistiraju čak i nakon normalizacije glikemije(94). Slični mehanizmi odgovorni su i za nastanak makrovaskularnih komplikacija(95).

U DM2 sa povećanom učestalošću su prisutna i druga oboljenja. Hipertenzija se javlja dva do tri puta češće kod obolelih od DM2, čemu doprinosi više faktora, poput poremećaja cirkadijalnih ritmova krvnog pritiska (više vrednosti krvnog pritiska u toku noći), poremećena autoregulacija protoka krvi, povećana intracelularna koncentracija natrijuma, povećana arterijska osetljivost na angiotenzin II, insulinska rezistencija, endotelna disfunkcija, gojaznost i genetski faktori(96,97). Hipertenzija dalje značajno povećava rizik od nastanka dijabetesnih komplikacija(98).

## 1.2. Depresija

### 1.2.1. Definicija i klinička slika

Depresija ili depresivni poremećaj je poremećaj raspoloženja koji se odlikuje prisustvom karakterističnih simptoma koji uključuju depresivno raspoloženje (tj. sniženo raspoloženje sa osećanjem bezrazložne tuge, utučenosti i praznine) i anhedoniju (smanjenje ili potpuni gubitak interesovanja i zadovoljstva u životnim aktivnostima) (99). Javlja se i osećanje bezvrednosti i preterane krivice, razdražljivost i suicidalnost. Osim simptoma koji se odnose na poremećaje emocija, depresija se karakteriše i spektrom vegetativnih i kognitivnih simptoma, kao što su umor ili gubitak energije, nesanicica i drugi poremećaji spavanja, smanjenje ili povećanje apetita, narušena koncentracija i pažnja, neodlučnost i drugo(100,101). Depresija prouzrokuje izražene tegobe u socijalnom i profesionalnom funkcionisanju osobe, kao i drugim oblastima životnog funkcionisanja osobe, čime značajno narušava kvalitet života obolelih(101).

U odnosu na klasifikacioni sistem – Međunarodna klasifikaciju bolesti SZO, tzv. MKB ili klasifikacija Američke psihijatrijske asocijacije (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM), kao i na njihovu aktuelnu verziju koja se koristi, depresivni poremećaji se mogu podeliti na više načine(102). Najvažnija podela odnosi se na razdvajanje tzv. unipolarne depresije od bipolarnog poremećaja u kome su osim depresivnih epizoda prisutne hipomanične ili manične epizode, kao i razlikovanje rekurentnog depresivnog poremećaja od perzistentnog depresivnog poremećaja – distimije(100). Drugi oblici depresije uključuju mešoviti anksiozni i depresivni

poremećaj, postpartalnu depresiju, predmenstrualni disforički poremećaj, sezonsku depresiju ili sezonski afektivni poremećaj i depresiju udruženu sa drugim medicinskim stanjima(100,102).

Bez obzira na tip depresivnog poremećaja, bolest često ostaje nedijagnostikovana i samim tim nelečena, što ostavlja velike posledice po samog obolelog pojedinca, njegovu porodicu, ali i društvo u celini.

### 1.2.2. Epidemiologija

Slično DM2, depresija se odlikuje visokom prevalencijom u opštoj populaciji i predstavlja jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema. Podaci SZO ukazuju da je u svetu 2021. godine bilo 332 miliona ljudi koji boluju od depresije, odnosno više od 5% populacije odraslih(103,104). Prema poslednjim raspoloživim podacima *Global Burden of Disease Study 2021* objavljenim nedavno, depresije je na drugom mestu, odnosno samom vrhu liste bolesti koje doprinose izgubljenim godinama života usled nesposobnost (engl. *Years of Life with Disability*, YLD) dok je u odnosu na zbirni indikator DALY – godine života izmenjene zbog nesposobnosti (engl. *Disability Adjusted Life Years*, DALY) dvanaesti vodeći uzročnik opterećenja bolestima svetske populacije(103).

Životna prevalencija depresije se procenjuje u širokom opsegu koji varira od 4% do 20% u zavisnosti od populacije u kojoj se ispituje i samih studija. Takođe, prisutan je stalni trend porasta prevalencije(105). U SAD procenjena osnovu studija su da jednogodišnja i životna prevalencija za veliki depresivni poremećaj prema DSM-5 iznose 10,4% i 20,6%(106). Meta-analiza prevalencije depresije u 30 različitih zemalja pokazala je ukupnu prevalenciju od 12,9%(107). Iako ne postoje značajne razlike u različitim krajevima sveta, za države Evrope i Severne Amerike karakteristične su najviše prevalencije od 11,9% i 13,4% u poređenju sa drugim kontinentima(107). Prevalencija varira u zavisnosti od pola i uzrasta. Smatra se da se depresija od 1,5 do 2 puta češće javlja kod žena, što se objašnjava ulogom koju imaju biološki faktori, poput hormonskih specifičnosti, ali i različiti psihosocijalni činioci(101,108). Prevalencija u populaciji odraslih osoba od 18 do 29 godine života je oko 3 puta viša u odnosu na starije od 60 godina(101). Rezultati pomenute nedavne studije o globalnom opterećenju bolestima ukazuju da se depresija javlja u svim uzrastima, ali je najčešća među ženama u uzrastu od 15–19 godine i 60–64 godine (103).

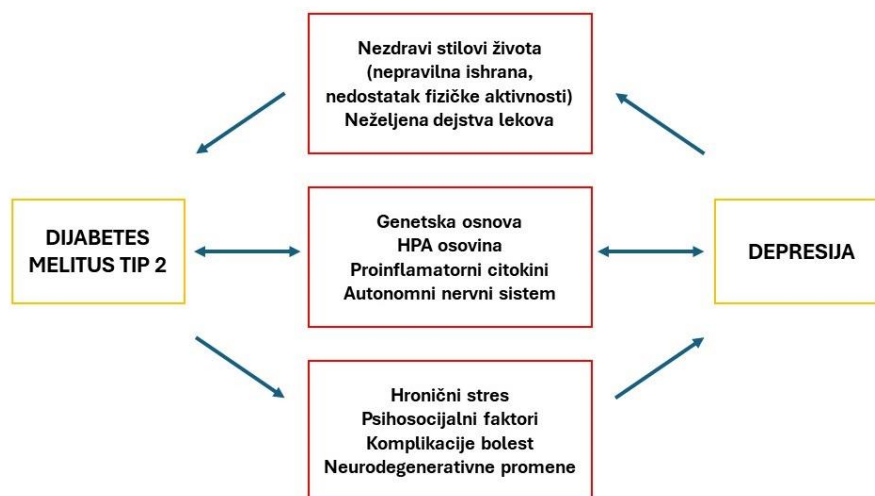
Stope prevalencije depresije u populaciji obolelih od DM2 značajano variraju u zavisnosti od dizajna istraživanja, korišćenih metoda, kao i karaktersitika ispitanika, kao što su pol, uzrast, etnička pripadnost, tako da je teško nedvosmisleno proceniti zastupljenost depresije u DM2. Ranija meta-analiza pokazala je visoke stope prevalencije depresije koja se javljala barem tri puta češće kod obolelih od dijabetesa u odnosu na zdravu populaciju u istom periodu(109). Meta-analiza koju su sproveli Anderson i sar. 2001. godina na 42 studije sa ispitanicima sa oba tipa dijabetesa pokazala je da oboleli od dijabetesa imaju dva puta veću šansu da boluju od depresije u odnosu na osobe bez dijabetesa (OR=2,0; 95% CI:1,8-2,2)(110). Najnoviji podaci na osnovu rezultata iz 248 studija i preko 83 miliona ljudi širom sveta ukazuju da prevalencija depresije u DM2 prosečno iznosi 28% (95% CI: 27-29)(111). Osim u Americi gde je prevalencija dijabetesa slična svetskom proseku, prevalencija je niža u Evropi (24%) i Africi (27%), a viša u Aziji (32%) i Australiji (29%). Kao i u opštoj populaciji, depresija je češća kod obolelih od DM2 ženskog pola i u mlađem uzrastu(111).

Uzimajući u obzir visoki komorbiditet depresije kod obolelih od DM2, od 2016. godine preporuke ADA su da se kod osoba koje boluju od DM2 rutinski obavlja skrining na depresiju, naročito kod obolelih sa drugim komorbiditetima, komplikacijama dijabetesa, u situacijama promene režima terapije i većim promenama u životnim okolnostima(112). Osim toga, preporuke su da se svim obolelima od DM2 pružaju informacije i potrebna edukacija o učestalosti depresivnih simptoma u dijabetesu i značaju njihovog prepoznavanja(113).

### 1.2.3 Povezanost DM2 i depresije – dvosmerni odnos

Proučavanjem međusobnog odnosa DM2 i depresije zaključeno je da se radi o složenim i višestrukim interakcijama ovih bolesti koje se odvijaju u oba smera, te se najčešće govori o njihovom dvosmernom ili bidirekcionalnom odnosu(114,115). Kao što prisustvo DM2 povećava oko dva puta šansu da osoba boluje i od depresije(110), osobe sa depresijom imaju 1,5 puta veći rizik od oboljevanja od DM2(116,117). Stoga, depresija povećava rizik za razvoj DM2 čak više nego neki drugi prepoznati faktori rizika, kao što je, na primerpušenje(118).

Patofiziološki mehanizmi kojima se može objasniti veza između DM2 i depresije mogu se razmatrati kroz tri različite perspektive prema kojima: I) obe bolesti imaju istu zajedničku etiologiju, II) DM2 dovodi do razvoja depresije i III) depresija dovodi do razvoja DM2(119). Ove tri perspektive ne isključuju jedna drugu i kao što je ranije navedeno, savremena shvatanja su da su preklapanja među njima izvesna (slika 3).



**Slika 3.** Bidirekcionalni odnos između DM2 i depresije

U prilog tvrdnji o sličnoj etiologiji DM2 i depresije govori prisustvo više zajedničkih genetskih i sredinskih faktora rizika koji imaju ulogu u nastanku obe bolesti. Što se tiče genetskih faktora, do sada je identifikovano više genskih lokusa od značaja za razvoj obe bolesti. Radi se o polimorfizmima pojedinačnih nukleotida gena koji su odgovorni za normalno funkcionisanje HPA osovine i od ključnog su značaja za odgovor organizma na stres(120–122). Osim toga, DM2 i depresija dele određene zajedničke sredinske faktore rizika, kao što su nepovoljne životne okolnosti u detinjstvu(123,124), nedovoljna fizička aktivnost i gojaznost(125). Ukratko, prema modelu o zajedničkim biološkim mehanizmima u osnovi obe bolesti, stres usled različitih spoljašnjih okolnosti, počevši od fetalnog perioda, pa dalje tokom života, kod genetski predisponiranih osoba

dovodi do disregulacije HPA osovine i neadekvante sekrecije kortizola(126),narušavanja cirkadijalnih ritmova(127) i promene u funkcionisanju urođenog imunskog sistema i inflamatornog odgovora(128). Depresija je praćena izmenama cirkadijalnog ritma sekrecije kortizola, što uključuje smanjenje jutarnje sekrecije kortizola i izostanak pulsatilne sekrecije ovog hormona tokom dana, drugim rećima dolazi do tzv. "zaravnjenje" krive lućenja kortizola. Sličan fenomen se javlja i kod obolelih od DM2 i povezan je sa razvojem insulinske rezistencije i posledične hiperglikemije (127). Aktivacija urođenog imunskog odgovora uz povećanu produkciju proinflamatornih citokina istovremeno ostvarujeperiferne negativne efekte u smislu nastanka insulinske rezistencije(129,130), ali deluje i centralno na mozak, posebno monoaminske neurotransmitterske sisteme čime utičena nastanak depresivnih simptoma(119,131). Dakle, kompleksna međusprega različitih neuroendokrinih i neuroimunskih mehanizama može se smatrati odgovornom za pojavu kako DM2, tako i depresije.

Kada je reć o mehanizmima kojima DM2 može dovesti do nastanka depresije, najvažnije je istaći hroničan stres i psihosocijalne efekte koju hronična bolest ima na mentalno zdravlje, uključujući i potencijalnu stigmatizaciju obolelih(132), ali i direktni uticaj komplikacija bolesti(133).Dijabetes dovodi do strukturnih promena u mozgu, kao što su cerebralna atrofija i lakunarni infarkti, kao i promene u lokalnom protoku krvi u oba pravca, odnosno hipo- i hiperperfuzije(134). Smanjenje volumena određenih moždanih struktura, kao što je hipokampus, prisutno je kod obolelih od DM2, pri čemu je zapažena obrnuta zavisnost između nivoa HbA<sub>1c</sub> i volumena hipokampusa(135). S obzirom da je depresija praćena promenama na sličnom nivou, moguće je da se navedene neurodegenerativne promene povezane sa DM2 barem delom mogu povezati sa povećanim rizikom od nastanka depresije.

Kao što je ranije navedeno, depresija značajno povećava rizik od nastanka DM2(117). Osim već razmatranih zajedničkih bioloških patofizioloških mehanizama koji uključuju disregulaciju HPA osovine uz prateći hiperkortizolizam (136) i inflamaciju(137), depresijapovećava podložnost za nastanak DM2 i posredstvom udruženih neadekvatnih životnih stilova kao što su smanjena fizička aktivnost, nepravilna ishrana, pušenje i konzumacija alkohola koji su prepoznati kao faktori rizika za DM2(125,138). Takođe, primena antidepresiva može imati direktni negativni efekat na regulaciju glikemije, naročito u slučaju istovremene primene više lekova(139). Najizraženiji negativni efekat na regulaciju glikemije imaju triciklični antidepresivi i lekovi koji deluju na noradrenergićki sistem, dok je za selektivne inhibitore preuzimanja serotonina pokazano da ostvaruju i određene povoljne efekte u kontroli glikemije(140,141).

Udruženo prisustvo depresije i DM2 pogoršava prognozu DM2 i povećava šansu za neadekvatnu samonegu pacijenata i neefikasnu terapijsku kontrolu glikemije(142,143), povećava rizik za razvoj mikro- i makrovaskularnih komplikacija bolesti(144) i smanjuje QoL obolelih(145). Depresija kod osoba sa DM2 povezana je sa učestalijim korišćenjem zdravstvene zaštite i većim troškovima zdravstvene nege, koji su i do 4,5 puta veći u odnosu na obolele bez depresije(146).

## 1.3 Koncept kvaliteta života i kvaliteta života povezanog sa zdravljem

### 1.3.1 Definicija

Tehnobški razvoj i napredak medicinskih nauka, kao i opšti društveni i civilizacijski progres, učinili su da je poboljšanje kvaliteta života postalo primarni fokus u raznim sferama života, uključujući sistem zdravstvene zaštite. Pojam kvalitet života (engl. *Quality of Life*, QoL) se može definisati na više načina u zavisnosti od naučne ili filozofske discipline u kojoj se primenjuje(147). U najširem smislu, pod QoL bi se podrazumevalo stepen u kome život pojedinca odgovara standardima dobrog života(148). Dobar život takođe ne podrazumeva jednoznačnu definiciju i predmet je filozofskih rasprava još iz Aristotelovog vremena, koji je dobar život posmatrao kao harmoničan život i naglašavao umerenost kao harmonično ostvarivanje svih poželjnih sposobnosti.

Pošto se QoL odlikuje višedimenzionalnošću, postojali su brojni pokušaji da se QoL na optimalni način konceptualizuje uz razlaganje na više dimenzija i sagledavanje njihovih međudnosa, prvenstveno u cilju lakše evaluacije i merenja QoL u celini, kao i njegovih različitih domena(147). Prema danskom sociologu Venhovenu, koncept QoL je moguće razložiti na dva načina. Prva razlika je između životnih mogućnosti i životnih ostvarenja. Druga podela se odnosi na unutrašnje, lične aspekte i spoljašnje okolnosti koje potiču iz čovekovog okruženja. Kada se te dve dihotomije ukombinuju dobijaju se četiri različite dimenzije QoL prikazane u tabeli(148). Pojednostavljeno, može se reći da je QoL određen spletom spoljašnjih uslova i ličnih obeležja i načinom na koji pojedinac doživljava sebe i okolnosti u kojima živi. Treba istaći da QoL ima objektivne elemente, ali i izraženu subjektivnu crtu(149). Prema definiciji Grupe za kvalitet života SZO, QoL predstavlja percepciju pojedinca o sopstvenom životnom položaju u kontekstu kulturnih obrazaca i sistema vrednosti u kojima živi u odnosu na ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja(150).

Zdravlje se može smatrati jednom od centralnih aspekata života koji utiče na blagostanje, sreću i zadovoljstvo čoveka. Prema opšte poznatoj defniciji SZO iz 1948. godine, zdravlje predstavlja stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti(151). Subjektivna komponenta zdravlja koja obuhvata individualnu percepciju i doživljaj sopstvenog zdravstvenog statusa se često poistovećuje sa kvalitetom života u medicini. Koncept kvaliteta života povezanog sa zdravljem (engl. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) je uveden tokom ranih 80-ih godina prošlog veka u cilju ograničavanja koncepta QoL na aspekte koji se tiču uticaja bolesti i terapije na zdravlje i život pojedinca i odvajanje od drugih elemenata života, poput npr. kvaliteta životne sredine ili ekonomske i političke stabilnosti(152). Iako prisutan više decenija unazad, pojam HRQoL je i dalje nejasno definisan i uključuje različite relevante aspekte vezane za zdravlje, kao što su fizičko i psihičko funkcionisanje pojedinca, opšte zdravlje, kognitivno funkcionisanje, radnu sposobnost, osećanje ispunjenosti i zadovoljstva životom i dr.(152). Mada ne postoji potpuna saglasnost oko definicije HRQoL, dve karakteristike su nezaobilazne: radi se o subjektivnom fenomenu koji se ispoljava multidimenzionalno(153). Subjektivnost se odnosi na činjenicu da se HRQoL odnosi na procenu same osobe o sopstvenom zdravlju, za razliku od objektivnih kliničkih parametara zdravlja, kao što su npr. laboratorijski nalazi, vrednost krvnog pritiska i slično. Multidimenzionalnost govori o tome da su u procenu HRQoL uvek uključeni različiti segmenti života, odnosno fizička, psihološka i socijalna dimenzija zdravlja.

Savremena klinička praksa postavlja evaluaciju QoL pri vrhu prioriteta kako zbog povećane prevalencije hroničnih bolesti, tako i zbog dužeg očekivanog trajanja života(154). Merenje QoL pacijenata je od suštinskog značaja za donošenje optimalnih odluka o lečenju i izboru terapijskih modaliteta, praćenje efikasnosti terapije, kao i unapređenju odnosa između lekara i obolele osobe(154). Prilikom merenja QoL koriste se različiti instrumenti koji se odlikuju sposobnošću da prikupe subjektivne podatke najčešće u više dimenzija (tzv. multidimezionalni upitnici) i da pruže globalnu procenu opšteg blagostanja i pojedinačnih domena fizičkog, psihičkog i socijalnog funkcionisanja, kao i pojedinačnih komponenti ovih domena(155).

Imajući u vidu različite definicije QoL i HRQoL, očekivano je da postoje mnogobrojni instrumenti koji se koriste za njihovu evaluaciju. Danas su dostupne baze podataka u kojima se može naći veliki broj upitnika koji su u upotrebi. Pojedini instrumenti su generički i koriste se za merenje kvaliteta života u najširem smislu i omogućavaju poređenje populacije obolelih sa zdravima osobama kao i vršenje poređenja između obolelih od različitih bolesti(156). Drugu grupu čine specifični upitnici koji se odnose na posebne bolesti ili populacije obolelih (npr. osobe sa malignim oboljenjima, deca i adolescenti, starije osobe, HIV pozitivne osobe i dr.)(157–159). Ti upitnici se koriste pri evaluaciji QoL u određenim bolestima i sadrže pitanja koja se tiču jedinstvenih aspekata koje odlikuju populaciju ili bolest za koju su primenjuju, te nisu prikladni za upotrebu u zdravoj populaciji.

### 1.3.2 Merenje kvaliteta života kod obolelih od DM2

Efekat koji hronične bolesti i njihova dugotrajna terapija ostvaruju na QoL pacijenata je jedna od ključnih tema kako za same pacijente tako i za njihove lekare. Ovo je posebno relevantno u slučaju osoba sa DM2 gde fizičko, psihološko i socijalno opterećenje samom bolešću ima značajan uticaj na samonegu pacijenata, pridržavanje terapiji i motivisanost za usvajanje higijensko-dijetskih režima i modifikaciju zdravstvenog ponašanja, što posledično sve utiče na kvalitet života(160).

