



REVISIÓN

Diabetes mellitus y trastorno depresivo, un mal binomio

Joana Nicolau* y Lluís Masmiquel

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

Recibido el 7 de noviembre de 2012; aceptado el 14 de enero de 2013
Disponible en Internet el 8 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Trastorno depresivo;
Calidad de vida

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Depressive disorder;
Quality of life

Resumen La diabetes tipo 2 y el trastorno depresivo son 2 enfermedades crónicas con una alta prevalencia en los países desarrollados, y con un impacto negativo sobre la calidad y la esperanza de vida. En los últimos años se ha demostrado que ambas entidades se hallan fuertemente asociadas, existiendo un mayor riesgo de desarrollar un trastorno depresivo entre la población diabética, así como de presentar alteraciones en la homeostasis de la glucosa si existe un síndrome depresivo. La coexistencia de una depresión en los pacientes diabéticos condiciona una mayor dificultad en el manejo de la enfermedad y en el control metabólico, un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones crónicas, una disminución de la calidad de vida y un aumento del gasto sanitario. Ello ha suscitado el interés de las sociedades científicas, que ya aconsejan evaluar periódicamente el estado de ánimo. Sin embargo, la escasa experiencia a nivel clínico y los resultados contradictorios a nivel científico hacen que la elaboración de conclusiones resulte prematura.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diabetes mellitus and depressive disorder, an undesirable association

Abstract Type 2 diabetes and depressive disorder are 2 chronic diseases highly prevalent in developed countries and with a negative impact on quality of life and life expectancy. In recent years, both conditions have been shown to be strongly associated. Thus, diabetics have an increased risk of suffering depressive disorder, as well as impaired glucose homeostasis, if they experience depression. In diabetic patients, concurrent depression is associated to greater difficulties in disease management and metabolic control, increased risk of developing chronic complications, decreased quality of life, and higher healthcare expenses. As a result, the interest of diabetic scientific societies in this association has increased, and they recommend regular mood assessment in diabetic patients. However, the limited clinical experience available and the conflicting results reported to date make it difficult to draw conclusions.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el trastorno depresivo (TD) son 2 enfermedades crónicas que tienen un impacto negativo sobre la calidad y la esperanza de vida¹.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jnicolauramis@gmail.com (J. Nicolau).

Datos de la Federación Internacional de Diabetes indican que en la actualidad existen unos 366 millones de individuos en edad adulta con DM2; es decir, aproximadamente un 8,3% de la población mundial². Asimismo, se estima que, debido a sus complicaciones, se pierden 23 millones de años de vida ajustados por calidad³.

Por otro lado, alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo padecen un TD. Concretamente, en Europa, su prevalencia se estima en un 7% de la población⁴. Este hecho resulta muy relevante sabiendo que el TD es responsable de la mayor proporción de consecuencias adversas no mortales relacionadas con la salud y supone alrededor de un 12% de años totales vividos con discapacidad. Además, se asocia a absentismo laboral y disminución de la productividad, así como también a un importante incremento del consumo de los recursos sanitarios⁵. De hecho, el TD es, en mujeres, la segunda causa de años de vida perdidos ajustados por discapacidad, y la décima en varones⁶.

Relación entre diabetes y trastorno depresivo

Ya hace más de 300 años, el médico británico Thomas Willis sugirió una probable relación entre la DM2 y el TD, al afirmar que la DM era consecuencia de un «período de tristeza»⁷.