Upravo je to razlog da se, ne samo u istraživačke svrhe već i samom kliničkom radu, sve više javlja potreba za evaluacijom stepena QoL obolelih od DM2. U načelu, neophodno bi bilo kontinuirano sakupljati podatke od pacijenata i pratiti njihove prioritete i očekivanja vezana za QoL i u skladu sa njima personalizovati terapiju i time obezbediti optimalni klinički tok DM2. Posebno je važna adekvatna procena QoL da bi se bolje razumelo kako nove terapijske intervencije, kao što su, na primer, insulinske pumpe u slučaju pacijenata sa DM2, ili primena novih lekova i drugih terapijskih modaliteta utiču na živote pacijenata u celosti, a ne samo zdravstveno stanje(161). Upotreba odgovarajućih mernih instrumenata specifičnih za bolest predstavlja najpogodniji način za procenu celokupnih kompleksnih iskustava pacijenata u vezi sa njihovom konkretnom bolešću i lečenjem. Dakle, iako je široko rasprostranjena primena generičkih upitnika kao što su SF-36 (engl. *Short-Form 36*) i EQ-3D (engl. *EuroQoL 5-Dimension*) jedino se specifičnim instrumentima mogu ispitati efekti koje posebni aspekti bolesti imaju na QoL(162).

U tabeli 4. dat je prikaz najviše korišćenih specifičnih instrumenata za merenje QoL u DM2 počevši od onih koji su najduže u upotrebi, što predstavlja DQOL (engl. *Diabetes Quality of Life*)(163) iz 1988. do novijih iz poslednjih godina. Osim toga, prikazani su domeni/podskale koje su obuhvaćene upitnicima, kao i broj iskaza koji se ocenjuju(161).

**Tabela 4.** Specifični upitnici za merenje QoL u DM2 sa osnovnim domenima(161)

Naziv upitnika	Godina izdanja	Domeni/podskale	Broj iskaza
DQOL – Diabetes quality of life	1988	zadovoljstvo; posledice; brige povezane sa dijabetesom; zabrinutost; društveni život; posao	46
D-39 – Diabetes-39	1997	energija i mobilnost; kontrola dijabetesa; anksioznost i zabrinutost; socijalno opterećenje; seksualno funkcionisanje	39
MDQ – Multidimensional Diabetes Questionnaire	1997	smetnje; težina simptoma; podrška; pozitivna i negativnanašanja; samoeфикаsnost; očekivanja ishoda	41
ADDQOL-19 – Audit of diabetes-dependent quality of life	1999	posao; društveni život; porodični odnosi; prijateljstva; seksualni život; sport/slobodno vreme; putovanja; budućnost; motivacija; fizička sposobnost	19
DQLCTQ-R – Diabetes Quality of Life Clinical Trials Questionnaire, Revised	1999	fizička funkcija; energija/umor; zdravstveni problemi; metalno zdravlje; zadovoljstvo; društvena zabrinutost; brige povezane sa dijabetesom; zadovoljstvo terapijom; prilagodljivost terapije; socijalna stigma; učestalost simptoma;	57
DQOL-Brief – Diabetes quality of life brief clinical inventory	2004	emocionalna patnja; socijalno funkcionisanje; aderenza; simptomi specifični za dijabetes	16
DTR-QOL – Diabetes therapy-related quality of life	2012	ograničenja u socijalnim i svakodnevnim aktivnostima; anksioznost i nezadovoljstvo tretmanom; hipoglikemija; zadovoljstvo tretmanom	29
W-BQ28 – The 28-item well-being questionnaire	2012	opšte blagostanje; energija; opšti stres; blagostanje povezano sa dijabetesom; stres povezan sa dijabetesom	28
DOQ-30 – Diabetes Obstacles Questionnaire	2016	odnos sa zdravstvenim radnicima; podrška prijatelja i porodice; poznavanje bolesti; promene u načinu života; vežbanje; samopraćenje; nesigurnost oko konsultacija; lekovi; upotreba insulina	30
DDRQOL-R – Diabetes diet-related quality of life revised	2017	Zadovoljstvo ishranom; ograničenja usled dijetetske terapije I njene prednosti	17



## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove studije bili su:

1. odrediti učestalost javljanja depresije kod osoba sa DM2, kao i učestalost javljanja depresije u odnosu na njihove socio-ekonomske karakteristike, navike, kliničke karakteristike, laboratorijske parametre i komorbiditete;
2. ispitati da li postoji značajna razlika između obolelih od DM2 sa i bez depresije u odnosu na njihove socio-demografske karakteristike, navike, kliničke karakteristike, laboratorijske parametre i komorbiditete;
3. identifikovati značajne nezavisne prediktore depresije, kao i fizičke i mentalne komponente kvaliteta života kod osoba sa DM2;
4. ispitati da li postoji značajna veza između fizičke i mentalne komponente kvaliteta života i depresije kod osoba sa DM2.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Vrsta studije

Istraživanje je planirano i sprovedeno po tipu studije preseka.

Sprovedeno je na Klinici za internu medicinu Kliničko

bolničkog centra (KBC) Zemun u periodu od 2013. do 2015. godine.

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 29/II-10

#### 3.2 Selekcija ispitanika

Ispitanike u istraživanju činilo je 200 osoba sa postavljenom dijagnozom DM2 koje su u toku trajanja studije zatražile lekarsku pomoć endokrinologa u KBC Zemun (n=200). Određivanje veličine uzorka studije zasnivalo se na: (i) veličini populacije Srbije sa DM2 (770.000), (ii) očekivanoj prevalenciji depresije kod osoba sa DM2 (12,9%), (iii) intervalu poverenju od 95% i (iv) verovatnoći alfa greške od 5%. Primenom ovih parametara, minimalna izračunata veličina uzorka je bila 173(164).

Kriterijumi za uključanje u studiju su bili: (i) postavljena dijagnoza DM2 (prema preporukama SZO i IDF), (ii) trajanje bolesti 5 godina i više, (iii), uzrast preko 18 godina i (iv) dobrovoljno potpisan obrazac za prihvatanje učešća u studiji.

Kriterijumi za isključenje iz studije su bili: (i) demencija, (ii) postojanje psihijatrijskog komorbiditeta sa psihotičnim karakteristikama i (iii) neprihvatanje učešća u studiji.

#### 3.3 Prikupljanje podataka i instrumenti merenja

Prikupljanje podataka u istraživanju je izvršeno pomoću standardnih kliničkih i laboratorijskih metoda i primenom postojećih ili za tu svrhu kreiranih upitnika.

Podaci o zdravstvenom statusu ispitanika (DM2, komplikacijama bolesti i režimu terapije) dobijeni su i na osnovu anamneze i kliničkog pregleda i na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju.

##### 3.3.1 Zdravstveno-epidemiološki upitnik

Radi prikupljanja sociodemografskih i relevantnih kliničkih podataka za ovu svrhu je kreiran opšti upitnik. Upitnik se sastojao od pitanja koja su grupisana u pet oblasti:

- osnovni podaci (pol, uzrast, mesto stanovanja, bračni status i školska sprema);
- antropometrijski podaci (telesna težina i telesna visina) na osnovu kojih je određivan indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) kao količnik telesne težine i kvadrata telesne visine ( $\text{kg/m}^2$ ) (165);
- socijalno-ekonomski podaci (socijalni status i karakteristike domaćinstva: kvadratura i broj članova);

- podaci o navikama (pušenje, konzumiranje alkohola, konzumiranje čaja, sportska aktivnost i rekreacija);
- podaci o ranijim i sadašnjim oboljenjima (povrede, operacije, hronične bolesti, malignitet).

Ispitanici su samostalno popunjavali upitnik nakon što je lekar-istraživač dao neophodna uputstva. Istraživač je bio prisutan tokom popunjavanja upitnika u slučaju potrebe pružanja dodatnih objašnjenja.

### 3.3.2 Laboratorijske analize

U istraživanju se korišćeni sledeći biohemijski parametri: glukoza, HbA<sub>1c</sub>, ukupni holesterol, trigliceridi, HDL holesterol i LDL holesterol. Sve biohemijske analize su rađene u uzroku venske krvi nakon 12 sati od poslednjeg obroka.

Koncentracije glukoze (mmol/l), HbA<sub>1c</sub> (%), ukupnog i HDL holesterola (mmol/l) i triglicerida (mmol/l) merene su odgovarajućim komercijalnim test reagensima na automatskom analizatoru. Koncentracija LDL holesterola (mmol/l) određivana je indirektno primenom *Friedewald*-ove formule(166).

### 3.3.3 Beck-ova skala za procenu depresivnosti

Za procenu prisustva depresije među ispitanicima korišćena je *Beck*-ova skala depresivnosti (engl. *Beck Depression Inventory*, BDI)(167).

BDI je merni instrument koji se široko primenjuje u kliničkom radu i istraživanjima i predstavlja upitnik kojim se obavlja samoprocena depresivnih simptoma. Prvenstveno se koristi za merenje težine depresivnosti u kliničkoj i opštoj populaciji, ali može se upotrebiti i kao skrining metoda. Upitnik se popunjava samostalno, za šta je najčešće potrebno od pet do deset minuta. BDI poseduje značajnu pouzdanost i validnost i u velikoj meri korelira sa drugim skalama iste namene, kao i sa kliničkim stepenima depresije(168,169).

Prva verzija BDI je objavljena 1961. godine od strane američkog psihologa Arona Beka, nakon čega su usledile dve revizije(170). Poslednja iz 1996. godine, koja se označava kao BDI-II, dopunjena je i ažurirana prema dijagnostičkim kriterijumima za depresiju iz DSM. Ta verzija je prevedena na mnoge jezike, uključujući srpski jezik(171), i korišćena je u ovoj studiji.

Upitnik se sastoji od ukupno 21 iskaza koja su data kroz četiri različite rečenice kojima se gradacijski izražavaju određeni kognitivno-afektivni ili somatski simptomi depresije. Osoba treba da odabere onu rečenicu koja pokazuje najveću sličnost sa razmišljanjima i osećanjima te osobe u protekle dve nedelje, uključujući i dan ispitivanja. Simptomi depresivnosti koji se na taj način procenjuju uključuju: osećanje tuge, pesimizam, osećanje neuspešnosti, gubitak zadovoljstva, osećanje krivice, osećanje kažnjenosti, nezadovoljstvo sobom, samooptuživanje, suicidalnost, plačljivost, agitaciju, nezainteresovanost, neodlučnost, bezvrednost, anergiju, nesanicu, razdražljivost, gubitak apetita, gubitak koncentracije, zamorljivost i gubitak seksualnog nagona.

Svaki iskaz se rangira od 0 do 3 i sabiranjem svih rangiranih odgovora dobija se ukupni skor. Smatra se da je granična vrednost ukupnog skora za prisustvo depresije 14, pri čemu viši skorovi ukazuju na veći stepen depresivnosti(171).

### 3.3.4 SF-36 upitnik za procenu kvaliteta života

Za ispitivanje kvaliteta života u studijskoj populaciji korišćen je SF-36 upitnik (engl. *36-item Short Form Health Survey*). SF-36 upitnik spada u opšte merne instrumente za procenu zdravstvenog stanja, kvaliteta života i široko je korišćen, pre svega u kliničkoj praksi, istraživačkom radu i evaluaciji zdravstvene politike(172). Upitnik se zasniva na samoproceni i namenjen je osobama starijim od 14 godina. U istraživanju je korišćena validirana, lingvistički i kulturološki adaptirana verzija za naše govorno područje.

Upitnik čini 36 iskaza od kojih 35 pripada jednom od sledećih 8 domena (dimenzija) koji se procenjuju(173):

1. fizičko funkcionisanje (engl. *Physical Functioning, PF*) – ograničenja u fizičkim aktivnostima zbog zdravstvenih problema, sadrži 10 iskaza;
2. fizička uloga (engl. *Physical Role Functioning, RF*) – ograničenja u redovnim aktivnostima zbog fizičkih zdravstvenih problema, sadrži 4 iskaza;
3. telesni bol (engl. *Bodily Pain, BP*) – prisutvo i uticaj bola na funkcionisanje, sadrži 2 iskaza;
4. opšte zdravlje (engl. *General Health, GH*) – percepcija opšteg zdravlja, sadrži 5 iskaza;
5. vitalnost (engl. *Vitality, VT*) – percepcija vitalnosti, sadrži 4 iskaza;
6. socijalno funkcionisanje (engl. *Social Functioning, SF*) – ograničenja u društvenim aktivnostima zbog fizičkih i emocionalnih problema, sadrži 2 iskaza;
7. emocionalna uloga (engl. *Emotional Role Functioning, RE*) – ograničenja u redovnim aktivnostima zbog fizičkih zdravstvenih problema, sadrži 3 iskaza;
8. mentalno zdravlje (engl. *Mental Health, MH*) – opšte mentalno zdravlje, sadrži 5 iskaza.

Na osnovu navedenih domena vrši se izračunavanje skorova dve zbirne (kompozitna) skale – fizičkog kompozitnog skora i mentalnog kompozitnog skora. Kompozitni skor fizičkog zdravlja procenjuje fizičku komponentu kvaliteta života i čine ga dimenzije fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol i opšte zdravlje. Kompozitni skor mentalnog zdravlja procenjuje mentalnu komponentu kvaliteta života i čine ga vitalnost, socijalna funkcionalnost, emocionalna uloga i mentalno zdravlje. Iz kompozitnih skorova dalje se izračunava ukupni skor kvaliteta života. Skorovi ostvareni na domenima, kao i zbirni skorovi računaju se primenom posebnih algoritama, a rezultati se iskazuju nakon linearne transformacije skorova sa minimalnom vrednošću od 0 i maksimalnom vrednošću od 100(173).

## 3.4 Statistička analiza

U istraživanju su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike.

Od metoda deskriptivne statistike, korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, 25. i 75. percentil). Atributivni podaci su prikazani apsolutnim i relativnim učestalostima.

Od metoda analitičke statistike, korišćene su metode za procenu značajnosti razlike *Student-ov t-test* i *hi-kvadrat test*, kao i metode za procenu značajnosti povezanosti *Pearson-ov* i *Spearman-ov* koeficijent korelacije. Univarijantna (URLA) i multivarijantna linearna regresiona analiza (MLRA) su korišćene da bi se odredili prediktori depresije i kvaliteta života. Značajne varijable ( $p < 0,05$ ) iz univarijantne analize su uključene u multivarijantnu analizu. Modelovanje strukturalnim jednačinama je korišćeno za testiranje efekata različitih karakteristika ispitanika na kvalitet života. Takođe, ispitana je medijatorska uloga depresije. Modelovanje strukturalnim jednačinama je korišćeno pošto omogućava ispitivanje direktnih i indirektnih efekata prediktora kroz simultano modelovanje međusobno povezanih varijabli. Pre ispitivanja direktnih i indirektnih veza među varijablama, ispitano je prisustvo kolinearnosti korišćenjem *Pearson-ovog* koeficijenta korelacije i faktora porasta varijanse (engl. *Variance Inflation Factor*, VIF). *Hi-kvadrat* testom je izvršeno testiranje apsolutne ispravnosti uklapanja modela sa empirijski dobijenim podacima. Pored toga, primenjene su sledeće mere fitovanja – inkrementalni indeks slaganja (engl. *The Incremental Fit Index*, IFI), uporedni indeks slaganja (engl. *The Comparative Fit Index*, CFI), *Tucker-Lewis-ov* indeks (engl. *Tucker-Lewis Index*, TLI) i greška aproksimacije kvadrata srednje vrednosti (engl. *Root Mean Square Error of Approximation*, RMSEA). Vrednosti IFI, TLI i NFI iznad 0,95 su se smatrale odgovarajućim, dok su RMSEA vrednosti ispod 0,05 ukazivale na prihvatljivo uklapanje modela. Model je prikazan grafički, gde strelice ukazuju na pravac pretpostavljenih asocijacija. Kako bi se omogućilo poređenje među varijablama, izračunati su standardizovani koeficijenti na skali od -1 do 1. Nakon prilagođavanja za ostale prediktore u modelu, direktni koeficijenti prikazuju efekte nezavisne varijable na zavisnu, dok indirektni koeficijenti prikazuju efekte nezavisne na zavisnu varijablu, ustanovljene preko medijatorske varijable u toj asocijaciji. Suma indirektnih i direktnih efekata prikazuje zbirni efekat asocijacije dve varijable.

U svim analizama nivo statističke značajnosti postavljen je na  $p < 0,05$ . Statistička analiza urađena je korišćenjem softvera IBM Amos 21 i SPSS 25 (IBM SPSS Inc, Čikago, SAD, 2012).

## 4. REZULTATI

### 4.1 Karakteristike studijske populacije

U studiju je uključeno 200 pacijenata sa dijagnozom DM2. Više od polovine ispitanika bilo je ženskog pola (52,5%), dok je muškog pola bilo 47,5% ispitanika. Prosečna starost ispitanika iznosila je  $61,13 \pm 8,55$  godina, pri čemu je najmlađi ispitanik imao 30 godina, a najstariji ispitanik 88 godina. Većina ispitanika uključenih u studiju živela je u gradu (79,7%), bila oženjena ili udata (66,2%) i imala srednju ili školu za KV i VKV (63,3%). Demografske karakteristike osoba sa DM2 prikazane su u tabeli 5.

**Tabela 5.** Demografske karakteristike osoba sa DM2

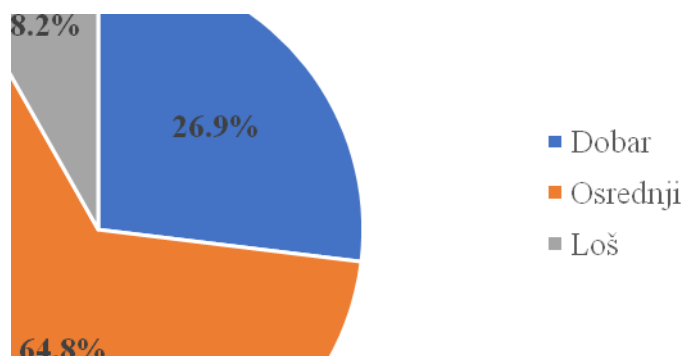
<b>Varijabla</b>	<b>(n=200)</b>
Pol, <i>n</i> (%)	
muški	95 (47,5)
ženski	105 (52,5)
Starost, $\bar{x} \pm sd$	61,13 $\pm$ 8,55
Mesto stanovanja, <i>n</i> (%)	
grad	141 (79,7)
selo/prigradsko naselje	36 (20,4)
Bračni status, <i>n</i> (%)	
neoženjen/neudata	11 (5,6)
oženjen/udata	129 (66,2)
razveden/razvedena	20 (10,3)
udovac/udovica	24 (12,3)
živi u nevenčanom braku	11 (5,6)
Školska sprema, <i>n</i> (%)	
nepotpuna osnovna/osnovna škola	26 (13,3)
srednja škola/škola za KV i VKV	124 (63,3)
viša/visoka	46 (23,5)

U tabeli 6 su prikazane antropometrijske karakteristike ispitanika uključenih u studiju. Prosečan BMI ispitanika uključenih u studiju iznosio je  $29,72 \pm 5,25$ .

**Tabela 6.** Antropometrijske karakteristike osoba sa DM2

<b>Varijabla</b>	
BMI, $\bar{x} \pm sd$ (kg/m <sup>2</sup> )	29,72 $\pm$ 5,25

Na slici 4 je prikazan socijalni status ispitanika uključenih u studiju. Više od polovine ispitanika ocenilo je svoj socijalni status kao osrednji (64,8%), 26,9% kao dobar, a 8,2% kao loš.



**Slika 4.** Socijalni status osoba sa DM2

U tabeli 7 su prikazane karakteristike domaćinstava ispitanika uključenih u istraživanje. Medijana kvadrature domaćinstva u kojem ispitanici žive iznosila je 65 m<sup>2</sup> (25–75. percentil: 50–96). Učestalost domaćinstava sa jednim članom iznosila je 12,4%, sa dva 28,5%, sa tri 16,7%, sa četiri 21,5%, a sa pet i više 21,0%.