Desde entonces, numerosos estudios coinciden en que existe una asociación entre la DM2 y el TD⁸⁻²⁴. En esta línea, un metaanálisis de Anderson et al. estima que la prevalencia de TD, diagnosticado mediante entrevista estructurada, en pacientes con DM2 es del 11%. Esta aumenta hasta el 31% si se incluye a individuos con síntomas depresivos clínicamente relevantes, aunque no cumplan criterios diagnósticos de TD¹⁹. Lógicamente, la prevalencia de TD puede variar en función del nivel de desarrollo socioeconómico del país, del subgrupo étnico, de los criterios diagnósticos y de las características clínicas de la población diabética^{9,14,17,19-24}. Por otro lado, la mayoría de estos trabajos tienen un diseño transversal que impide establecer una relación temporal o causal. Sin embargo, diversos estudios prospectivos indican que existe un aumento del riesgo de padecer un TD entre los individuos con DM2, así como de desarrollar una DM2 en pacientes deprimidos^{10,13,16,17}. Igualmente, algunos metaanálisis detectan una relación bidireccional entre ambas entidades^{9,11,12}. Recientemente, Renn et al.¹⁰, en una revisión sistemática, han observado que el riesgo relativo (RR) de DM2 en individuos con un TD es de 1,60 (intervalo de confianza [IC] 95% 1,37-1,88). De la misma manera, aunque de menor magnitud, detectan un aumento del RR de TD en pacientes diabéticos (1,15 [IC 95% 1,02-1,30]). Los diferentes estudios de prevalencia de TD en la diabetes se hallan resumidos en la [tabla 1](#).

Trastorno depresivo como consecuencia de la diabetes

Una de las causas que podrían explicar el riesgo incrementado de TD entre los pacientes diabéticos sería el impacto psicosocial que conlleva el ser diagnosticado de una enfermedad crónica¹¹. La demanda de autocuidado para mantener un buen control metabólico, el temor a presentar complicaciones crónicas a medio-largo plazo, etc., pueden desembocar en un estado ansioso-depresivo, especialmente

en aquellos sujetos con escaso apoyo social y con un nivel cultural bajo¹². Sin embargo, la observación de una mayor prevalencia de síntomas depresivos respecto a la población general, incluso en pacientes diabéticos no diagnosticados, hace que la teoría psicosocial no sea suficiente para explicar *per se* el aumento del riesgo de TD en la DM2¹⁸. Por otro lado, diversos cambios bioquímicos secundarios a la DM2 serían la base de una hipótesis biológica que permitiría explicar el mayor riesgo de TD entre la población diabética^{8,11}. El incremento de moléculas proinflamatorias circulantes, la hiperglucemia y, probablemente, el hiperinsulinismo contribuirían a un estado de inflamación crónica de bajo grado. El paso de estas citocinas proinflamatorias al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica facilitaría el desarrollo de un TD mediante la activación de diferentes vías, como la síntesis de citocinas por parte de las células de la microglía, la activación de células similares a macrófagos en las áreas periventriculares, alteraciones en la concentración de neurotransmisores, disminución de la neuroplasticidad y la hiperactivación del eje adrenal⁸. De hecho, en los pacientes con DM2 se ha demostrado una disminución del volumen en áreas del cerebro implicadas en la etiopatogenia del TD, como el hipocampo y la amígdala²⁵. Por último, a día de hoy se desconoce si la relación entre DM2 y TD podría explicarse a través de un mecanismo genético. Se sabe que el TD tiene una herencia poligénica con una heredabilidad, basada en estudios en gemelos, de hasta el 40-50%. Se han sugerido múltiples anomalías genéticas, como polimorfismos en la región promotora del transportador de serotonina, genes relacionados con los procesos neurotróficos, polimorfismos en el gen que codifica el factor neurotrófico cerebral, etc., ninguna de ellas confirmada ni relacionada con los defectos genéticos de la DM2²⁶.

Trastorno depresivo como factor predisponente de diabetes mellitus tipo 2

Se ha sugerido que el mayor riesgo de desarrollar una DM2 entre los sujetos con un TD puede atribuirse al estilo de vida adoptado por la mayoría de ellos. El TD se asocia de forma significativa a un mayor índice de masa corporal, peores hábitos dietéticos, y a un mayor sedentarismo¹⁰. Golden et al. estudiaron la posible asociación entre el TD y la mayor incidencia de DM2, así como la influencia que ejercía el estilo de vida. Las tasas de DM2 *de novo* fueron significativamente superiores en el grupo con un TD. Sin embargo, estas diferencias desaparecían tras ajustar por hábitos de vida (tabaquismo, ingesta enólica, consumo medio diario de kilocalorías y actividad física)²⁷. Por otro lado, se sabe que el propio tratamiento farmacológico del TD puede tener efectos nocivos sobre el control glucémico, si bien por sí solo no explica totalmente el riesgo aumentado de DM2, ya que este también está incrementado en individuos con un TD no diagnosticado o sin tratamiento farmacológico^{8,28}. En otra línea, la hipótesis biológica también intenta explicar la mayor incidencia de DM2 en los sujetos con un TD. La síntesis incrementada de citocinas proinflamatorias (interleucina-1 β , factor de necrosis tumoral- α , interleucina-6) en el sistema nervioso central comportaría una inflamación a nivel sistémico por el paso de estas a través de la barrera hematoencefálica. Ello condu-

Tabla 1 Prevalencia de trastorno depresivo en la población diabética en diferentes estudios realizados

Autor (año)	Tipo de estudio	Muestra	Método de cribado del trastorno depresivo	Prevalencia de trastorno depresivo en la diabetes mellitus
Gavard et al. ²¹ (1993)	Revisión sistemática	20 estudios (DM tipo 1 y tipo 2)	Cuestionarios autoaplicados y/o entrevista estructurada	Prevalencia de TD en individuos DM de 8,5-27,3% (media 14%)
Anderson et al. ¹⁹ (2001)	Metaanálisis	42 estudios (DM tipo 1 y tipo 2). N = 21.351 adultos	Cuestionarios autoaplicados y/o entrevista estructurada	Prevalencia del 11%. Esta aumenta hasta 31% si se incluyen pacientes con síntomas clínicos relevantes, aunque sin cumplir criterios diagnósticos de TD
Ali et al. ²² (2006)	Revisión sistemática	10 estudios aleatorizados (DM tipo 1 y tipo 2). N = 51.331	Cuestionarios autoaplicados y/o entrevista estructurada	Prevalencia de TD en individuos DM de 17,6% (OR 1,6; IC 95% 1,2-2) vs. 9,8% en población general. Prevalencia mayor en mujeres DM (23,8 vs. 12,8%)
De Jonge et al. ¹⁴ (2006)	Estudio epidemiológico	4.803 individuos mayores de 55 años, de los cuales 597 eran DM (12,5%)	Cuestionarios autoaplicados y/o entrevista estructurada	Prevalencia de TD en individuos DM de 15,4% (tras ajustar por factores confusores) (OR 1,41; IC 95% 1,08-1,83)
Knol et al. ¹¹ (2006)	Estudio transversal	4.747 sujetos mayores de 18 años con DM diagnosticada (tipo 1 o tipo 2) o no, prediabetes	Cuestionario autoaplicado y/o estar bajo tratamiento antidepresivo	Prevalencia de TD en individuos DM diagnosticados de 29,7% (vs. DM no diagnosticada 20%, prediabetes 17,5%)
Li et al. ²⁰ (2008)	Estudio epidemiológico	18.814 sujetos mayores de 18 años (DM tipo 1 y tipo 2)	Cuestionario autoaplicado	La tasa de prevalencia media de TD ajustado por edad: 8,3% (variando del 2 al 28,8% en los diferentes estados americanos)
Koopmans et al. ¹⁷ (2009)	Estudio transversal	1.269 pacientes con DM tipo 2	Cuestionario autoaplicado	Prevalencia de TD en individuos DM de 11%
Shehatah et al. ²⁴ (2010)	Estudio transversal	458 pacientes con DM tipo 2 vs. 546 sujetos no DM	Cuestionario autoaplicado y/o estar bajo tratamiento antidepresivo	Prevalencia de TD en individuos DM tipo 2 de 32,1 vs. 16% en sujetos sin DM (p < 0,0001)
Ali et al. ²³ (2010)	Revisión sistemática	14 estudios realizados en individuos adultos con DM (tipo 1 y tipo 2)	Cuestionarios autoaplicados y/o entrevista estructurada	Prevalencia de TD en individuos DM de 17,6 vs. 9,8% en sujetos sin DM
Nicolau et al. ⁴⁸ (2012)	Estudio transversal	213 pacientes con DM tipo 2	Cuestionario autoaplicado y entrevista estructurada o estar bajo tratamiento antidepresivo	Prevalencia de TD en individuos DM tipo 2 de 54,9%

DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; TD: trastorno depresivo.

ciría a una situación de insulinoresistencia y de disfunción celular β y, finalmente a una DM2⁸. Además, en el TD existe una hiperactivación del eje corticotropo que conlleva, por un lado, un estado proinflamatorio al deprimir el sistema inmune, y por otro, induce una situación de insulinoresistencia por el efecto contrarregulador del cortisol²⁹. Con todo ello, sería tentador sugerir que los pacientes diabéticos con un TD concomitante tienen unos niveles superiores de citoquinas proinflamatorias que aquellos sin un TD asociado y, por ende, presentan un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones crónicas, si bien esta hipótesis aún no se ha podido demostrar²⁷.