**Tabela 7.** Kvadratura domaćinstva i broj članova domaćinstava osoba sa DM2

Varijabla	
Kvadratura domaćinstva, medijana (25–75. percentil) (m <sup>2</sup> )	65 (50–96)
Broj članova domaćinstva, <i>n</i> (%)	
Jedan	23 (12,4)
Dva	53 (28,5)
Tri	31 (16,7)
Četiri	40 (21,5)
≥pet	39 (21,0)

Više od jedne trećine ispitanika uključenih u istraživanje su bili pušači (35,2%). Alkohol je konzumiralo 36,9% ispitanika, dok je čaj redovno pilo 80,9% ispitanika. Manje od jedne trećine ispitanika se bavilo sportskim aktivnostima (27,4%), dok je rekreacija bila zastupljena kod 37% ispitanika. Životne navike ispitanika uključenih u studiju prikazane su u tabeli 8.

**Tabela 8.** Životne navike osoba sa DM2

<b>Varijabla</b>	
Pušenje, <i>n</i> (%)	
ne	118 (64,8)
da	64 (35,2)
Konzumiranje alkohola, <i>n</i> (%)	
ne	113 (63,1)
da	66 (36,9)
Konzumiranje čaja, <i>n</i> (%)	
ne	35 (19,1)
da	148 (80,9)
Sportska aktivnost, <i>n</i> (%)	
ne	119 (72,6)
da	45 (27,4)
Rekreacija, <i>n</i> (%)	
ne	80 (63,0)
da	47 (37,0)

Učestalost komorbiditeta u studijskoj populaciji je prikazana u tabeli 9. Više od jedne trećine (37,0%) ispitanika je u ličnoj anamnezi imalo povrede, dok je 60,2% ispitanika imalo prethodne operacije. Hronične bolesti je prijavilo 55,3% ispitanika, pri čemu su najčešće bile hipertenzija koju je je imalo 48,2% ispitanika, angina pektoris sa 11,7%, dok je 8,8% ispitanika imalo infarkt miokarda. Učestalost moždanog udara kod ispitanika uključenih u istraživanje iznosila je 5,2%, opstruktivne bolesti pluća 1,6%, malignih bolesti 4,2%, dok je učestalost abdominalne aneurizme u studijskoj populaciji iznosila 0,5%.



**Tabela 9.** Komorbiditeti kod osoba sa DM2

<b>Varijabla</b>	
Povrede, <i>n</i> (%)	
Ne	116 (63,0)
Da	68 (37,0)
Prethodne operacije, <i>n</i> (%)	
Ne	74 (39,8)
Da	112 (60,2)
Hronična bolest, <i>n</i> (%)	
Ne	89 (44,7)
Da	110 (55,3)
Hipertenzija, <i>n</i> (%)	
Ne	101 (51,8)
Da	94 (48,2)
Angina pektoris, <i>n</i> (%)	
Ne	173 (88,3)
Da	23 (11,7)
Infarkt miokarda, <i>n</i> (%)	
Ne	177 (91,2)
Da	17 (8,8)
Moždani udar, <i>n</i> (%)	
Ne	183 (94,8)
Da	10 (5,2)
Malignitet, <i>n</i> (%)	
Ne	183 (95,8)
Da	8 (4,2)
HOBP, <i>n</i> (%)	
Ne	189 (98,4)
Da	3 (1,6)
Abdominalna aneurizma, <i>n</i> (%)	
Ne	191 (94,8)
Da	1 (0,5)
Druge bolesti, <i>n</i> (%)	
Ne	180 (94,2)
Da	11 (5,8)

Na tabeli 10 prikazana je dužina trajanja DM2 i njene komplikacije. Medijana trajanja bolesti iznosila je 12 godina (25–75. percentil: 7–16). Komplikacije bolesti je imalo 28 (14,0%) ispitanika.

**Tabela 10.** Dužina trajanja DM2 i njene komplikacije

<b>Varijabla</b>	
Trajanje bolesti, medijana (25–75. percentil) (godine)	12 (7–16)
Komplikacije bolesti, <i>n</i> (%)	
Ne	172 (86,0)
Da	28 (14,0)

Na slici 5 je prikazan režim terapije ispitanika uključenih u istraživanje. Dve trećine ispitanika dobijalo je insulin, a 25% je koristilo oralne antidijabetike.



**Slika 5.** Terapija osoba sa DM2

Laboratorijski parametri ispitanika uključenih u istraživanje su prikazani u tabeli 11. Medijana glikemije naše iznosila je 12 (9,3–14,5) mmol/l, a HbA<sub>1c</sub> 9,1% (8,0-10,6). Medijana koncentracije ukupnog holesterola je iznosila 5,3 (4,4-6,0) mmol/L, a triglicerida 2,06 (1,49–2,91) mmol/L. Prosečna vrednost koncentracije HDL holesterola je bila 1,3±0,3 mmol/L, a za LDL 3,2±0,9 mmol/L.

**Tabela 11.** Laboratorijski parametri osoba sa DM2

<b>Varijabla</b>	
Glikemija našte, medijana (25–75. percentil) (mmol/L)	12 (9,3–14,5)
HbA <sub>1c</sub> , medijana (25–75. percentil) (%)	9,1 (8,0–10,6)
Ukupni holesterol, medijana (25–75. percentil) (mmol/L)	5,3 (4,4–6,0)
Trigliceridi, medijana (25–75. percentil) (mmol/L)	2,06 (1,49–2,91)
HDL holesterol, $\bar{x}\pm sd$ (mmol/L)	1,3 $\pm$ 0,3
LDL holesterol, $\bar{x}\pm sd$ (mmol/L)	3,2 $\pm$ 0,9

Studentov T test

#### 4.2 Učestalost javljanja depresije kod osoba sa DM2

Učestalost depresije kod ispitanika uključenih u studiju, koja je procenjena na osnovu skorova BDI, prikazana je na slici 6. Skoro polovina ispitanika uključenih u istraživanje je imala ukupni skor BDI koji ukazuje na prisustvo depresije različitog stepena, dok kod 56,1% ispitanika u studiji nije postojala depresija.



**Slika 6.** Osobe sa DM2 koje imaju depresiju na osnovu BDI upitnika

U tabeli 12 su prikazane sociodemografske karakteristike studijske populacije u odnosu na prisustvo depresije. Depresija je bila statistički značajno češća kod ispitanika ženskog pola ( $p=0,002$ ), kao i kod ispitanika koji su imali nepotpunu osnovnu ili osnovnu školu ( $p=0,027$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika u odnosu na uzrast i mesto stanovanja između dijabetičara sa i bez simptoma depresije ( $p=0,954$  i  $0,572$ ).

**Tabela 12.** Socio-demografske karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije

Varijabla	Depresija		p
	Ne (n=110)	Da (n=86)	
Pol, n (%)			
muški	64 (58,2)	31 (36,0)	<b>0,002</b>
ženski	46 (41,8)	55 (64,0)	
Starost, $\bar{x} \pm sd$	61,11 $\pm$ 8,16	61,18 $\pm$ 9,20	0,954
Mesto stanovanja, n (%)			
grad	79 (79,0)	61 (82,4)	0,572
selo/prigradsko naselje	21 (21,0)	13 (17,6)	
Školska sprema, n (%)			
nepotpuna osnovna/osnovna škola	8 (7,5)	17 (20,0)	<b>0,027</b>
srednja škola/škola za KV i VKV	70 (65,4)	52 (61,2)	
viša/visoka	29 (27,1)	16 (18,8)	

Studentov T test,  $\chi^2$  test

Antropometrijske karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije prikazane su u tabeli 13. Nije pronađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima BMI između osoba sa DM2 u odnosu na postojanje i nepostojanje depresije ( $p=0,845$  i  $p=0,167$ ).

**Tabela 13.** Antropometrijske karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije

Varijabla	Depresija		p
	Ne (n=110)	Da (n=86)	
BMI, $\pm sd$ (kg/m <sup>2</sup> )	29,28 $\pm$ 5,51	30,40 $\pm$ 4,88	0,167

Studentov T test

U tabeli 14 prikazan je socijalni status osoba sa DM u odnosu na prisustvo depresije. Pronađena je statistički značajna razlika u kvadraturi prostora u kojem ispitanici žive, pri čemu su ispitanici sa depresijom značajno češće živeli u prostoru sa manjom kvadraturom u odnosu na ispitanike bez simptoma depresije ( $p=0,019$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika između osoba sa DM2 koji su sa i bez depresije u odnosu na socijalni status ( $p=0,680$ ) i broj članova domaćinstva ( $p=0,507$ ).

**Tabela 14.** Socijalni status osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije

Varijabla	Depresija		p
	Ne (n=110)	Da (n=86)	
Socijalni status, n (%)			
Dobar	28 (27,7)	19 (24,4)	0,680
Srednji	66 (65,3)	51 (65,4)	
Loš	7 (6,9)	8 (10,3)	
Kvadratura domaćinstva, medijana (25–75. percentil) (m <sup>2</sup> )	70 (54–100)	60 (45–80)	<b>0,019</b>
Broj članova domaćinstva, n (%)			
Jedan	12 (11,4)	11 (14,3)	0,507
Dva	26 (24,8)	27 (35,1)	
Tri	19 (18,1)	11 (14,3)	
Četiri	24 (22,9)	15 (19,5)	
Pet i više	24 (22,9)	13 (16,9)	
$\chi^2$ test			

Navike osoba sa DM u odnosu na prisustvo depresije prikazane su u tabeli 15. Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti sportskih aktivnosti između grupa, pri čemu su ispitanici sa depresijom značajno ređe obavljali sportske aktivnosti u odnosu na ispitanike bez depresije (p=0,023). Nije pronađena statistički značajna razlika u odnosu na pušenje (p=0,255), konzumiranje alkohola (p=0,121), konzumiranja čaja (p=0,055), kao i u odnosu na sprovođenje rekreacije (p=0,181) između ispitanika sa i bez simptoma depresije.

**Tabela 15.** Navike osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije

Varijabla	Depresija		p
	Ne (n=110)	Da (n=86)	
Pušenje, n (%)	39 (39,0)	24 (30,8)	0,255
Konzumiranje alkohola, n (%)	43 (42,6)	23 (31,1)	0,121
Konzumiranje čaja, n (%)	86 (86,0)	59 (74,7)	0,055
Sportska aktivnost, n (%)	32 (35,2)	13 (18,8)	<b>0,023</b>
Rekreacija, n (%)	29 (43,3)	18 (31,6)	0,181
$\chi^2$ test			

U tabeli 16 prikazana je učestalost komorbiditeta osoba sa DMu odnosu na prisustvo depresije. Ispitanici sa depresijom imali su značajno češće hipertenziju ( $p=0,013$ ), a značajno ređe prethodne operacije ( $p=0,046$ ), u odnosu na osobe bez depresije. Između ispitivanih grupa nije bilo značajne razlika u odnosu na druge komorbiditete ( $p>0,05$ ).

**Tabela 16.** Komorbiditeti osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije

Varijabla	Depresija		p
	Ne (n=110)	Da (n=86)	
Povrede, n (%)	43 (43,0)	25 (31,3)	0,106
Prethodne operacije, n (%)	67 (67,0)	43 (52,4)	<b>0,046</b>
Hronična bolest, n (%)	56 (50,9)	52 (61,2)	0,153
Hipertenzija, n (%)	43 (40,2)	49 (58,3)	<b>0,013</b>
Angina pektoris, n (%)	9 (8,3)	14 (16,7)	0,078
Infarkt miokarda, n (%)	10 (9,3)	7 (8,4)	0,827
Moždani udar, n (%)	6 (5,6)	4 (4,9)	1,000
Malignitet, n (%)	4 (3,8)	4 (4,8)	1,000
HOBP, n (%)	2 (1,9)	1 (1,2)	1,000
Abdominalna aneurizma, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1,000
Druge bolesti, n (%)	6 (5,6)	5 (6,3)	0,853
$\chi^2$ test			

Karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije prikazane su u tabeli 17. Nije pronađena statistički značajna razlika u trajanju bolesti ( $p=0,728$ ), komplikacijama bolesti ( $p=0,264$ ) i režimu terapije ( $p=0,245$ ) između dijabetičara sa i bez depresivne simptomatologije.

**Tabela 17.** Dužina trajanja bolesti, način lečenja i komplikacije osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije

Varijabla	Depresija		p
	Ne (n=110)	Da (n=86)	
Trajanje bolesti (godine), medijana (25–75. percentil)	12 (8–16)	12 (7–17)	0,728
Komplikacije bolesti, n (%)	13 (11,8)	15 (17,4)	0,264
Režim terapije, n (%)			
Insulin	31 (28,2)	18 (20,9)	0,245
oralni antidijabetesni lekovi	79 (71,8)	68 (79,1)	

---

 $\chi^2$  test

---

U tabeli 18 prikazani su laboratorijski parametri osoba sa DM u odnosu na prisustvo depresije. Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima laboratorijskih parametara između grupa, pri čemu su vrednosti ukupnog holesterola ( $p=0,035$ ), triglicerida ( $p=0,026$ ) i LDL holesterola ( $p=0,044$ ) bile značajno više kod osoba sa DM koji su imali simptome depresije. Nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima glikemije našte ( $p=0,417$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $p=0,831$ ) i HDL holesterola ( $p=0,447$ ) između ispitivanih grupa.

**Tabela 18.** Laboratorijski parametri osoba sa DM2 u odnosu na prisustvo depresije

Varijabla	Depresija		p
	Ne (n=110)	Da (n=86)	
Glikemija našte, medijana (25–75. percentil) (mmol/L)	12,05 (9,65–14,95)	12,0 (9,0–14,2)	0,417
HbA <sub>1c</sub> , medijana (25–75. percentil) (%)	9,1 (8,0–10,2)	9,1 (8,0–10,8)	0,831
Ukupni holesterol, medijana (25–75. percentil) (mmol/L)	5,0 (4,3–5,9)	5,5 (4,6–6,2)	<b>0,035</b>
Trigliceridi, medijana (25–75. percentil) (mmol/L)	1,90 (1,38–2,69)	2,28 (1,70–3,14)	<b>0,026</b>
HDL holesterol, $\bar{x} \pm sd$ (mmol/L)	1,30± 0,40	1,20± 0,20	0,447
LDL holesterol, $\bar{x} \pm sd$ (mmol/L)	3,00± 0,80	3,30± 1,10	<b>0,044</b>

Studentov T test,  $\chi^2$  test

#### 4.2.1 Rezultati ULRA i MLRA sa depresijom kao zavisnom varijablom

Rezultati URLA prikazani su na tabeli 19. Od sociodemografskih karakteristika, pol ( $p=0,002$ ) i školska sprema ( $p=0,018$ ) su predstavljali značajne prediktore depresije. Takođe, rezultati univarijantne logističke regresione analize su pokazali da su hipertenzija ( $p=0,013$ ), sportska aktivnost ( $p=0,025$ ) i vrednosti LDL holesterola ( $p=0,051$ ) predstavljali značajne prediktore depresije u studijskoj populaciji.

**Tabela 19.** Univarijantna logistička regresiona analiza sa depresijom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	OR	95% CI
Pol	<b>0,002</b>	2,468	1,381–4,412
Školska sprema	<b>0,018</b>	0,546	0,331–0,900
Hipertenzija	<b>0,013</b>	2,084	1,166–3,725
Sportska aktivnost	<b>0,025</b>	0,428	0,204–0,898

Studentov T test

Sve varijable koje su bile statistički značajne u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi uključene su u model multivarijantne logističke regresione analize. Niža školska sprema predstavljala je značajan nezavistan prediktor pojave depresije kod osoba sa DM2(p=0,019)

**Tabela 20.** Multivarijantna logistička regresiona analiza sa depresijom kao zavisnom varijablom

Varijabla	Multivarijantna logistička regresiona analiza		
	p	OR	95% CI
Školska sprema	<b>0,019</b>	0,510	0,290–0,897

Studentov T test

#### 4.3 Kvalitet života osoba sa DM2

Procena kvaliteta života ispitanika uključenih u studiju korišćenjem SF-36 upitnika prikazana je u tabeli 21. Prosečna vrednost domena „Fizički kompozitni skor“ iznosila je 59,00±18,00 dok je prosečna vrednost domena „Mentalni kompozitni skor“ kod ispitanika uključenih u istraživanje iznosila 59,00±15,00. Prosečna vrednost ukupnog skora SF-36 upitnika u studijskoj populaciji iznosila je 60,00±17,00.



**Tabela 21.** Procena kvaliteta života osoba sa DM2 korišćenjem SF-36 upitnika

<b>Domeni</b>	<b><math>\bar{x}\pm sd</math></b>
Fizičko funkcionisanje	64,00±25,00
Fizička uloga	57,00±38,00
Telesni bol	65,00±27,00
Opšte zdravlje	51,00±16,00
Vitalnost	56,00±13,00
Socijalno funkcionisanje	69,00±23,00
Emocionalna uloga	67,00±41,00
Mentalno zdravlje	50,00±7,00
Fizički kompozitni skor	59,00±18,00
Mentalni kompozitni skor	59,00±15,00
Ukupni SF-36 skor	60,00±17,00

$\chi^2$  test

U tabeli 22 prikazane su sociodemografske karakteristike osoba sa DM u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života. Ispitanici muškog pola imali su značajno viši fizički kompozitni skor u odnosu na ispitanike ženskog pola ( $p<0,001$ ). Pronađena je značajna negativna povezanost između starosti i kvaliteta života, pri čemu su stariji ispitanici imali značajno niži kvalitet života u odnosu na mlađe ispitanike ( $p=0,037$ ). Nije pronadna statistički značajna razlika u kvalitetu života između mesta stanovanja ispitanika ( $p=0,099$ ). Pronađena je značajna pozitivna povezanost između kvaliteta života ispitanika i školske spreme, pri čemu su ispitanici sa nižom školskom spremom imali niži kvalitet života ( $p=0,027$ ).

**Tabela 22.** Sociodemografske karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života

<b>Varijabla</b>	<b>Kvalitet života Fizički kompozitni skor (<math>\bar{x}\pm sd</math>)</b>	<b>p</b>
Pol		
Muški	64,12±17,35	<b>&lt;0,001***</b>
Ženski	53,50±17,40	
Starost	-0.149*	<b>0,037</b>
Mesto stanovanja		
Grad	57,73±17,88	0,099***
Selo/prigradsko naselje	63,31±18,41	
Školska sprema	0,158**	<b>0,027</b>

\*Pearson-ov koeficijent korelacije; \*\*Spearman-ov koeficijent korelacije; p\*\*\* za  $\chi^2$  test

U tabeli 23 prikazane su sociodemografske karakteristike osoba sa DM u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života. Ispitanici muškog pola imali su značajno viši mentalni kompozitni skor u odnosu na ispitanike ženskog pola ( $p < 0,001$ ). Nije pronađena značajna povezanost između starosti i kvaliteta života ( $p = 0,729$ ). Pronađena je statistički značajna razlika u kvalitetu života između mesta stanovanja ispitanika, pri čemu su ispitanici koji su živeli u selu/prigradskom naselju imali značajno viši mentalni kompozitni skor u odnosu na ispitanike koji su živeli u gradu ( $p = 0,034$ ). Pronađena je značajna pozitivna povezanost između kvaliteta života ispitanika i školske spreme, pri čemu su ispitanici sa nižom školskom spremom imali niži kvalitet života ( $p = 0,039$ ).

**Tabela 23.** Sociodemografske karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života Mentalni kompozitni skor ( $\bar{x} \pm sd$ )	p
Pol		
Muški	62,42±14,0	<b>&lt;0,001***</b>
Ženski	55,29±14,24	
Starost	-0,019*	0,729
Mesto stanovanja		
Grad	57,83±14,81	<b>0,034***</b>
Selo/prigradsko naselje	63,08±12,52	
Školska sprema	0,148**	<b>0,039</b>

\*Pearson-ov koeficijent korelacije; \*\*Spearman-ov koeficijent korelacije; \*\*\*p

Antropometrijske karakteristike osoba sa DM u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života prikazane su u tabeli 24. Nije pronađena značajna povezanost BMI i fizičkog kompozitnog skora ispitanika ( $p = 0,070$ ).

**Tabela 24.** Antropometrijske karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života Fizički kompozitni skor	p
BMI	-0,138*	0,070

\*Pearson-ov koeficijent korelacije

Antropometrijske karakteristike studijske populacije u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života prikazane su u tabeli 25. Nije pronađena značajna povezanost BMI i mentalnog kompozitnog skora ispitanika ( $p=0,119$ ).