Impacto del trastorno depresivo en el grado de control metabólico

En un estudio prospectivo a 4 años, Richardson et al. observaron que los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) eran persistentemente superiores en el grupo de DM2 con un TD asociado en comparación con aquellos individuos sin TD³⁰. Actualmente, existe evidencia suficiente para afirmar que el TD dificulta los cuidados necesarios para mantener un adecuado control y la adherencia al tratamiento farmacológico, y se asocia a hábitos de vida menos saludables (sedentarismo y dietas con un alto contenido calórico)³¹⁻³³. Ello se atribuye, en parte, a que una actitud positiva del individuo con DM2 es crucial para el manejo de la enfermedad, y el TD se asocia a una percepción negativa de la capacidad de automanejo³⁴.

Efecto del trastorno depresivo sobre las complicaciones crónicas de la diabetes

Si se ha demostrado que el TD dificulta el control metabólico, es lógico pensar que los pacientes diabéticos con un TD concomitante presentarán más complicaciones crónicas. De Groot et al. publicaron un metaanálisis en el que se incluyeron 27 estudios realizados en DM1 y DM2. Existían más complicaciones crónicas entre los pacientes diabéticos diagnosticados de un TD, incluyendo retinopatía diabética, nefropatía diabética, polineuropatía diabética y disfunción eréctil³⁵. En relación con las complicaciones macrovasculares, se ha observado un incremento de la prevalencia de enfermedad cardiovascular entre aquellas mujeres diabéticas posmenopáusicas con un TD concomitante³⁶.

En cuanto a si la mortalidad es superior en individuos con DM2 y TD, los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento coinciden en que el riesgo de muerte por cualquier causa es superior en estos sujetos en los que coexisten las 2 enfermedades crónicas, en comparación con aquellos individuos sanos y también con aquellos que presentan solo una de las 2 enfermedades, incrementándose dicho riesgo en más del 50%³⁷. Egede et al., en una cohorte de 10.025 sujetos del *National Health and Nutrition Examination Survey I*, que fueron seguidos durante 8 años, evidenciaron que el RR de muerte por cualquier causa en este colectivo era de 2,50 (IC 95% 2,04-3,08)³⁸. Igualmente, el riesgo de muerte por cualquier causa y de muerte de origen cardiovascular aumentó de forma significativa en 78.282 mujeres pertenecientes a la cohorte del *Nurses Health Study* (2,07 [IC 1,79-2,40] y 2,72 [IC 2,09-3,54], respectivamente)³⁹.

Efecto del trastorno depresivo en la calidad de vida y el entorno laboral

La DM2 y el TD son 2 enfermedades crónicas que ya, por separado, se asocian a una pérdida de capacidad funcional. De hecho, la *razón de riesgos (odds ratio)* de discapacidad funcional es hasta 7 veces superior entre los sujetos con DM2 y deprimidos en comparación con aquellos sin ninguna de estas 2 entidades, así como, aunque sin ser significativo, cuando solo presentan una de las 2 enfermedades⁴⁰. Ello repercute en el ámbito laboral, llegándose a perder, por término medio, más de 7 días de trabajo anuales⁴¹. Asimismo, esta pérdida de funcionalidad también influye negativamente en la calidad de vida⁴². Todo ello evidencia que la coexistencia de DM2 y TD en un mismo individuo tiene un efecto sinérgico negativo en la capacidad funcional y la calidad de vida.

Consumo de recursos sanitarios

Está demostrado que en los sujetos en los que coexiste la DM2 con un TD se observa una mayor frecuencia de visitas ambulatorias, tanto en atención primaria como en especializada⁴³. Por otro lado, si la coexistencia de un TD en los pacientes diabéticos condiciona un incremento de las complicaciones crónicas, se podría suponer que en estos sujetos el gasto sanitario también se verá afectado a causa de su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, a día de hoy, aún no existen estudios de costes que confirmen dicha suposición.