**Tabela 25.** Antropometrijske karakteristike osoba sa DM2 u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života Mentalni kompozitni skor	p
BMI	-0,119*	0,119

U tabeli 26 prikazan je socijalni status i karakteristike domaćinstava studijske populacije u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života. Nije pronađena statistički značajna povezanost između fizičkog kompozitnog skora i socijalnog statusa ispitanika ( $p=0,289$ ), kvadrature prostora u kojem ispitanici žive ( $p=0,092$ ) i broja članova domaćinstva ( $p=0,087$ ).

**Tabela 26.** Socijalni status i karakteristike domaćinstava osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života Fizički kompozitni skor	p
Socijalni status	-0,079*	0,289
Kvadratura domaćinstva, medijana	0,125	0,092
Broj članova domaćinstva	0,126	0,087

\*Spearman-ov koeficijent korelacije

U tabeli 27 prikazan je socijalni status i karakteristike domaćinstava studijske populacije u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života. Nije pronađena statistički značajna povezanost između mentalnog kompozitnog skora i socijalnog statusa ispitanika ( $p=0,073$ ) i broja članova domaćinstva ( $p=0,252$ ). Pronađena je statistički značajna povezanost u kvadraturi domaćinstva u kojem ispitanici žive i mentalnog kompozitnog skora, pri čemu je mentalni kompozitni skor bio niži kod ispitanika koji su živeli u manjoj kvadraturi domaćinstva ( $p=0,039$ ).

**Tabela 27.** Socijalni status i karakteristike domaćinstava osoba sa DM2 u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života Mentalni kompozitni skor	p*
Socijalni status	-0,133	0,073
Kvadratura domaćinstva, medijana	0,153	<b>0,039</b>

Broj članova domaćinstva	0,084	0,252
--------------------------	-------	-------

\*Spearman-ov koeficijent korelacije

Navike osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života prikazane su u tabeli 28. Pronađena je statistički značajna razlika u fizičkom kompozitnom skoru između ispitanika koji su se bavili i onih kojih se nisu bavili sportskim i rekreativnim aktivnostima, pri čemu je fizički kompozitni skor bio statistički značajno viši kod ispitanika koji su se bavili sportskim ( $p=0,041$ ) i rekreativnim aktivnostima ( $p=0,034$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika u fizičkom kompozitnom skoru između pušača i nepušača ( $p=0,187$ ), ispitanika koji su konzumirali i ispitanika koji nisu konzumirali alkohol ( $p=0,440$ ) i ispitanika koji su konzumirali i ispitanika koji nisu konzumirali čaj ( $p=0,806$ ).

**Tabela 28.** Navike osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života	
	Fizički kompozitni skor ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Pušenje		
ne	57,49±18,43	0,187
da	61,30±18,63	
Konzumiranje alkohola		
ne	58,33±17,97	0,440
da	60,53±19,0	
Konzumiranje čaja		
ne	58,03±16,57	0,806
da	58,88±18,81	
Sportska aktivnost		
ne	59,96±17,35	<b>0,041</b>
da	63,44±19,72	
Rekreacija		
ne	55,30±16,85	<b>0,034</b>
da	62,09±17,70	

Studentov T test

Navike osoba sa DM u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života prikazane su u tabeli 29. Pronađena je statistički značajna razlika u mentalnom kompozitnom skoru između ispitanika koji su se bavili i onih kojih se nisu bavili sportskim aktivnostima, pri čemu je mentalni kompozitni skor bio statistički značajno viši kod ispitanika koji su se bavili sportskim aktivnostima ( $p=0,047$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika u mentalnom kompozitnom skoru između pušača i nepušača ( $p=0,540$ ), ispitanika koji su konzumirali i ispitanika koji nisu konzumirali alkohol ( $p=0,458$ ), ispitanika koji su konzumirali i ispitanika koji nisu konzumirali čaj ( $p=0,586$ ) i ispitanika koji su se bavili i onih kojih se nisu bavili rekreativnim aktivnostima ( $p=0,234$ ).

**Tabela 29.** Navike osoba sa DM2 u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života

<b>Varijabla</b>	<b>Kvalitet života Mentalni kompozitni skor (<math>\bar{x}\pm sd</math>)</b>	<b>p</b>
Pušenje		
ne	58,22±14,90	0,540
da	59,63±14,43	
Konzumiranje alkohola		
ne	58,46±14,28	0,458
da	60,14±14,99	
Konzumiranje čaja		
ne	57,63±15,26	0,586
da	59,13±14,47	
Sportska aktivnost		
ne	57,69±14,59	<b>0,047</b>
da	62,76±14,19	
Rekreacija		
ne	57,14±14,46	0,234
da	60,34±14,75	

Studentov T test

U tabeli 30.prikazan je fizički kompozitni skor kvaliteta života u odnosu na prisustvo komorbiditeta u studijskoj populaciji. Nije pronađena statistički značajna razlika u fizičkom kompozitnom skoru i prisustvu ostalih komorbiditeta ( $p>0,05$ ).

**Tabela 30.** Učestalost komorbiditeta osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života

<b>Varijabla</b>	<b>Kvalitet života Fizički kompozitni skor (<math>\bar{x}\pm sd</math>)</b>	<b>p</b>
Povrede		
ne	59,26±17,65	0,447
da	57,13±19,32	
Prethodne operacije		
ne	58,70±17,78	0,954
da	58,54±18,61	
Hronična bolest		
ne	60,80±17,59	0,126
da	56,84±18,48	

Hipertenzija		
ne	60,80±17,23	0,078
da	56,22±18,91	
Angina pektoris		
ne	59,24±17,78	0,137
da	53,26±20,23	
Infarkt miokarda		
ne	59,09±18,17	0,431
da	55,47±16,75	
Moždani udar		
ne	59,35±17,39	0,178
da	51,50±25,93	
Malignitet		
ne	59,16±18,34	0,108
da	48,50±15,85	
HOBP		
ne	59,18±17,89	0,380
da	50,0±22,11	
Druge bolesti		
ne	59,12±17,91	0,646
da	56,55±19,25	
Studentov T test		

U tabeli 31 prikazan je mentalni kompozitni skor kvaliteta života osoba sa DM u odnosu na prisustvo komorbiditeta. Pronađena je statistički značajna razlika u mentalnom kompozitnom skoru između pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pri čemu su pacijenti sa hipertenzijom imali statistički značajno niži mentalni kompozitni skor u odnosu na pacijente bez hipertenzije ( $p=0,023$ ). Pronađena je statistički značajna razlika u mentalnom kompozitnom skoru između pacijenata sa malignitetom i bez maligniteta, pri čemu su pacijenti sa malignitetom imali statistički značajno niži mentalni kompozitni skor u odnosu na pacijente bez maligniteta ( $p=0,028$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika u mentalnom kompozitnom skoru i prisustvu ostalih komorbiditeta ( $p>0,05$ ).

**Tabela 31.** Učestalost komorbiditeta osoba sa DM2 u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života

<b>Varijabla</b>	<b>Kvalitet života Mentalni kompozitni skor (<math>\bar{x} \pm sd</math>)</b>	<b>p</b>
Povrede		
ne	58,32±15,09	0,779
da	58,96±14,46	
Prethodne operacije		
ne	57,50±14,12	0,532
da	58,88±15,14	
Hronična bolest		
ne	60,73±14,34	0,070
da	56,97±14,60	
Hipertenzija		
ne	60,70±13,55	<b>0,023</b>
da	55,94±15,33	
Angina pektoris		
ne	59,09±14,25	0,078
da	53,39±16,14	
Infarkt miokarda		
ne	58,73±14,75	0,553
da	56,53±12,47	
Moždani udar		
ne	58,78±14,31	0,752
da	57,30±16,70	
Malignitet		
ne	58,96±14,56	<b>0,028</b>
da	47,25±15,77	
HOBP		
ne	59,03±14,26	0,161
da	47,33±14,57	
Druge bolesti		
ne	59,03±14,08	0,411
da	55,36±18,55	

Studentov T test

Karakteristike dijabetes melitusa tipa 2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života prikazane su u tabeli 32. Nije pronađena statistički značajna povezanost fizičkog kompozitnog skora i trajanja bolesti u studijskoj populaciji ( $p=0,074$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika u fizičkom kompozitnom skoru između ispitanika sa i bez komplikacija DM2 ( $p=0,141$ ). Pronađena je statistički značajna razlika u fizičkom kompozitnom skoru između ispitanika koji su bili na insulinu i ispitanika koji su koristili oralne antidijabetesne lekove, pri čemu su ispitanici na oralnim antidijabetesnim lekovima imali značajno viši fizički kompozitni skor ( $p=0,006$ ).

**Tabela 32.** Dužina trajanja bolesti, način lečenja i komplikacije osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života	
	Fizički kompozitni skor ( $\bar{x}\pm sd$ )	p
Trajanje bolesti (godine)	-0,129*	0,074
Komplikacije bolesti		
ne	59,30±17,97	0,141
da	53,86±18,73	
Režim terapije		
insulin	56,53±18,17	<b>0,006</b>
oralni antidijabetesni lekovi	64,56±16,77	

\**Spearman*-ov koeficijent korelacije, studentov T test

Karakteristike dijagnoze dijabetes melitusa tipa 2 u studijskoj populaciji u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života prikazane su u tabeli 33. Pronađena je statistički značajna razlika u mentalnom kompozitnom skoru između ispitanika koji su bili na insulinu i ispitanika koji su koristili oralne antidijabetesne lekove, pri čemu su ispitanici na oralnim antidijabetesnim lekovima imali značajno viši fizički kompozitni skor ( $p=0,003$ ). Nije pronađena statistički značajna povezanost mentalnog kompozitnog skora i trajanja bolesti u studijskoj populaciji ( $p=0,172$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika u mentalnom kompozitnom skoru između ispitanika sa i bez komplikacija DM2 ( $p=0,107$ ).



**Tabela 33.** Dužina trajanja bolesti, način lečenja i komplikacije osoba sa DM2 u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života

<b>Varijabla</b>	<b>Kvalitet života Mentalni kompozitni skor (<math>\bar{x} \pm sd</math>)</b>	<b>p</b>
Trajanje bolesti (godine)	-0,098*	0,172
Komplikacije bolesti		
ne	59,34±13,94	0,107
da	54,57±17,49	
Režim terapije		
insulin	57,11±15,07	<b>0,003</b>
oralni antidijabetesni lekovi	63,36±11,73	

\**Spearman*-ov koeficijent korelacije, Studentov T test

U tabeli 34 prikazani su laboratorijski parametri osoba sa DM u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života. Pronađena je statistički značajna povezanost fizičkog kompozitnog skora i ukupnog holesterola, pri čemu su ispitanici sa višim vrednostima ukupnog holesterola imali niži fizički kompozitni skor ( $p=0,041$ ). Nije pronađena statistički značajna povezanost fizičkog kompozitnog skora i vrednosti glikemije našte ( $p=0,541$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $p=0,956$ ), triglicerida ( $p=0,114$ ), HDL holesterola ( $p=0,728$ ) i LDL holesterola ( $p=0,069$ ).

**Tabela 34.** Laboratorijski parametri osoba sa DM2 u odnosu na fizički kompozitni skor kvaliteta života

<b>Varijabla</b>	<b>Kvalitet života Fizički kompozitni skor</b>	<b>p</b>
Glikemija našte	6-0,044**	0,541
HbA <sub>1c</sub>	-0,004**	0,956
Ukupni holesterol	-0,144**	<b>0,041</b>
Trigliceridi	-0,112**	0,114
HDL holesterol	-0,025*	0,728
LDL holesterol	-0,132*	0,069

\**Pearson*-ov koeficijent korelacije; \*\**Spearman*-ov koeficijent korelacije  
Studentov T test

U tabeli 35 prikazani su laboratorijski parametri studijske populacije u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života. Pronađena je statistički značajna povezanost mentalnog kompozitnog skora i vrednosti triglicerida, pri čemu su ispitanici sa višim vrednostima triglicerida imali niži mentalni kompozitni skor ( $p=0,027$ ). Nije pronađena statistički značajna povezanost mentalnog kompozitnog skora i vrednosti glikemije naše ( $p=0,751$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $p=0,904$ ), ukupnog holesterola ( $p=0,215$ ), HDL holesterola ( $p=0,537$ ) i LDL holesterola ( $p=0,122$ ).

**Tabela 35.** Laboratorijski parametri osoba sa DM2 u odnosu na mentalni kompozitni skor kvaliteta života

Varijabla	Kvalitet života Mentalni kompozitni skor	p
Glikemija naše	-0,023**	0,751
HbA <sub>1c</sub>	-0,009**	0,904
Ukupni holesterol	-0,088**	0,215
Trigliceridi	-0,156**	<b>0,027</b>
HDL holesterol	-0,045*	0,537
LDL holesterol	-0,113*	0,122

\*Pearson-ov koeficijent korelacije; \*\*Spearman-ov koeficijent korelacije

#### 4.3.1 Rezultati ULRA i MLRA sa fizičkom komponentom kvaliteta života kao zavisnom varijablom

Rezultati ULRA sa fizičkom komponentom kvaliteta života kao ishodnom varijablom prikazani su u tabeli 36. Od sociodemografskih karakteristika, pol ( $p<0,001$ ), starost ( $p=0,037$ ) i školska sprema ( $p=0,027$ ) predstavljali su značajne prediktore fizičke komponente kvaliteta života. Takođe, rezultati univarijantne linearne regresione analize pokazali su da su sportska aktivnost ( $p=0,041$ ), rekreativne aktivnosti ( $p=0,034$ ) i režim terapije ( $p=0,006$ ) predstavljali značajne prediktore fizičke komponente kvaliteta života u studijskoj populaciji.

**Tabela 36.** Univarijantna linearna regresiona analiza sa fizičkom komponentom kvaliteta života kao ishodnom varijablom

Varijabla	Univarijantna linearna regresiona analiza		
	B	SE	p
Pol	-0,293	2,460	<b>&lt;0,001</b>
Starost	-0,149	0,150	<b>0,037</b>
Školska sprema	-0,158	2,149	<b>0,027</b>
Sportska aktivnost	-0,159	3,154	<b>0,041</b>
Rekreacija	-0,189	3,161	<b>0,034</b>
Režim terapije	-0,192	2,912	<b>0,006</b>

U multivarijantnoj linearnoj regresionoj analizi, kao značajninezavisni prediktor fizičke komponente kvaliteta života identifikovane su rekreativne aktivnosti ( $p=0,050$ ) (tabela 37). To znači da niži kvalitet fizičke komponente kvaliteta života značajno češće su imali dijabetičari koji nisu sprovodili rekreativnu aktivnost.

**Tabela 37.** Multivarijantna linearna regresiona analiza sa fizičkom komponentom kvaliteta života kao ishodnom varijablom

Varijabla	Multivarijantna linearna regresiona analiza		
	B	SE	p
Rekreacija	0,181	3,306	<b>0,050</b>

#### 4.3.2 Rezultati ULRA i MLRA sa mentalnom komponentom kvaliteta života kao zavisnom varijablom

Rezultati ULRA sa mentalnom komponentom kvaliteta života kao ishodnom varijablom prikazani su u tabeli 38. Od sociodemografskih karakteristika, pol ( $p<0,001$ ) je predstavljao značajni prediktor mentalne komponente kvaliteta života. Takođe, rezultati univarijantne linearne regresione analize pokazali su da su hipertenzija ( $p=0,022$ ), malignitet ( $p=0,028$ ), sportska aktivnost ( $p=0,047$ ) i režim terapije ( $p=0,008$ ) predstavljali značajne prediktore mentalne komponente kvaliteta života u studijskoj populaciji.

**Tabela 38.** Univarijantna linearna regresiona analiza sa mentalnom komponentom kvaliteta života kao ishodnom varijablom

Varijabla	Univarijantna linearna regresiona analiza		
	B	SE	p
Pol	-0,246	2,000	<b>&lt;0,001</b>
Hipertenzija	-0,164	2,069	<b>0,022</b>
Malignitet	- 0,159	5,277	<b>0,028</b>
Sportska aktivnost	-0,155	2,534	<b>0,047</b>
Režim terapije	- 0,187	2,338	<b>0,008</b>

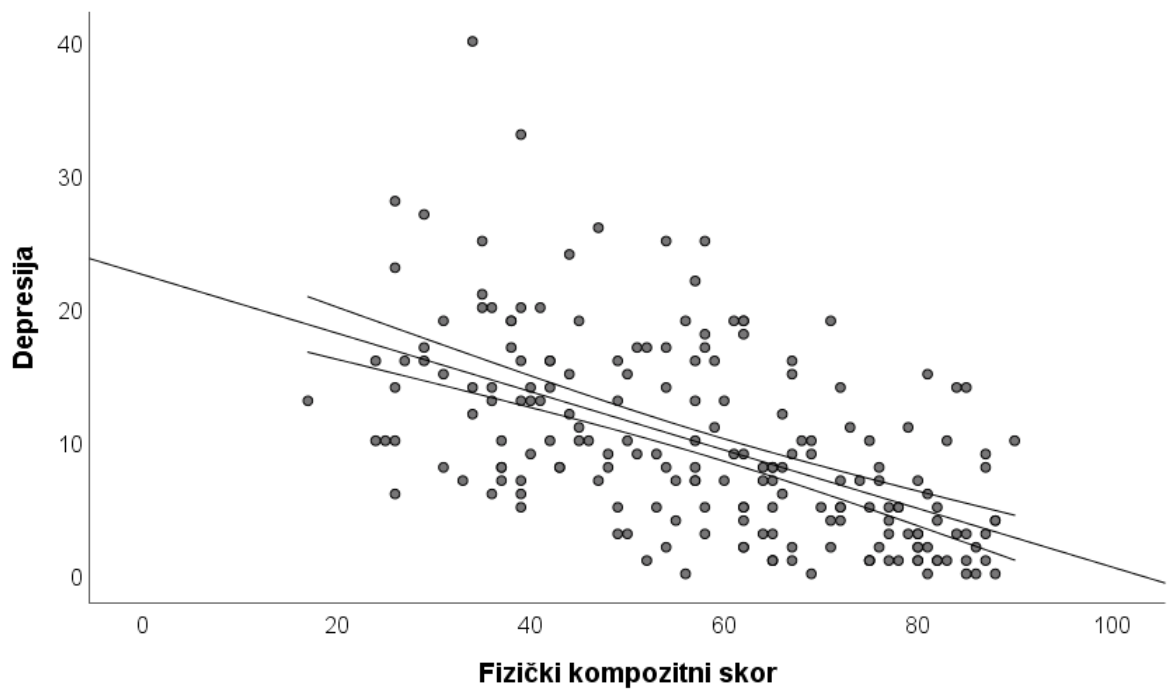
Prema rezultatima MLRA, značajni nezavisni prediktori mentalne komponente kvaliteta života bili su pol ( $p=0,036$ ), hipertenzija ( $p=0,045$ ) i režim terapije ( $p=0,033$ ) (tabela 39). To znači da niži kvalitet mentalne komponente kvaliteta života značajno češće su imali dijabetičari ženskog pola, sa hipertenzijom i koji se leče insulinom.

**Tabela 39.** Multivarijantna linearna regresiona analiza sa mentalnom komponentom kvaliteta života kao ishodnom varijablom

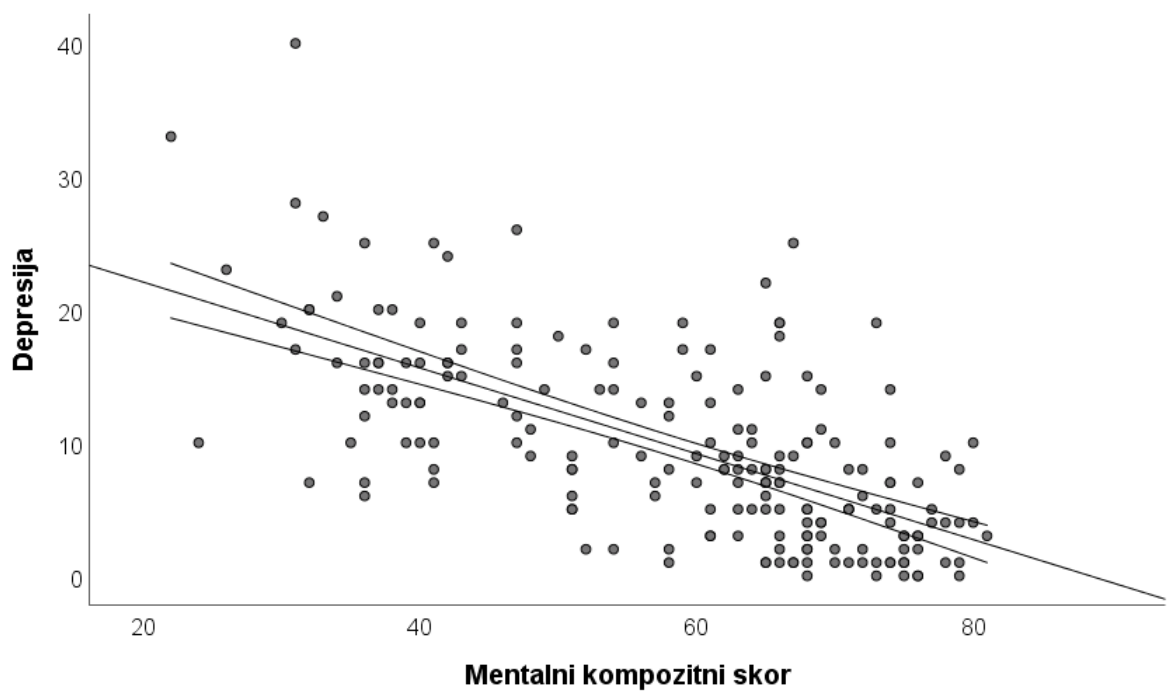
Varijabla	Multivarijantna linearna regresiona analiza		
	B	SE	p
Pol	-0,161	2,217	<b>0,036</b>
Hipertenzija	-0,148	2,467	<b>0,045</b>
Režim terapije	-0,161	2,467	<b>0,033</b>

#### 4.4 Povezanost depresije i kvaliteta života

Na slikama 7 i 8 prikazana je povezanost kvaliteta života i prisustva depresije u studijskoj populaciji. Pronađena je značajna negativna povezanost između fizičke komponente kvaliteta života i depresije, pri čemu su ispitanici sa nižim fizičkim kompozitnim skorom imali značajno viši stepen depresije ( $r=-0,558$ ;  $p<0,001$ ). Takođe, pronadna je značajna negativna povezanost između mentalne komponente kvaliteta života i depresije, pri čemu su ispitanici sa nižim mentalnim kompozitnim skorom imali značajno viši stepen depresije ( $r=-0,657$ ;  $p<0,001$ ).



**Slika 7.** Povezanost fizičke komponente kvaliteta života i prisustva depresije



**Slika 8.** Povezanost mentalne komponente kvaliteta života i prisustva depresije

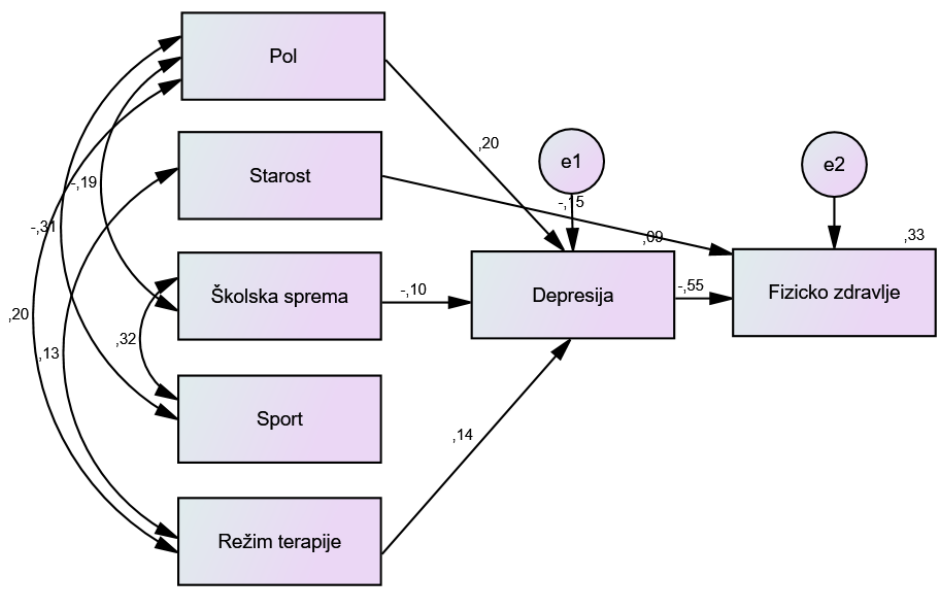
## 4.5 Povezanost kvaliteta života ispitanika sa prisustvom simptoma depresije

### 4.5.1 Povezanost kvaliteta života – komponente fizičkog zdravlja ispitanika sa prisustvom simptoma depresije

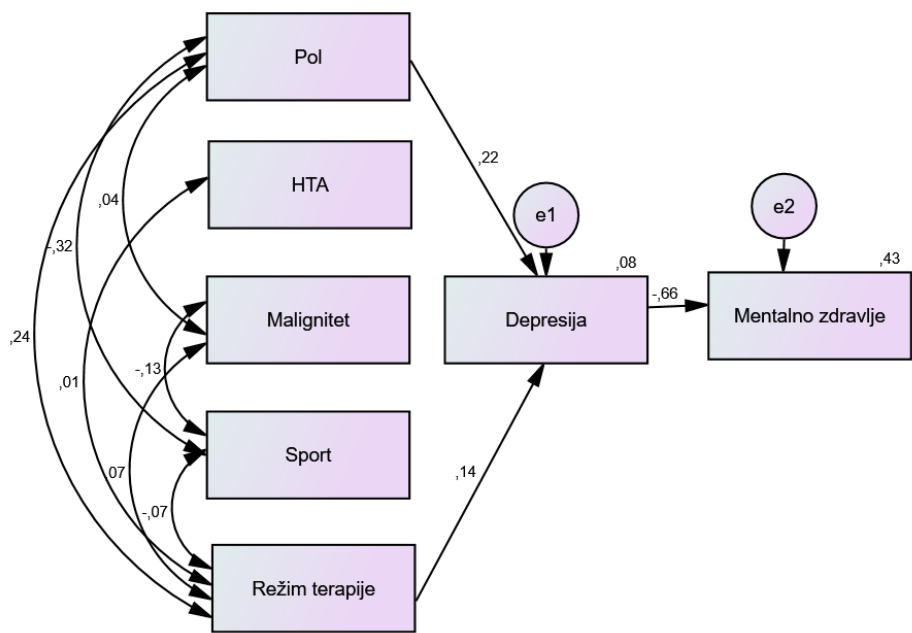
Modelovanje strukturalnim jednačinama korišćeno je za ispitivanje pretpostavljenih odnosa između prediktorskih varijabli. Izračunati su standardizovani koeficijenti (B) kako bi bilo moguće poređenje efekata ispitivanih prediktora. Najbolje slaganje modela postignuto je za vrednost hi kvadrat testa  $\chi^2 = 12,658$ ,  $df = 11$ ,  $CMIN/DF = 1,151$ ,  $p = 0,316$ ,  $TLI = 0,973$ ,  $IFI = 0,987$ ,  $CFI = 0,986$  i  $RMSEA = 0,031$ . Konstruisani model objasnio je 33% varijabiliteta varijable fizičko zdravlje, i 9% varijabiliteta varijable depresija. Prema dobijenom modelu, pol, školska sprema i režim terapije bili su značajni direktni prediktori depresije. Ženski pol, niža školska sprema i ispitanici koji su kao terapiju koristili insulin imali su viši stepen depresije. Pol, školska sprema i režim terapije imali su značajan indirektni efekat na fizičko zdravlje preko depresije kao medijatora. Depresija i starost ispitanika predstavljali su direktne prediktore fizičkog zdravlja u dobijenom modelu (slika 9).

### 4.5.2 Povezanost kvaliteta života – komponente mentalnog zdravlja ispitanika sa prisustvom simptoma depresije

Modelovanje strukturalnim jednačinama korišćeno je za ispitivanje pretpostavljenih odnosa između prediktorskih varijabli. Izračunati su standardizovani koeficijenti (B) kako bi bilo moguće poređenje efekata ispitivanih prediktora. Najbolje slaganje modela postignuto je za vrednost hi kvadrat testa  $\chi^2 = 13,059$ ,  $df = 11$ ,  $CMIN/DF = 1,187$ ,  $p = 0,289$ ,  $TLI = 0,969$ ,  $IFI = 0,985$ ,  $CFI = 0,984$  i  $RMSEA = 0,034$ . Konstruisani model objasnio je 43% varijabiliteta varijable mentalno zdravlje, i 8% varijabiliteta varijable depresija. Prema dobijenom modelu, pol i režim terapije bili su značajni direktni prediktori depresije. Ženski pol i ispitanici koji su kao terapiju koristili insulin imali su viši stepen depresije. Pol i režim terapije imali su značajan indirektni efekat na mentalno zdravlje preko depresije kao medijatora. Depresija je predstavljala direktan prediktor mentalnog zdravlja u dobijenom modelu (slika 10).



**Slika 9.** Povezanost kvaliteta života – komponente fizičkog zdravlja ispitanika sa prisustvom simptoma depresije



**Slika 10.** Povezanost kvaliteta života – komponente mentalnog zdravlja ispitanika sa prisustvom simptoma depresije

## 5. DISKUSIJA

U našoj studijskoj populaciji obolelih od DM2, depresija je bila prisutna kod 43,9% ispitanika što je više od globalnog proseka za obolele od DM2 i daleko više od prevalencije u opštoj populaciji. Jedno od mogućih objašnjenje ovakvih rezultata leži u činjenici da je prisustvo depresije u našoj studiji mereno pomoću upitnika za samoprocenu depresivnih simptoma, a ne kliničkim pregledom. Istraživanja pokazuju da je u slučajevima kada se depresija procenjuje na taj način, odnosno na osnovu samoprocene, prevalencija depresije u populaciji obolelih od DM2 viša. Meta-analizom Khaledi i sar. utvrdili su da kliničku dijagnozu depresije ima 22% obolelih od DM2, dok je depresija na osnovu samoprocene depresivnih simptoma prisutna kod 30% obolelih(111). Ovaj podatak može ukazivati i na to da jedan deo obolelih od DM2 ima blaže, subkliničke oblike depresije.

DM2 i depresija spadaju u najčešće hronične nezarazne bolesti od kojih u svetu boluje stotinu miliona ljudi. Obe bolesti ostvaruju nepovoljan efekat na fizičko i mentalno zdravlje obolelih, a kada se kod neke osobe javi udruženo dolazi do dodatnog pogoršanja zdravstvenog stanja te osobe. DM2 i depresiju karakterišu složeni međuodnosi tih bolesti čije razumevanje ima veliki klinički značaj. Istraživanja koja se bave ispitivanjem učestalosti depresije uz analizu faktora koji doprinose pojavi depresije ili, sa druge strane, deluju protektivno, kao i uticajem depresije na klinički tok DM2 i QoL obolelih su od izuzetne važnosti za savremenu medicinsku praksu.

Na osnovu rezultata brojnih epidemioloških studija može se videti da se depresija javlja znatno češće kod osoba koje boluju od DM2 u poređenju sa onima bez dijabetesa. Rezultati meta-analize Ali i sar. ukazuju da oboleli od DM2 imaju značajno veće šanse da boluju od depresije u odnosu na zdrave osobe (17,6% prema 9,8%,  $p < 0,0001$ )(174). Nedavna meta-analiza Khaledi i sar. pokazala je da u populaciji obolelih od DM2 prevalencija depresije prosečno na svetskom nivou iznosi 28%, što je značajno više u odnosu na opštu populaciju (111). Osim toga, uočen je trend porasta prevalencija sa 20% koliko je iznosila 2007. godine, do 32% u 2018. godina koja je bila poslednja godinaprćena u pomenutoj meta-analizi(111). Dodatno, pokazano je da nema značajanog uticaja geografske regije na pojavu depresije kod osoba sa dijabetesom(111). Slično, Lopes i sar. su pokazali slične prevalencije depresije kod obolelih od DM2 u zemljama Evrope (18%, 95% CI:8-33), Amerike (21%, 95% CI:13-31) i Azije (24%, 95% CI:16-34)(175).

Rezultati naše studije su pokazali da među obolelima od DM2 žene su češće sa depresivnom simptomatologijom (55% obolelih ženskog pola naspram 31% muškaraca). Ti rezultati odgovaraju podacima iz literature(110,111). Prema rezultatima multicentrične studije Melin i sar. spovedene na populaciji Švedana sa DM2 prevalencija depresije kod žena mlađih od 60 godina sa DM2 je bila oko 2,6 puta veća nego u opštoj populaciji žena u Švedskoj, dok je kod muškaraca sa DM2 prevalencija slična kao i kod zdravih(125).

Naši rezultati ukazuju da je depresija bila češća među obolelima od DM2 sa nižim stepenom edukacije. Prema multivarijantnoj regresionoj analizi jedino je školska sprema predstavlja značajna nezavisan prediktor pojave depresije u populaciji DM2. Ti rezultati u skladu su sa nalazima drugih studija(176). U istraživanju Quebecile i sar. na populaciji obolelih od DM2 prevalencija depresije je bila viša među osobama ženskog pola i sa nižim obrazovanjem(177). Prema Bjelland i sar. viši nivo edukacije deluje protektivno na



nastanak depresivnosti i anksioznosti tokom života(178). Razlozi povezanosti višeg stepena obrazovanja sa boljim mentalnim zdravljem su složeni i moguća objašnjenja leže u činjenici da veći stepen obrazovanja pruža osobama veće mogućnosti za sticanje informacija o zdravim stilovima života, utiče na lakše uspostavljanje i mobilizaciju mreža društvene podrške, ali podstiče i razvoj kognitivnih veština koje mogu povećati osećanje samokontrole i drugih sposobnosti koje imaju prednosti po zdravlje(179).

U našoj studiji uočeno je da značajna razlika u učestalosti sprovođenja sportskih aktivnosti između grupa pacijenata sa i bez depresije, dok se pušenje, konzumiranje alkohola i čaja, nisu razlikovali među grupama. Pozitivna povezanost fizičke aktivnosti i depresije kod obolelih od DM2 pokazana je i u nekim ranijim studijama(125). Takvi rezultati nisu neočekivani s obzirom na brojne pozitivne efekte koje fizička aktivnost ima po mentalno zdravlje, čak i u obimu koji je manji od javnozdravstvenih preporuka(180). Takođe, u našoj studiji značajan nezavisan prediktor depresije, je fizička aktivnost. Uvođenje redovne fizičke aktivnosti kao navike moglo bi značajno da smanji rizik od nastanka depresije, što pokazuje i nedavna meta-analiza(180). Mehanizmi kojima fizička aktivnost deluje povoljno su mnogostruki i obuhvataju seriju akutnih neuroendokrinih i antiinflamatornih događaja, kao i dugotrajne adaptivne promene u neuronalnoj arhitekturi mozga(181,182). Osim toga, psihosocijalni efekti nisu zanemarljivi i uključuju poboljšanje samopercepcije, intenziviranje socijalnih interakcija i razvoj adekvatnijih strategija za prevazilaženje poteškoća(182). Sportske aktivnosti su povezane i sa većim izlaganjem zelenim površinama, manjim izlaganjem buci i zagađenju, što takođe može doprineti pozitivnom efektu po mentalno zdravlje(183,184).

Među ispitivanim komorbiditetima prisutnim kod obolelih od DM2, depresija je bila češća ukoliko je osoba imala raniju operaciju i u slučaju hipertenzije. Podaci iz literature ukazuju na to da je hipertenzija povezana sa većom učestalošću depresije nezavisno od DM2, te takvi rezultati nisu neočekivani(185). Prema meta-analizi Li i sar. prevalencija depresije među pacijentima sa hipertenzijom iznosi 26,8% (95% CI: 21,7-32,2), što znači da je depresija prisutna kod svake treće osobe sa hipertenzijom(186).

Suprotno nalazima nekih drugih studija, u našem istraživanju nisu uočene razlike u karakteristikama same bolesti DM2, kao ni u laboratorijskim parametrima regulacije glikemije između obolelih sa i bez depresije. Prosečno trajanje bolesti u obe grupe obolelih od DM2 u našoj studiji nije se značajno razlikovalo. Međutim, neke studije su pokazale da je kraće trajanje DM2 povezano sa češćom pojavom depresije, što naši rezultati nisu potvrdili(187). Načelno, pojedini autori smatraju da trajanje DM2 i depresije pokazuje krivu u obliku slova J, što označava da su depresivni simptomi pristupni odmah nakon postavljanja dijagnoze da bi zatim postepeno bili manje izraženi, a potom sa dužim trajanjem bolesti ponovo postali vidljivi(188). U studiji Almeida i sar. pokazano je da je trajanje DM2 kraće od 10 godina i duže od 30 godina povezano sa češćom pojavom DM2, dok to nije slučaj kada bolest traje između 10 i 30 godina (189). To jeste u saglasnosti sa rezultatima naše studije gde je prosečno trajanje bolesti iznosilo 12 godina.

U nastanku depresije u DM2 određenu ulogu mogu imati i komplikacije DM2. Longitudinalna studija Deschênes i sar. pokazala je da broj komplikacija DM2 pozitivno korelira sa rizikom za pojavu depresivnih simptoma, pri čemu su cerebrovaskularne komplikacije ostvarile najveći uticaj; koronarna bolest, periferna vaskularna bolest i neuropatija su takođe bile povezane sa većim rizikom od depresije, dok retinopatija i dijabetesno stopalo nisu uticali(190). Jedno od ograničenja naše studije kojim se mogu

objasniti rezultati o povezanosti komplikacija bolesti i DM2 jeste relativno mali procenat ispitanika sa komplikacijama, kao i činjenica da komplikacije nisu analizirane odvojeno.

Iako ima studija u kojima je prisustvo depresije u DM2 povezano sa lošijom kontrolom glikemija(191–193), postoje studije koje to nisu pokazale(187,194), što odgovara našim rezultatima. U studijama u kojima suprotno našim rezultatima, postoji povezanost sa lošijom glikoregulacijom i učestalošću depresije, nađena je veza i sa manjim pridržavanjem pacijenata terapiji, čime se u najvećoj meri može i objasniti ta povezanost(192).

Mada nisu pronađene razlike u laboratorijske parametre koji direktno ukazuju na regulaciju glikemije, naši rezultati su ukazali da je depresija češće prisutna kod obolelih od DM2 sa promenama u lipidnom profilu, odnosno hiperlipidemijom koja je obuhvatila veće koncentracije triglicerida, ukupnog holesterola i LDL holesterola u krvi. U studiji Wagner i sar. pokazano je da su, u saglasnosti sa našim rezultatima, viši nivoi triglicerida, ukupnog holesterola, LDL holesterola, kao LDL/HDL odnos povezani sa višim skorovima Hamiltonove skale depresivnosti(195). Slične promene u lipidnom profilu nađene su kod pacijenata kako sa unipolarnom, tako i bipolarnom depresijom(196). Međutim, u suprotnosti sa tim su nalazi da je ukupni LDL holesterol niži kod pacijenata sa akutnom suicidalnošću(197). Slično našim rezultatima, u populaciji obolelih od DM2 uočena je povezanost pojave depresivnih simptoma i tzv. "distresa usled dijabetesa" i viših vrednosti triglicerida(198). Takođe, pokazano je da niži nivoi HDL holesterola predstavljaju prediktore depresije i blagog kognitivnog oštećenja kod obolelih od DM2(199). Lipidni profil se može dovesti u vezi sa navikama u ishrani, koje u našem istraživanju nisu ispitivane, ali i sa stepenom fizičke aktivnosti, što je u skladu sa rezultatima koje su takođe dobijeni u našoj studiji, prema kojima je niži nivo fizičke aktivnosti povezan sa depresijom kod DM2.

Sve hronične bolesti dele zajedničku osobinu da u većoj ili manjoj meri narušavaju QoL obolele osobe. Kao bolest koja je neizlečiva i koja kod većine obolelih traje decenijama i razvojem komplikacija vremenom dovodi do progresivnog pogoršanja zdravstvenog statusa, DM2 utiče na gotove sve aspekte života. Međutim, svi oboleli neće ispoljavati i doživljavati bolest na isti način i kod različitih osoba bolest će imati različitu težinu i izazvaće efekte drugačijeg intenziteta na QoL tih osoba, U zavisnosti od brojnih demografskih karakteristika (kao što su pol, godine starosti, stepen obrazovanja, profesija, bračni i socioekonomski status i drugo), životnih navika (npr. fizička aktivnosti, pušenje), kao i faktora povezanih sa samim DM2, kao što su režim terapije ili prisutvo komplikacija, QoL obolelih može se kretati u širokom rasponu. Prisustvo somatskih ili psihijatrijskih komorbiditeta, kao što je depresija, dodatno će imati efekte na QoL.

Rezultati naše studije ukazuju da su u populaciji obolelih od DM2 prisutne niže prosečne vrednosti ukupnog SF-36 skora i vrednosti skorova obe kompozitne skale koje ocenjuju fizičku i mentalnu komponente QoL, čije su prosečne vrednosti bile identične i veoma slične vrednosti ukupnog skora. Te vrednosti su manje u odnosu na one koje postoje u zdravoj populaciji(200), ali su veće u odnosu na neke druge hronične bolesti, kao što su, na primer, hronična opstruktivna bolest pluća ili ciroza jetre(201,202). Najniže ocenjeni domen među ispitanicima u našoj studiji bio je mentalno zdravlje, dok su najviše ocene pripale domenu socijalno funkcionisanje.

Prethodne studije ukazuju da individualni faktori obolelih osoba, uključujući sociodemografske činioce i karakteristike ličnosti, imaju ulogu u proceni QoL, kako u

populaciji zdravih, tako i u populaciji obolelih od različitih bolesti(203,204). Iz tog razloga, u našoj studiji je najpre ispitivan QoL osoba sa DM2 u odnosu na sociodemografske karakteristike obolelih, uključujući pol, starost, mesto stanovanja, nivo obrazovanja, bračni status, karakteristike domaćinstva i socioekonomski položaj. Dobijeni rezultati govore da se manji QoL javlja među ženama i osobama sa nižim nivoima obrazovanja, dok je kod starijih manji QoL koji se odnosi na fizičke domene života. Obrnuto, u gradskoj populacijiprisutni su niži skorovi QoL povezani sa mentalnim zdravljem.

Pol predstavlja jedno od najznačajnijih obeležja svakog pojedinca koje utiče na sve aspekte života. U većini studija u kojima je ispitivana razlika u QoL među polovima uočeno je da muškarci imaju bolji QoL u odnosu na žene sa DM2 i ta razlika je prisutna u gotovo svim krajevima sveta i među različitim kulturama(205–211). Slično, u našoj studiji rezultati univarijante linearne analize ukazuju da je pol značajan prediktor i fizičke i mentalne komponente QoL.U literaturi se određene razlike među polovima mogu naći u pogledu pojedinih domena QoL. Tako je, na primer, u studiju u kojoj je korišćen upitnik D-39 primećeno da su kod žena više narušeni domeni QoL koji se odnose na anksioznost i brigu, odnosno gubitak energije i mobilnosti(212), dok se muškarci suočavaju sa većim negativnim uticajem DM2 na seksualno funkcionisanje(213). Pitanje koje se nameće kada se ispituju razlike u samoproceni QoL muškaraca i žena jeste da li te razlike mogu biti posledica činjenice da muškarci u određenim kulturama, uključujući našu, načelno pokazuju veću tendenciju da se prikažu jačim i manje su spremni da priznaju da imaju poteškoće, dok žene izražavaju svoje probleme otvorenije(214). Međutim, istraživanje Undén i sar. (215) ukazuje da oba pola uzimaju u obzir slične faktore kada procenjuju sopstveno zdravlje i QoL povezan sa zdravljem, iako kod muškaraca veću ulogu ima nivo obrazovanja i stepen fizičke aktivnosti. Uzimajući u obzir da žene obolele od DM2 imaju veći relativni rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija DM2, češće su gojazne u trenutku postavljanja dijagnoze, i u odnosu na muškarce u većem broju slučajeva se javlja lošija regulacija glikemije i izostanak postizanja željenih vrednosti HbA<sub>1c</sub>(10,216,217), može se smatrati da je niži QoL kod njih očekivan štoje i u saglasnosti sa našim rezultatima.Dodatno objašnjenje takvih rezultata mogu pružiti i podaci iz literature koji govore da je podrška koju žene dobijaju od drugih članova porodice, posebno svojih bračnih partnera, manja u odnosu na podršku koju muškarci dobijaju od svojih partnerki (218).

Kada je reč o odnosu životne dobi i QoL, načelo se može reći da podaci iz literature ukazuju na postojanjeobrnutog odnosa između godina starosti i QoL. Stariji ljudi generalno imaju manji QoL(204), što je prisutno i u populaciji obolelih od DM2(219–223). Rezultati našeg istraživanja pokazali su da starije osobe sa DM2 imaju niže skorove u domenima fizičke komponente QoL, ali da razlike nema u skorovima mentalne komponente QoL. Ti rezultati su u saglasnosti sa nekim prethodno objavljenim studijama(224,225), mada ima rezultata koji ukazuju da se kod starih uz niže skorove fizičke komponente QoL javlju viši skorovi mentalne komponente QoL (224). U studija Trief i sar.(226)gde je poređen QoL pacijenata sa DM2 starijih od 65 godina i onih mlađih u uzrastu između 30 i 65 godina na terapiji insulinom, korišćenjem SF-36 nisu pronađene razlike u ukupnim skorovima fizičke i mentalne komponentne upitnika. Ipak,rezultati su pokazali da je u grupi starijih bilo više problema sa fizičkim funkcionisanjem i fizičkom ulogom, ali su skorovi koji su se odnosili na socijalno funkcionisanje bili bolji u odnosu na mlađe. Dodatno, rezultati pomenute studije govore o tome da se oboleli u starijem uzrastu bolje emotivno suočavaju sa bolešću, kao i ograničenjima i izazovima po mentalno zdravlje koju DM2 nosi (226). Veze između

starenja i QoL u DM2 ispitivana je i u longitudinalnim studijama. Tako su Feng i Astell-Burt (227) u studiji koja je obuhvatila 26.344 ispitanika pronašli pet puta veću šansu da će ispitanici označiti QoL kao značajno lošiji nakon perioda praćenja od  $3,4 \pm 0,9$  godina u odnosu na vreme početka studije. Slično, druga longitudinalna studija pokazala je značajno pogoršanje QoL kod obolelih u petogodišnjem periodu (228).

Od ostalih ispitivanih sociodemografskih faktora, rezultati našeg istraživanja ukazuju da ispitanici sa nižim nivoom školske spreme imaju manji QoL, što pokazuju i neke ranije studije (229–232). To se može objasniti time da obolele osobe koje su više edukovane bolje razumeju prirodu same bolesti i njen uticaj na njihov zdravstveni status, kao i većim naporima koji iz toga proizilaze u traženju i pronalaženju adekvatnije zdravstvene nege. Slično, podaci iz literature ukazuju da je pojava komplikacija i stopa smrtnosti veća kod obolelih od DM2 sa manjom školskom spremom (233). Međutim, pojedine studije koje su se bavile ispitivanjem veze između QoL i stepena edukacije pružaju drugačije rezultate. Tako studija na populaciji obolelih od DM2 iz Katara pokazuje da su oboleli od DM2 sa završenom srednom školom ili fakultetom imali niži QoL u odnosu na one sa manjim nivoom školske spreme (223). Sa druge strane, prethodna studija Spasić i sar. na populaciji u našoj zemlji nije pronašla razlike u QoL u odnosu na stepen edukacije (234).

Iako je nivo edukacije jedan od najbitnijih faktora koji utiču na socioekonomski status, naša studija nije utvrdila postojanje razlike u QoL u odnosu na socijalni status, kao u slučaju školske spreme, mada su kod osoba koje žive u domaćinstvima manje kvadrature postojali niži skorovi mentalne komponente QoL. Podaci iz literature govore u prilog tome da socijalni i ekonomski položaj obolelih od DM2 značajno koreliraju sa QoL (221,222,235). To se može objasniti činjenicom da niži socioekonomski status udružen sa većim rizikom od nastanka komplikacija bolesti, manjom dostupnošću adekvatnoj zdravstvenoj nezi i višom stopom mortaliteta (236–238). Socioekonomski status utiče na informisanost o bolesti, socijalnu podršku i dostupnost potrebnih lekova i drugih formi terapije, poput higijensko-dijetetskih režima (239). Iako se siromaštvo najčešće povezuje sa lošijim QoL, može se reći da se povezanost QoL i socijalno ekonomske pozicije ispoljava kod svih osoba, a ne samo onih koji su na najnižim nivou (240,241). Nezaposlenost takođe značajno doprinosi manjem QoL (242).

Dodatna varijabla koja je ispitivana u okviru sociodemografskih karakteristika pacijenata u našoj studiji je mesto stanovanja, pri čemu rezultati ukazuju da je QoL koji se odnosi na mentalne aspekte bio niži u populaciji gradskog stanovništva u odnosu na ruralno, dok razlike nije bilo u fizičkoj komponenti QoL. Slični podaci o boljem QoL kod obolelih koji žive u ruralnim sredinama mogu se naći i u drugim studijama (243,244). Međutim, postoje studije i sa suprotnim rezultatima, gde je viši QoL prisutan kod obolelih koji žive u gradovima i kojima je lečenje dostupnije (245). To je u saglasnosti i sa nekim istraživanjima na opštoj populaciji starijih osoba kod kojih je pokazano da kod onih koji žive u ruralnim sredinama postoji lošije socijalno funkcionisanje i da je veća mogućnost osećanja izolacije u odnosu na stare koji žive u gradovima (246).

Iako povezanost bračnog statusa i QoL obolelih od DM2 jeste tema kojaje ispitivana u određenom broju studija, pri čemu rezultati nekih od tih studija govore u prilog tome da je bračni status snažan prediktor QoL (208,244), u našem istraživanju nije vršena ta analiza. Razlog tome je što je većina studijske populacije bila u braku, a ostatak su činili neoženjeni ili neudate osobe i udovci/udovice, pri čemu je njihov broj bio neadekvatan za pouzdanu statističku analizu. Podaci iz literature ukazuju da osobe koje su

u braku imaju bolji QoL, kao i da kvalitet samog braka utiče na QoL u DM2, ali i druge aspekte bolesti, kao što je regulacija glikemije (247,248).

Druga grupa ispitivanih karateristika koje mogu imati uticaj na QoL u studijskoj populaciji našeg istraživanja bile su različite životne navike. Rezultati su pokazali da je QoL bio niži kod osoba koje su manje fizički aktivne, odnosno imaju manje sportskih aktivnosti i rekreacije u svom životu, dok pušenje, konzumiranje alkohola ili čaja nije uticalo na QoL. Pozitivan efekat fizičke aktivnosti na QoL pokazan je u više studija(224,231,249–251). U studiji Eckert (249) o povezanosti fizičke aktivnosti i QoL dobijeno je da pacijenti koji troše manje od 1000 kcal nedeljno fizičkom aktivnošću imaju niži kompozitni skorove mentalne skale SF-36 i svih domena unutar nje, kao i domena fizičko funkcionisanje u okviru fizičke skale i to nezavisno od indeksa telesne mase. Utrošak kalorija je pokazao korelaciju za fizičkim funkcionisanjem, vitalnošću i mentalnim zdravljem i ukupnim skorom mentalne skale (249). Nedavna meta-analiza koju su sprovedi Jing i sar. (252) takođe je pokazala da fizička aktivnost nema podjednake uticaje na sve domene QoL i da je manje izlaganje fizičkim aktivnostima povezano sa nižim skorovima u domenima – fizička uloga, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje i emocionalna uloga, dakle da nešto više utiče na one domene koji se odnose na mentalnu komponentnu QoL (252). Poznato da je fizička aktivnost pruža brojne pogodnosti u populaciji zdravih, ali i obolelih od hroničnih bolesti kod kojih su u odsustvu rekreativnih aktivnosti češće negativne posledice tih stanja (npr. bol, smanjena mobilnost i emoocionalni problemi), kao i pojava komplikacija (253).U slučaju DM2 fizička aktivnost je povezana sa boljom regulacijom glikemije (254). Osim ishrane, fizička aktivnost je primarni faktor kojim se redukuje povećana telesna težina, održava adekvatni indeks telesne mase i smanjuje kardiometaboličke faktore rizike (255), te se pozitivan efekat može objasniti na taj način. Međutim, u našoj studiji, nije nađena korelacija između QoL obolelih i BMI. Slično, u ranije pomenutoj studiji Eckart, povoljan efekat fizičke aktivnosti je postojao nezavisno od BMI (249). Uz navedene podatke iz literature o većem efektu na mentalne domene QoL, može se dakle reći da efekat fizičke aktivnosti, iako delom uzorkovan direktnim povećanjem mišićne snage, izdržljivosti i posturalne ravnoteže(253), u velikoj meri potiče od centralnih efekata na nivou CNS(256). Poznato je da fizička aktivost povećava osećanje zadovoljstva i emocionalnog blagostanja povećanjem nivoa određenih neurotransmitera i endorfina u mozgu, ali i smanjenjem ekspresije pojedinih gena i epigenetskim modifikacijama(256,257).

Osim sportskih aktivnosti i rekreacije, druge ispitivane životne navike nisu bile značajno povezane sa QoL. Međutim, pojedine studije su pokazale drugačije rezultate, Tako je prema Wonde i sar. (251) upotreba alkohola povezana sa lošijim QoL. Takođe, prema Wan i sar. (224) pušači imaju lošiji QoL. U studiji Li i sar. (258) ispitivana je povezanost QoL i udruženog efekta zdravih životnih navika, odnosno nepušački status, fizička aktivnost i pet ili više obroka koji sadrže voće i povrće svakog dana i pokazano je da je kod obolelih od DM2 koji poseduju sve tri navike zajedno dvostruko manja šansa da QoL bude narušen (258).

Među ispitivanim komorbiditetima u studijskoj populaciji u našem istraživanju, osobe sa hipertenzijom i malignitetima imali su niži QoL iz domena mentalne komponente SF-36. Hipertenzija kao jedan od važnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti udružena je sa oštećenim QoL i u opštoj populaciji odraslih osoba (259). Pojedine studije pokazule su slične rezultate kada je u pitanju komorbiditet DM2 sa hipertenzijom (224). Slično, rezultati meta-analize su pokazali da je hipertenzija povezana sa QoL,

odnosno domenom fizičko funkcionisanje, koji je lošije ocenjen kod obolelih od DM2 sa hipertenzijom(252).

Podaci iz literature ukazuju da QoL obolelih od DM2 značajno utiču i različite karakteristike same bolesti, poput pojave komplikacija, terapijski režim, trajanje bolesti i slično. Rezultati naše studije su pokazali da postoje razlike u proceni QoL među obolelim koji su na terapiji insulinom u odnosu na one koji uzimaju lekove oralno u smislu nižih skorova obe komponente SF-36 upitnika. Slično rezultati linearnih regresionih analiza pokazali su da je režim terapije nezavisni prediktor kako fizičke, tako i mentalne komponente QoL u studijskoj populaciji. Ostale ispitivane karakteristike bolesti, odnosno trajanje bolesti i prisustvo komplikacija, nisu pokazale uticaj na QoL ispitanika u našem istraživanju.

Značajno veći negativni efekat po QoL obolelih od DM2 prisutan je ukoliko osobe koriste insulin, zaključak je većine studija u kojima je ispitivan odnos režima terapije i QoL(224,231,245,260–262). Kao što je pokazala i naša studija, zavisnost pacijenata od insulina značajno narušava QoL nezavisno od drugih karakteristika bolesti. Prema studiji Redekop i sar.(205)pacijenti koji koriste insulin, kao i oni sa višim nivoima HbA1c imaju niži QoL i manje su zadovoljni terapijom u odnosu na druge pacijente. Mikailiūkštienė i sar. (263) pokazali su da je terapija insulinom direktno povezana sa narušenim QoL u domenu mentalno zdravlje i da ima negativni uticaj na domen fizički bol. Studija na velikom broju ispitanika u Kanadi pokazala je da je duže trajanje bolesti i upotreba insulina povezana sa nižim QoL(264). Slično, takav obrnutno srazmeran odnos između godina trajanja bolesti i upotrebe insulina sa QoL opisan je i u drugim istraživanjima(265). Prema Rubin i Peyrot(160) može se smatrati da sa progresijom tretmana od početnog higijensko-dijetetskog režima, preko oralnih lekova do upotrebe insulina dolazi do pada u QoL. Sa druge strane, u četvorogodišnjoj longitudinalnoj studiji u kojima su praćeni oboleli od DM2, iako je uočen niži QoL kod obolelih na terapiji insulinom na početku studija, QoL se nije menjao za vreme trajanja studija(266). Treba istaći da se u literaturi mogu naći i podaci koji govore o tome da nema razlika u QoL u odnosu na režim terapije(267), što nije u saglasnosti sa našim rezultatima, kao i rezultatima većine drugih autora. Prema Chung i sar. upotreba insulina je nezavisni prediktor nižeg QoL samo u populaciji mlađih obolelih, dok kod starijih od 65 godina to nije slučaj (261).

Naše istraživanje nije pokazalo razliku u QoL u odnosu na prisustvo komplikacija bolesti, premda nemali broj studija navodi rezultate suprotne tome(268). Komplikacije mogu uticati na obolele na više načina, kao što su povećanje fizičke nelagodnosti i bola, ograničenje mobilnosti i smanjenje nivoa aktivnosti. Neretko, komplikacije zahtevaju uvođenje novih lekova, povećavaju troškove lečenja i mogu se smatrati dodatnim materijalnim ali i psihološkim opterećenjem po obolele. Zato bi njihov uticaj na QoL bio očekivan. Međutim, suprotno očekivanjima, takav rezultatnaše studije je izostao što se delimično može objasniti i relativno malom zastupljenošću obolelih sa komplikacijama u studijskoj populaciji. Iz tog razloga, nije vršena ni analiza pojedinačnih komplikacija, već samo zajednička analiza razlike QoL u odnosu na prisustvo neke od komplikacija bolesti. Meta-analiza Jing i sar. pokazala je da poređenjem među obolelima od DM2, oni sa komplikacijama imaju niže skorove u domenima fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje i socijalno funkcionisanje (252). U našem istraživanju, poređenja nisu rađena na nivou pojedinačnih domena, već samo skorova kompozitnih skala fizičke i mentalne komponente SF-36, što može biti još jedno od objašnjenja naših rezultata. U odnosu na tip komplikacija, Solli i sar. su ustanovili najveći negativni uticaj

makrovaskularnih komplikacija i neuropatije na QoL (269). Prema Donald i sar. postoji značajna direktna povezanost između broja komplikacija i QoL merenom specifičnim upitnikom za obolele od DM2 (270). Sa druge strane, slično našim rezultatima, određene studije nisu utvrdile značajnu povezanost QoL sa ispitivanim komplikacijama bolesti. Tako su Chung i sar. pokazali da nema povezanosti QoL i mikrovaskularnih komplikacija(261), dok su Daher i sar. ustanovili slično u slučaju bubrežnih komplikacija i dijabetesnog stopala(262).

Povezanost dužine trajanja DM2 i QoL je ispitivana u više studija, ali se na osnovu rezultata ne može izvući jednoznačni zaključak. U našem istraživanju, nije bilo značajne razlike u QoL obolelih u odnosu na dužinu trajanja bolesti, što je slično rezultatima i drugih autora(205,271,272). Međutim, pojedine studije su pokazale da je duže trajanje bolesti, posebno više od deset godina, povezano sa lošijim QoL obolelih od DM2 (231,262,263,273). Prema Carter i sar. trajanje bolesti više od 10 godina, kao i između 5 i 10 godina, utiču značajno negativno na QoL (274). Rezultati Jing i sar. pokazali su da duže trajanje DM2 dovodi do većeg narušavanja QoL u domenu fizičkog zdravlja SF-36 upitnika (252). Pojedini autori pokazali su da raniji nastanak bolesti ostvaruje veće negativne efekte po lični razvoj, nezavisnost, samo percepciju i socijalnu integraciju(275).

Jedna od bitnih karaktersitika DM2, koja može značajno uticati na QoL je regulacija glikemije. Prethodne studije pokazale su da je nivo HbA<sub>1c</sub> značajan prediktor QoL obolelih od DM2(221,235,273,276). Neke od tih studija našle su vezu neadekvatne kontrole glikemije sa fizičkim kompozitnim skorom(276), dok su Bourdel-Marchasson i sar. pokazali da je HbA<sub>1c</sub> u intervalu 8,1-10% povezan sa nižim skorovima mentalne kompozitne skale SF-12 upitnika (221). U našem istraživanju prosečna glikemija iznosila je 12 mmol/L, a koncentracija HbA<sub>1c</sub> 9,1%. Međutim, rezultati nisu pokazali povezanost između regulacije glikemija i QoL u našoj studijskoj populaciji. Prema Rubin i Peyrot dugoročna adekvatna regulacija glikemija, ukoliko nije praćena epizodama hipoglikemije, dovodi do boljeg QoL, ali je to prevashodno izraženo kada se koriste upitnici specifično namenjeni obolelima od DM2 (160). To može biti jedno od objašnjenja naših rezultata, koji ukazuju da regulacije glikemije nema uticaja na QoL, s obzirom na to da je u studiji korišćen opšti upitnik SF-36. Međutim, regulacija glikemije može i indirektno da ostvaruje efekte na QoL posredstvom komplikacija do kojih dovodi, a kako je već ranije navedeno, u našoj studijskoj populaciji nisu pronađene razlike u QoL ni u odnosu na prisustvo komplikacija, delom i zato što je mali procenat obolelih bio sa komplikacijama bolesti.

Depresija kao komoriditet kod obolelih od DM2 ostvaruje značajan negativan efekat na više aspekata bolesti, poput regulacije glikemije, pojave komplikacija i QoL obolelih(145,277). Naši rezultati govore u prilog tome da je depresija povezana sa smanjenim QoL i to kako fizičkom komponentom, tako i mentalnom komponentom zdravlja. Korišćenjem posebno modelovanih strukturnih jednačina za ispitivanje odnosa između pretpostavljenih prediktora QoL, rezultati ove studije pokazali su da je depresija direktan prediktor fizičke i mentalne komponente narušenog QoL, dok u slučaju pola, školske spreme i režima terapije depresija deluje kao medijator efekta koje ove karakteristike obolelih imaju na QoL. Jedini faktor koji je bio prediktor lošijeg QoL u domenu fizičke komponente zdravlja nezaisno od depresije bila je starost ispitanika. To govori o tome da, osim tog izuzetka koji se tiče godina starosti ispitanika, ostali faktori koji umanjuju QoL svoje dejstvo ostvaruje prevashodno utičući na razvoj depresije kod obolelih koja potom narušava QoL.

U saglasnosti sa našim rezultatima, Bayani i sar.su utvrdili da oboleli od DM2 imaju lošiji QoL u odnosu na one bez depresivne simptomatologije. Rezultati te studije su pokazali da u svim domenima SF-36 postoje niži skorovi kod obolelih sa depresijom(278). Slično, Derakhshanpour i sar. su korišćenjem Bekove skale i upitnika za merenje QoL preporučenog od strane SZO (WHOQOL-BREF) utvrdili da su niži skorovi prisutni u populaciji obolelih sa DM2(279).Osim toga,pokazano je da su simptomi depresije povezani sa lošijom ishranom i smanjenom komplijansom, funkcionalnim oštećenjem i višim troškovima zdravstvene zaštite kod pacijenata sa DM2 u primarnoj zdravstvenoj zaštiti(280). Gonzales i sar. su utvrdili da čak i nizak stepen depresivne simptomatologije povezan sa adhirencom, odnosno smanjenim angažovanjem pacijenata u lečenju svoje bolesti(281).



## 6. ZAKLJUČCI

U skladu sa postavljenim ciljevima ove studije, na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti:

1. Skoro svaka druga osoba (43,9%) sa dijagnozom DM2 je imala depresivnu simptomatologiju.
2. Dijabetičari sa depresijom, u odnosu na dijabetičare bez depresije, su značajno češće bili žene ( $p=0,002$ ), sa nepotpunom osnovnom ili osnovnom školom ( $p=0,027$ ), malom kvadraturom stambenog prostora ( $p=0,019$ ), ređim sprovođenjem fizičke aktivnosti ( $p=0,023$ ), hipertenzijom ( $p=0,013$ ), višim prosečnim vrednostima holesterola ( $p=0,035$ ), triglicerida ( $p=0,026$ ) i LDL holesterola ( $p=0,044$ ), a značajno ređe sa prethodnim operacijama ( $p=0,046$ ).
3. Značajan, nezavisan prediktor depresije kod osoba sa DM2, prema rezultatima MLRA je bila niža školska sprema ( $p=0,019$ ).
4. Prema rezultatima ULRA značajni prediktori lošijeg fizičkog kompozitnog skora kvalitet aživota dijabetičara suženjski pol ( $p<0,001$ ), starijiuzrast ( $p=0,037$ ), niža školska sprema ( $p=0,027$ ), nesprovođenje sportske aktivnosti ( $p=0,041$ ) i rekreativne aktivnosti ( $p=0,034$ ) i terapija insulinom ( $p=0,006$ ), a od svih njih značajan nezavisan prediktor lošijeg fizičkog kompozitnog skora kvaliteta života, prema modelu MLRA, je bilo nesprovođenje rekreativne aktivnosti ( $p=0,050$ ).
5. Značajni prediktori, prema rezultatima ULRA, lošije mentalne komponente kvaliteta života dijabetičara su ženski pol ( $p<0,001$ ), prisustvo hipertenzije ( $p=0,022$ ), prisustvo maligniteta ( $p=0,028$ ), nesprovođenje sportske aktivnosti ( $p=0,047$ ) i terapija insulinom ( $p=0,008$ ), a od svih njih, prema modelu MLRA, značajni nezavisni prediktori lošijeg mentalnog kompozitnog skora kvaliteta života su ženski pol ( $p=0,036$ ), prisustvo hipertenzije ( $p=0,045$ ) i terapijai nsulinom ( $p=0,033$ ).
6. Utvrđeno je postojanje značajne negativne korelacije između skora depresije i fizičkog kompozitnog skora kvaliteta života ( $r=-0,558$ ;  $p<0,001$ ), kao i skora depresije i mentalnog kompozitnog skora kvaliteta života ( $r=-0,657$ ;  $p<0,001$ ).

## 7. LITERATURA

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 Diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 ; 1(1):15019
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitus-a. Drugo izdanje. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement\_1):S17–38.
4. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2017 ;389(10085):2239–51.
5. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):56–64.
6. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10027):1513–30.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 11]. Dostupno na: <https://www.diabetesatlas.org>
8. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PLD, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109118.
9. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
10. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(6):986–1002.
11. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut.” Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut,” editor. Beograd; 2022.
12. Hawkes CH. Twin Studies in Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 1997 ;14(5):347–52.
13. Condon J, Shaw JE, Luciano M, Kyvik KO, Martin NG, Duffy DL. A Study of Diabetes Mellitus Within a Large Sample of Australian Twins. *Twin Research and Human Genetics*. 2008;11(1):28–40.
14. Carlsson S, Ahlbom A, Lichtenstein P, Andersson T. Shared genetic influence of BMI, physical activity and type 2 diabetes: a twin study. *Diabetologia*. 2013;56(5):1031–5.

15. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgård C, et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Research and Human Genetics*. 2015 ;18(6):762–71.
16. Avery AR, Duncan GE. Heritability of Type 2 Diabetes in the Washington State Twin Registry. *Twin Research and Human Genetics*. 2019;22(2):95–8.
17. Laakso M, Fernandes Silva L. Genetics of Type 2 Diabetes: Past, Present, and Future. *Nutrients*. 2022 ;14(15):3201.
18. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445(7130):881–5.
19. Cho YS, Chen CH, Hu C, Long J, Hee Ong RT, Sim X, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet*. 2012;44(1):67–72.
20. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè A V, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2012;44(9):981–90.
21. Zhang Z, Xu L, Xu X. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders. *Obesity Reviews*. 2021;22(5).
22. Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320–3.
23. Ahmed SAH, Ansari SA, Mensah-Brown EPK, Emerald BS. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):104.
24. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):254–66.
25. American Diabetes Association. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement\_1):S113–24.
26. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on Lifetime Risk for Diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1562–6.
27. Grant B, Sandelson M, Agyemang-Prempeh B, Zalin A. Managing obesity in people with type 2 diabetes. *Clinical Medicine*. 2021;21(4):e327–e231.
28. Cameron NA, Petito LC, McCabe M, Allen NB, O'Brien MJ, Carnethon MR, et al. Quantifying the Sex-Race/Ethnicity-Specific Burden of Obesity on Incident Diabetes Mellitus in the United States, 2001 to 2016: MESA and NHANES. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4).
29. Yu H jie, Ho M, Liu X, Yang J, Chau PH, Fong DYT. Association of weight status and the risks of diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Obes*. 2022;46(6):1101–13.

30. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004;363(9403):157–63
31. Wang J, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary Energy Density Predicts the Risk of Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2120–5.
32. Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21:B32–48.
33. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*. 2014;383(9933):1999–2007.
34. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):811–29.
35. Grøntved A, Hu FB. Television Viewing and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *JAMA*. 2011;305(23):2448.
36. Grøntved A, Rimm EB, Willett WC, Andersen LB, Hu FB. A Prospective Study of Weight Training and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Men. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1306.
37. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):414–20.
38. Knutsson A, Kempe A. Shift work and diabetes – A systematic review. *Chronobiol Int*. 2014;31(10):1146–51.
39. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11–24.
40. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Translational Research*. 2017;184:101–7.
41. Xie X tao, Liu Q, Wu J, Wakui M. Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(6):784–7.
42. Wei GS, Coady SA, Goff DC, Brancati FL, Levy D, Selvin E, et al. Blood Pressure and the Risk of Developing Diabetes in African Americans and Whites. *Diabetes Care*. 2011;34(4):873–9.
43. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi MA, Barbato E, Morisco C. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27(6):515–26.
44. Varvarigou AA. Intrauterine Growth Restriction as a Potential Risk Factor for Disease Onset in Adulthood. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010;23(3).
45. Hu FB. Globalization of Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1249–57.
46. Li Y, Qi Q, Workalemahu T, Hu FB, Qi L. Birth Weight, Genetic Susceptibility, and Adulthood Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2479–84.
47. Hectors TLM, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54(6):1273–90.

48. Östenson C -G. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand*. 2001;171(3):241–7.
49. McCarthy MI. Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2339–50.
50. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–95.
51. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(1):3–19.
52. Abdul-Ghani MA. Contributions of B-Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130–9.
53. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012 ;379(9833):2279–90.
54. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1107–12.
55. Lebovitz H. Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S135–48.
56. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR, Martin BC, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *The Lancet*. 1992;340(8825):925–9.
57. Krook A, Björnholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG, et al. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49(2):284–92.
58. Cops KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012;55(10):2565–82.
59. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15–37.
60. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270–87.
61. Shulman GI. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(12):1131–41.
62. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of Hepatic Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(31):32345–53.
63. Byrne CD. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013;72(4):412–9.
64. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8152–61.
65. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(5):1111–9.

66. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal Kinase Promotes Insulin Resistance during Association with Insulin Receptor Substrate-1 and Phosphorylation of Ser307. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(12):9047–54.
67. Ritov VB, Menshikova E V, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of Subsarcolemmal Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2005;54(1):8–14.
68. Mogensen M, Sahlin K, Fernström M, Glintborg D, Vind BF, Beck-Nielsen H, et al. Mitochondrial Respiration Is Decreased in Skeletal Muscle of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2007;56(6):1592–9.
69. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(5):567–75.
70. Özcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Özdelen E, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science* (1979). 2004;306(5695):457–61.
71. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(1):42–61.
72. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):81.
73. Rankin MM, Kushner JA. Adaptive  $\beta$ -Cell Proliferation Is Severely Restricted With Advanced Age. *Diabetes*. 2009;58(6):1365–72.
74. Fontés G, Zarrouki B, Hagman DK, Latour MG, Semache M, Roskens V, et al. Glucolipotoxicity age-dependently impairs beta cell function in rats despite a marked increase in beta cell mass. *Diabetologia*. 2010;53(11):2369–79.
75. Bensellam M, Laybutt DR, Jonas JC. The molecular mechanisms of pancreatic  $\beta$ -cell glucotoxicity: Recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;364(1–2):1–27.
76. Inaishi J, Saisho Y. Beta-Cell Mass in Obesity and Type 2 Diabetes, and Its Relation to Pancreas Fat: A Mini-Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3846.
77. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC.  $\beta$ -Cell Deficit and Increased  $\beta$ -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102–10.
78. Marchetti P, Masini M. Autophagy and the pancreatic beta-cell in human type 2 diabetes. *Autophagy*. 2009;5(7):1055–6.
79. Nordmann TM, Dror E, Schulze F, Traub S, Berishvili E, Barbieux C, et al. The Role of Inflammation in  $\beta$ -cell Dedifferentiation. *Sci Rep*. 2017;7(1):6285.
80. Remedi MS, Emfinger C. Pancreatic  $\beta$ -cell identity in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(S1):110–6.
81. Kahn SE. The importance of the  $\beta$ -cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2000;108(6):2–8.
82. Höppener JWM, Ahrén B, Lips CJM. Islet Amyloid and Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(6):411–9.

83. Pilkington EH, Gurzov EN, Kakinen A, Litwak SA, Stanley WJ, Davis TP, et al. Pancreatic  $\beta$ -Cell Membrane Fluidity and Toxicity Induced by Human Islet Amyloid Polypeptide Species. *Sci Rep.* 2016;6(1):21274.
84. Seferović P, Micić Dragan, Lalić Nebojša, editors. *Interna medicina*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2021.
85. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14.
86. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):103–22.
87. Nyirjesy P, Sobel JD. Genital Mycotic Infections in Patients With Diabetes. *Postgrad Med.* 2013;125(3):33–46.
88. Ali J, Haider SMS, Ali SM, Haider T, Anwar A, Hashmi AA. Overall Clinical Features of Type 2 Diabetes Mellitus With Respect to Gender. *Cureus.* 2023;15(3):e35771.
89. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327–34.
90. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther.* 2008;88(11):1254–64.
91. Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev.* 2021;16(4):249–51.
92. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients. *J Diabetes Res.* 2015;2015:1–12.
93. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(15):1577–89.
94. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes.* 2005;54(6):1615–25.
95. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058–70.
96. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):103–22.
97. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension.* 2021;78(5):1197–205.
98. Adler AI. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):412–9.
99. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet.* 2018;392(10161):2299–312.
100. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova; 2011.
101. Lam R. Depression. Oxford University Press; 2012.

102. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013.
103. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2133–2161.
104. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Depressive disorder (depression).
105. Moreno-Agostino D, Wu YT, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;281:235–43.
106. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):336.
107. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*. 2018;8(1):2861.
108. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004;49(2):124–38.
109. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of Depression in Adults With Diabetes: An epidemiological evaluation. *Diabetes Care*. 1993;16(8):1167–78.
110. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069–78.
111. Khaledi M, Haghghatdoost F, Feizi A, Aminorroaya A. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta Diabetol*. 2019;56(6):631–50.
112. American Diabetes Association. Lifestyle Management. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement\_1):S33–43.
113. Owens-Gary MD, Zhang X, Jawanda S, Bullard KM, Allweiss P, Smith BD. The Importance of Addressing Depression and Diabetes Distress in Adults with Type 2 Diabetes. *J Gen Intern Med*. 2019;34(2):320–4.
114. Renn BN, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(8):1239–46.
115. Alzoubi A, Abunaser R, Khassawneh A, Alfaqih M, Khasawneh A, Abdo N. The Bidirectional Relationship between Diabetes and Depression: A Literature Review. *Korean J Fam Med*. 2018;39(3):137–46.
116. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2383–90.
117. Rotella F, Mannucci E. Depression as a Risk Factor for Diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(01):31–7.



118. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):958–67.
119. Berge LI, Riise T. Comorbidity between Type 2 Diabetes and Depression in the Adult Population: Directions of the Association and Its Possible Pathophysiological Mechanisms. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1–7.
120. Amin M, Ott J, Wu R, Postolache TT, Gragnoli C. Implication of Melanocortin Receptor Genes in the Familial Comorbidity of Type 2 Diabetes and Depression. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8350.
121. Amin M, Ott J, Gordon D, Wu R, Postolache TT, Vergare M, et al. Comorbidity of Novel CRHR2 Gene Variants in Type 2 Diabetes and Depression. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9819.
122. Amin M, Syed S, Wu R, Postolache TT, Gragnoli C. Familial Linkage and Association of the NR3C1 Gene with Type 2 Diabetes and Depression Comorbidity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11951.
123. Scott KM. Association of Childhood Adversities and Early-Onset Mental Disorders With Adult-Onset Chronic Physical Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):838.
124. Colman I, Jones PB, Kuh D, Weeks M, Naicker K, Richards M, et al. Early development, stress and depression across the life course: pathways to depression in a national British birth cohort. *Psychol Med.* 2014;44(13):2845–54.
125. Melin EO, Wanby P, Neumark T, Holmberg S, Neumark ASN, Johansson K, et al. Depression was associated with younger age, female sex, obesity, smoking, and physical inactivity, in 1027 patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Swedish multicentre cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):273.
126. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374–81.
127. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1391(1):20–34.
128. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(6):461–71.
129. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446–57.
130. Wang X, Bao W, Liu J, OuYang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory Markers and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(1):166–75.
131. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24–31.
132. Schabert J, Browne JL, Mosely K, Speight J. Social Stigma in Diabetes. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research.* 2013;6(1):1–10.
133. Bartoli F, Carrà 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(8):829–36.

134. Van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain Imaging in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2539–48.
135. 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(4):711–9.
136. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Front Psychiatry*. 2020;10:974.
137. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):658–76.
138. McHugh R. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res*. 2019;40(1).
139. Kammer JR, Hosler AS, Leckman-Westin E, DiRienzo G, Osborn CY. The association between antidepressant use and glycemic control in the Southern Community Cohort Study (SCCS). *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):242–7.
140. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(1):157–68.
141. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):60–5.
142. Park M, Reynolds CF. Depression Among Older Adults with Diabetes Mellitus. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(1):117–37.
143. Shrestha M, Al-Ghareeb A, Alenazi F, Gray R. Association between subthreshold depression and self-care behaviour in people with type 2 diabetes: a protocol for systematic review of observational studies. *Syst Rev*. 2019;8(1):167.
144. Kant R, Yadav P, Barnwal S, Dhiman V, Abraham B, Gawande K. Prevalence and predictors of depression in type 2 diabetes mellitus. *J Educ Health Promot*. 2021;10(1):352.
145. Nanayakkara N, Pease A, Ranasinha S, Wischer N, Andrikopoulos S, Speight J, et al. Depression and diabetes distress in adults with type 2 diabetes: results from the Australian National Diabetes Audit (ANDA) 2016. *Sci Rep*. 2018;8(1):7846.
146. Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid Depression is Associated With Increased Health Care Use and Expenditures in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):464–70.
147. Maggino Filomena, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Second edition. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2023.
148. Veenhoven R. The four qualities of life: Ordering concepts and measures of the good life. *J Happiness Stud*. 2000;1(1):1–39.
149. Felce D, Perry J. Quality of life: Its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995;16(1):51–74.
150. The World Health Organization. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–9.

151. The World Health Organization. ICF Beginner's Guide: Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health. Ženeva; 2002.
152. Taillefer MC, Dupuis G, Roberge MA, LeMay S. Health-related quality of life models: Systematic review of the literature. *Soc Indic Res.* 2003;64(2):293–323.
153. Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of Health-Related Quality of Life in Children: A Review of Conceptual, Methodological, and Regulatory Issues. *Value in Health.* 2004;7(1):79–92.
154. Kassianos AP, editor. *Handbook of Quality of Life in Cancer.* Cham: Springer International Publishing; 2022.
155. Lohr KN. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Quality of Life Research.* 2002;11(3):193–205.
156. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A Comparative Review of Generic Quality-of-Life Instruments. *Pharmacoeconomics.* 2000;17(1):13–35.
157. Hickey A, Barker M, McGee H, O'Boyle C. Measuring Health-Related Quality of Life in Older Patient Populations. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(10):971–93.
158. Clayson DJ, Wild DJ, Quarterman P, Duprat-Lomon I, Kubin M, Coons SJ. A Comparative Review of Health-Related Quality-of-Life Measures for Use in HIV/AIDS Clinical Trials. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(8):751–65.
159. Davis E, Waters E, Mackinnon A, Reddihough D, Graham HK, Mehmet-Radji O, et al. Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(4):311–8.
160. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(3):205–18.
161. Palamenghi L, Carlucci MM, Graffigna G. Measuring the Quality of Life in Diabetic Patients: A Scoping Review. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1–19.
162. Fisher L, Tang T, Polonsky W. Assessing quality of life in diabetes: I. A practical guide to selecting the best instruments and using them wisely. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:278–85.
163. The DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care.* 1988;11(9):725–32.
164. Sample Size Calculator [Internet]. [cited 2024 May 26]. Dostupno na: <https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html>
165. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25(6–7):329–43.
166. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
167. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1961;4(6):561–71.
168. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the Validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology.* 1998;31(3):160–8.

169. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Brazilian journal of psychiatry*. 2013;35(4):416–31.
170. Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. Dimensions of the Beck depression inventory-II in clinically depressed outpatients. *J Clin Psychol*. 1999;55(1):117–28.
171. Timotijević I, Paunović VR. *Instrumenti kliničke procene u psihijatriji*. Beograd: Naučna knjiga; 1992.
172. Ware JE. SF-36 Health Survey Update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130–9.
173. Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Quality of Life Research*. 2001;10(5):405–13.
174. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2006;23(11):1165–73.
175. Lopes A, Schweigert Perry I, Vicente Bavaresco D, Tuon L, Bisognin Ceretta L, Simões PW, et al. Association Between Major Depression And Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis And Meta-Regression Of Observational Studies. *Int Arch Med*. 2016.
176. Majdan M, Krajcovicova L, Pekarcikova J, Chereches R, O'Mullane M. Predictors of Depression Symptoms in Patients with Diabetes in Slovakia. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2012;44(4):351–66.
177. Qubekile Y, Paruk S, Paruk F. Prevalence of depressive symptoms and quality of life among patients with diabetes mellitus with and without HIV infection: A South African study. *South African Journal of Psychiatry*. 2022;28.
178. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Dahl AA, Tell GS, Tambs K. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Soc Sci Med*. 2008;66(6):1334–45.
179. Hayward MD, Hummer RA, Sasson I. Trends and group differences in the association between educational attainment and U.S. adult mortality: Implications for understanding education's causal influence. *Soc Sci Med*. 2015;127:8–18.
180. Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(6):550.
181. Brellenthin AG, Crombie KM, Hillard CJ, Koltyn KF. Endocannabinoid and Mood Responses to Exercise in Adults with Varying Activity Levels. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(8):1688–96.
182. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:525–39.
183. Dzhambov AM, Hartig T, Tilov B, Atanasova V, Makakova DR, Dimitrova DD. Residential greenspace is associated with mental health via intertwined capacity-building and capacity-restoring pathways. *Environ Res*. 2019;178:108708.
184. Dzhambov AM, Lercher P. Road Traffic Noise Exposure and Depression/Anxiety: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4134.

185. Udedi M, Pence B, Kauye F, Muula AS. The effect of depression management on diabetes and hypertension outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2018;7(1):223.
186. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension. *Medicine*. 2015;94(31):e1317.
187. Arshad AR, Alvi KY. Frequency of depression in type 2 diabetes mellitus and an analysis of predictive factors. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(4):425–9.
188. Darwish L, Beroncal E, Sison MaV, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;Volume 11:333–43.
189. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Norman PE, et al. Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS). *Maturitas*. 2016;86:3–9.
190. Deschênes 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(5):603–12.
191. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23(7):934–42.
192. Lin EHB, Katon W, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M, et al. Relationship of Depression and Diabetes Self-Care, Medication Adherence, and Preventive Care. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2154–60.
193. Papelbaum M, Moreira RO, Coutinho W, Kupfer R, Zagury L, Freitas S, et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3(1):26.
194. Khamseh ME, Baradaran HR, Javanbakht A, Mirghorbani M, Yadollahi Z, Malek M. Comparison of the CES-D and PHQ-9 depression scales in people with type 2 diabetes in Tehran, Iran. *BMC Psychiatry*. 2011;11(1):61.
195. Wagner CJ, Musenbichler C, Böhm L, Färber K, Fischer AI, von Nippold F, et al. LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;92:405–11.
196. Wysokiński A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015;9(3):168–76.
197. Rabe-Jabłońska J, Poprawska I. Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit*. 2000;6(3):539–47.
198. Chew BH, Sherina MS, Hassan NH. Association of diabetes-related distress, depression, medication adherence, and health-related quality of life with glycated hemoglobin, blood pressure, and lipids in adult patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;669.
199. Abd Elaaty TA, Ismail AA, Sheshtawy HA, Sultan EA, Ebrahim MG. Assessment of comorbid mild cognitive impairment and depression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(3):1759–64.

200. Obidoa CA, Reisine SL, Cherniack M. How Does the SF-36 Perform in Healthy Populations? A Structured Review of Longitudinal Studies. *J Soc Behav Health Sci.* 2010;4(1):30–48.
201. Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J, McDowell J, Engberg S, Sereika SM, et al. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. *Qual Life Res.* 1998;7(1):57–65.
202. K J, Jain M, Vargese J, Srinivasan V, Harika K, Michael T, et al. Health-related quality of life in liver cirrhosis patients using SF-36 and CLDQ questionnaires. *Clin Exp Hepatol.* 2018;4(4):232–9.
203. Franks P, Gold MR, Fiscella K. Sociodemographics, self-rated health, and mortality in the US. *Soc Sci Med.* 2003;56(12):2505–14.
204. Lubetkin EI, Jia H, Franks P, Gold MR. Relationship Among Sociodemographic Factors, Clinical Conditions, and Health-related Quality of Life: Examining the EQ-5D in the U.S. General Population. *Quality of Life Research.* 2005;14(10):2187–96.
205. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR, Niessen LW. Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Dutch Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(3):458–63.
206. Undén AL, Elofsson S, Andréasson A, Hillered E, Eriksson I, Brismar K. Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes. *Gend Med.* 2008;5(2):162–80.
207. Lee WJ, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-Related Quality of Life Using the EuroQol 5D Questionnaire in Korean Patients with Type 2 Diabetes. *J Korean Med Sci.* 2012;27(3):255.
208. Shamshirgaran SM, Ataei J, Iranparvar Alamdari M, Safaeian A, Aminisani N. Predictors of health-related quality of life among people with type II diabetes Mellitus in Ardabil, Northwest of Iran, 2014. *Prim Care Diabetes.* 2016;10(4):244–50.
209. Rodríguez-Almagro J, García-Manzanares Á, Lucendo AJ, Hernández-Martínez A. Health-related quality of life in diabetes mellitus and its social, demographic and clinical determinants: A nationwide cross-sectional survey. *J Clin Nurs.* 2018;27(21–22):4212–23.
210. Alshayban D, Joseph R. Health-related quality of life among patients with type 2 diabetes mellitus in Eastern Province, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227573.
211. Diriba DC, Leung DYP, Suen LKP. Factors predicted quality of life of people with type 2 diabetes in western Ethiopia. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281716.
212. Boyer JG, Earp JAL. The Development of an Instrument for Assessing the Quality of Life of People with Diabetes. *Med Care.* 1997;35(5):440–53.
213. Thapa S, Pyakurel P, Baral DD, Jha N. Health-related quality of life among people living with type 2 diabetes: a community based cross-sectional study in rural Nepal. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1171.
214. Siddiqui M, Khan M, Carline T. Gender Differences in Living with Diabetes Mellitus. *Materia Socio Medica.* 2013;25(2):140.

215. Undén AL, Ebfsson S. Do different factors explain self-rated health in men and women? *Gend Med*. 2006;3(4):295–308.
216. Arnetz L, Rajamand Ekberg N, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;409.
217. Campesi I, Seghieri G, Franconi F. Type 2 diabetic women are not small type 2 diabetic men: Sex-and-gender differences in antidiabetic drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;60:40–5.
218. Bhabo T, Juma M, Criscuolo-Higgins C. A solution-focused approach to understanding patient motivation in diabetes self-management: Gender differences and implications for primary care. *Chronic Illn*. 2018;14(4):243–55.
219. Brown DW, Balluz LS, Giles WH, Beckles GL, Moriarty DG, Ford ES, et al. Diabetes mellitus and health-related quality of life among older adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65(2):105–15.
220. Papadopoulou AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonomakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type II diabetic patients in Greece. *BMC Public Health*. 2007;7(1):186.
221. Bourdel-Marchasson I, Druet C, Helmer C, Eschwege E, Lecomte P, Le-Goff M, et al. Correlates of health-related quality of life in French people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(2):226–35.
222. Zare F, Ameri H, Madadzadeh F, Reza Aghaei M. Health-related quality of life and its associated factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *SAGE Open Med*. 2020;8:205031212096531.
223. Alsayed Hassan D, Helaluddin F, Chahestani OH, Mohamed O, Islam N. Diabetes Self-Management and Health-Related Quality of Life among Primary Care Patients with Diabetes in Qatar: A Cross-Sectional Study. *Healthcare*. 2022;10(11):2124.
224. Wan EYF, Fung CSC, Choi EPH, Wong CKH, Chan AKC, Chan KHY, et al. Main predictors in health-related quality of life in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Quality of Life Research*. 2016;25(11):2957–65.
225. Sari Y, Isworo A, Upoyo AS, Taufik A, Setiyani R, Swasti KG, et al. The differences in health-related quality of life between younger and older adults and its associated factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Indonesia. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):124.
226. Trief PM, Wade MJ, Pine D, Weinstock RS. A comparison of health-related quality of life of elderly and younger insulin-treated adults with diabetes. *Age Ageing*. 2003;32(6):613–8.
227. Feng X, Astell-Burt T. Impact of a type 2 diabetes diagnosis on mental health, quality of life, and social contacts: a longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000198.
228. Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, et al. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value in Health*. 2016;19(1):36–41.
229. Javanbakht M, Abolhasani F, Mashayekhi A, Baradaran HR, Jahangiri noudeh Y. Health Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Iran: A National Survey. *PLoS One*. 2012;7(8):e44526.

230. Saleh F, Ara F, Mumu SJ, Hafez MA. Assessment of health-related quality of life of Bangladeshi patients with type 2 diabetes using the EQ-5D: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):497.
231. Tran Kien N, Phuong Hoa N, Minh Duc D, Wens J. Health-related quality of life and associated factors among patients with type II diabetes mellitus: A study in the family medicine center (FMC) of Agricultural General Hospital in Hanoi, Vietnam. *Health Psychol Open*. 2021;8(1):205510292199617.
232. Homady A, Albasheer O, Bajawi A, Hamdi S, Awaf A, Madkhali T, et al. Health-related Quality of Life among Type 2 Diabetes Patients in Southern Province of Saudi Arabia using WHOQOL-BREF: A Cross-section Study. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(7).
233. Nilsson PM, Johansson SE, Sundquist J. Low educational status is a risk factor for mortality among diabetic people. *Diabet Med*. 1998;15(3):213–9.
234. Spasić A, Radovanović RV, Đorđević AC, Stefanović N, Cvetković T. Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2014;31(3):193–200.
235. Natarajan J, Mokoboto-Zwane S. Health-related Quality of Life and Domain-specific Associated Factors among Patients with Type2 Diabetes Mellitus in South India. *Review of Diabetic Studies*. 2022;18(1):34–41.
236. Roper NA. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7299):1389–93.
237. Bachmann MO, Eachus J, Hopper CD, Davey Smith G, Propper C, Pearson NJ, et al. Socio-economic inequalities in diabetes complications, control, attitudes and health service use: a cross-sectional study. *Diabetic Medicine*. 2003;20(11):921–9.
238. Tatulashvili S, Fagherazzi G, Dow C, Cohen R, Fosse S, Bihan H. Socioeconomic inequalities and type 2 diabetes complications: A systematic review. *Diabetes Metab*. 2020;46(2):89–99.
239. Brown AF. Socioeconomic Position and Health among Persons with Diabetes Mellitus: A Conceptual Framework and Review of the Literature. *Epidemiol Rev*. 2004;26(1):63–77.
240. Adler NE, Boyce T, Chesney MA, Cohen S, Folkman S, Kahn RL, et al. Socioeconomic status and health: The challenge of the gradient. *American Psychologist*. 1994;49(1):15–24.
241. Camacho F, Anderson RT, Bell RA, Goff DC, Duren-Winfield V, Doss DD, et al. Investigating correlates of health related quality of life in a low-income sample of patients with diabetes. *Qual Life Res*. 2002;11(8):783–96.
242. Abedini MR, Bijari B, Miri Z, Shakhs Emampour F, Abbasi A. The quality of life of the patients with diabetes type 2 using EQ-5D-5 L in Birjand. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):18.
243. Mishra SR, Sharma A, Bhandari PM, Bhochohibhoya S, Thapa K. Depression and Health-Related Quality of Life among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Nepal. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141385.
244. Barua L, Faruque M, Chowdhury HA, Banik PC, Ali L. Health-related quality of life and its predictors among the type 2 diabetes population of Bangladesh: A nation-wide cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2021;12(2):277–85.



245. Nguyen HTT, Moir M, Nguyen TX, Vu AP, Luong LH, Nguyen TN, et al. Health-related quality of life in elderly diabetic outpatients in Vietnam. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1347–54.
246. Baernholdt M, Yan G, Hinton I, Rose K, Mattos M. Quality of Life in Rural and Urban Adults 65 Years and Older: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Rural Health*. 2012;28(4):339–47.
247. Trief PM, Himes CL, Orendorff R, Weinstock RS. The Marital Relationship and Psychosocial Adaptation and Glycemic Control of Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1384–9.
248. Trief PM, Wade MJ, Britton KD, Weinstock RS. A Prospective Analysis of Marital Relationship Factors and Quality of Life in Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1154–8.
249. Eckert K. Impact of physical activity and bodyweight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;303.
250. Kang N, Liu X, Liao W, Tu R, Sang S, Zhai Z, et al. Health-related quality of life among rural adults with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Eur J Public Health*. 2021;31(3):547–53.
251. Wonde TE, Ayene TR, Moges NA, Bazezew Y. Health-related quality of life and associated factors among type 2 diabetic adult patients in Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *Heliyon*. 2022;8(8):e10182.
252. Jing X, Chen J, Dong Y, Han D, Zhao H, Wang X, et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):189.
253. Sawatzky R, Liu-Ambrose T, Miller WC, Marra CA. Physical activity as a mediator of the impact of chronic conditions on quality of life in older adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):68.
254. Asfaw MS, Dagne WK. Physical activity can improve diabetes patients' glucose control; A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2022;8(12):e12267.
255. Goodpaster BH, DeLany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, et al. Effects of Diet and Physical Activity Interventions on Weight Loss and Cardiometabolic Risk Factors in Severely Obese Adults. *JAMA*. 2010;304(16):1795.
256. Di Liegro, Schiera, Proia, Di Liegro. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):720.
257. Craft LL, Perna FM. The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2004;6(3).
258. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Jiles R, Giles WH. Clustering of Multiple Healthy Lifestyle Habits and Health-Related Quality of Life Among U.S. Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1770–6.
259. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Balluz LS, Brown DW, Giles WH. Clustering of Cardiovascular Disease Risk Factors and Health-Related Quality of Life among US Adults. *Value in Health*. 2008;11(4):689–99.
260. Mier N, Bocanegra-Alonso A, Zhan D, Zuniga MA, Acosta RI. Health-related quality of life in a binational population with diabetes at the Texas-Mexico border. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2008;23(3):154–63.

261. Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Assessment of Factors Associated with the Quality of Life in Korean Type 2 Diabetic Patients. *Internal Medicine*. 2013;52(2):179–85.
262. Daher AM, rAlMashoor SAH, Winn T. Glycaemic control and quality of life among ethnically diverse Malaysian diabetic patients. *Quality of Life Research*. 2015;24(4):951–8.
263. Mikailiūkštienė A, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Žagminas K, Sąlyga J, Stukas R. Quality of life in relation to social and disease factors in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit*. 2013;19:165–74.
264. Maddigan SL, Feeny DH, Majumdar SR, Farris KB, Johnson JA. Understanding the Determinants of Health for People With Type 2 Diabetes. *Am J Public Health*. 2006;96(9):1649–55.
265. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, et al. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(1):45–53.
266. Davis TME, Clifford RM, Davis WA. Effect of insulin therapy on quality of life in Type 2 diabetes mellitus: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;52(1):63–71.
267. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Welch G, Jacobson AM, Aponte JE, et al. Assessment of Diabetes-Related Distress. *Diabetes Care*. 1995;18(6):754–60.
268. Teli M, Thato R, Rias YA. Predicting Factors of Health-Related Quality of Life Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *SAGE Open Nurs*. 2023;9.
269. Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):18.
270. Donald M, Dower J, Coll JR, Baker P, Mukandi B, Doi SA. Mental health issues decrease diabetes-specific quality of life independent of glycaemic control and complications: findings from Australia’s living with diabetes cohort study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):170.
271. Al Hayek AA, Robert AA, Al Saeed A, Alzaid AA, Al Sabaan FS. Factors Associated with Health-Related Quality of Life among Saudi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Survey. *Diabetes Metab J*. 2014;38(3):220.
272. Walker RJ, Lynch CP, Strom Williams J, Voronca D, Egede LE. Meaning of illness and quality of life in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(5):665–9.
273. Gebremariam GT, Biratu S, Alemayehu M, Welie AG, Beyene K, Sander B, et al. Health-related quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital in Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(2):e0264199.
274. Carter N, Li J, Xu M, Li L, Fan X, Zhu S, et al. Health-related quality of life of people with type 2 diabetes and its associated factors at a tertiary care clinic in Ningbo, China: A cross-sectional study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(5).
275. Gåfvels C, Lithner F, Börjeson B. Living with Diabetes: Relationship to Gender, Duration and Complications. A Survey in Northern Sweden. *Diabetic Medicine*. 1993;10(8):768–73.

276. Dehesh T, Dehesh P, Gozashti MH. Metabolic factors that affect health-related quality of life in type 2 diabetes patients: a multivariate regression analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1181–8.
277. Kreider KE. Diabetes Distress or Major Depressive Disorder A Practical Approach to Diagnosing and Treating Psychological Comorbidities of Diabetes. *Diabetes Therapy.* 2017;8(1):1–7.
278. Bayani MA, Shakiba N, Bijani A, Moudi S. Depression and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Caspian J Intern Med.* 2022;13(2):335–42.
279. Derakhshanpour F, Vakili MA, Farsinia M, Mirkarimi K. Depression and Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(5).
280. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and Diabetes. *Arch Intern Med.* 2000 Nov 27;160(21):3278.
281. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, et al. Depression, Self-Care, and Medication Adherence in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2222–7.

## Biografija autora

Dr Milena Lačković rođena je 5. 05. 1981. godine u Beogradu gde ja završila osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 2000/2001. godine, a diplomirala je 2006/2007. godine sa prosečnom ocenom 9,46.

Specijalističke akademske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2007/2008. godine, a završni akademski specijalistički rad "Aktivacija i disfunkcija endotela i modifikacija ekstracelularnog matriksa u ranim fazama ateroskleroze" odbranila je 2010. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu upisala je 2009/2010. a 2018. godine je prihvaćena izrada doktorske disertacije od strane Univerziteta u Beogradu pod nazivom "Uticaj depresije na kvalitet života osoba sa dijabetes melitusom tip 2", mentor prof. dr Sandra Šipetić Grujičić.

Od 2010. godine je u stalnom radnom odnosu u KBC Zemun, odeljenje endokrinologije i dijabetesa.

2016. godine je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu položila specijalistički ispit iz interne medicine sa odličnim uspehom.

Za kliničkog asistenta iz uže oblasti endokrinologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu izabrana je 2017. godine, a reizabrana 2021. i 24. godine.

Usmeni ispit iz uže specijalizacije iz endokrinologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu položila je 2019. godine.

Objavila je 64 naučna rada od kojih 11 radova in extenso u časopisima sa JCR (Journal Citation Reports) liste. Bila je saradnik u 2 naučno-istraživačka projekta (2011-2019) finansirana od Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije pod nazivom "Epidemiološka istraživanja faktora rizika za odabrane poremećaje zdravlja" čiji je rukovodilac prof. dr Sandra Šipetić Grujičić i "Karatidna bolest u Srbiji: patološka dinamika, prevencija, dijagnostika i inovativni terapijski postupci" čiji je rukovodilac akademik Đorđe Radak.

Član je Sorskog lekaskog društva . Govori engleski jezik.

образац изјаве о ауторству

### Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Милена Лачковић

Врој индекса 2017/5118

Изјављујем да је докторска дисертација под насловом

**Утицај депресије на квалитет живота особа са дијабетес мелитусом тип 2.**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 01.07.2024.

Потпис аутора

---

Образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије**

Име и презиме аутора Милена М Лачковић

Број индекса 2017/5118

Студијски програм Епидемиологија

Наслов Утицај депресије на квалитет живота особа са дијабетс мелитусом тип 2

Ментор Проф. Др Сандра Шипетић Грујичић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума**

**Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 01.07.2024.

Потпис аутора

---

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис аутора

У Београду,

Потпис аутора

---