Influencia del tratamiento

No existe duda alguna de que el TD tiene efectos deletéreos en los pacientes con DM2, tanto a nivel metabólico como psicológico, y su tratamiento va dirigido a mejorar ambos aspectos. Las intervenciones para mejorar los síntomas depresivos se pueden clasificar en 3 tipos: psicosociales, farmacológicas y mixtas⁴⁴.

El régimen psicosocial más utilizado entre los sujetos con DM2 es la terapia cognitivo-conductual (TCC). Los estudios publicados hasta el momento muestran que la TCC resulta efectiva para tratar los síntomas depresivos en los sujetos diabéticos. Sin embargo, los resultados son controvertidos en cuanto a si este tipo de intervención contribuye a mejorar el autocuidado y el control glucémico^{44,45}. Asimismo, la heterogeneidad de las muestras, las diferentes definiciones de TD, la ausencia de estratificación de los individuos en función del grado de control metabólico, etc., hacen que la elaboración de conclusiones resulte difícil. En este sentido, el único estudio aleatorizado hasta ahora publicado es de Lustman et al., quienes observaron que a los 6 meses de tratamiento, y pese a no haber hallado diferencias inmediatamente después de la intervención, los pacientes con una DM2 aleatorizados a TCC tenían concentraciones de HbA_{1c} inferiores a las de aquellos que solo habían recibido educación diabetológica (9,5 vs. 10,9%; $p=0,03$). Curiosamente, en los pacientes con DM2 bajo TCC existía una menor frecuencia de autoanálisis⁴⁶.

En cuanto al tratamiento farmacológico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son el grupo

de antidepresivos más frecuentemente prescritos por su eficacia y perfil de seguridad. Además, dado que se ha demostrado que pueden reducir los niveles de glucosa y favorecer la pérdida ponderal, son los fármacos de elección para el tratamiento del TD entre la población con DM2. Por el contrario, el uso de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa en los sujetos diabéticos es menos popular. Este hecho se debe a que su uso se ha asociado a hiperglucemia y a aumento de peso, respectivamente⁴⁵. Otros antidepresivos, como el bupropión, han demostrado reducciones significativas tanto de los síntomas depresivos como del índice de masa corporal y de la HbA_{1c}. Sin embargo, la mejoría en las concentraciones de HbA_{1c} solo se mantenía si persistía un adecuado control de la depresión⁴⁷. En la mayoría de los estudios hasta el momento publicados, la mejoría y/o remisión del TD en los pacientes con DM2 bajo tratamiento farmacológico resulta evidente, pero parece que dichos fármacos son poco eficaces a la hora de optimizar el control metabólico. En esta línea, nuestro grupo ha observado que el tratamiento con citalopram (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) durante 6 meses en una muestra de individuos con una DM2 con criterios de TD mejora la calidad de vida y la sintomatología depresiva, pero no el grado de control metabólico⁴⁸.

Se obtienen resultados similares al combinar la TCC y la terapia farmacológica para el tratamiento del TD, es decir, se consigue un control de la sintomatología depresiva, aunque sin evidenciarse resultados positivos a nivel glucémico^{44,45}.

Cabe destacar que los estudios publicados hasta ahora tienen importantes limitaciones, como es un tamaño muestral pequeño y una corta duración (que podría dificultar la evidencia de mejoría a nivel metabólico), así como la heterogeneidad de las muestras interestudios e intraestudios en cuanto al tipo de diabetes y al tratamiento antidepresivo evaluado. Por otra parte, en general, los cambios en la sintomatología depresiva se han evaluado en base a la significación estadística y no a la repercusión clínica real. En otras palabras, al evidenciarse mejorías en la puntuación de los tests de depresión se desconoce el grado de impacto en el marco personal y si ello repercute positivamente en los hábitos de vida, el manejo de la DM2 o incluso en un cambio en la gravedad clínica del TD.

En referencia a la otra cara de la moneda, es decir, si la mejora del control metabólico reduce la sintomatología depresiva, podemos afirmar que, hoy por hoy, la respuesta a esta cuestión se desconoce. Tampoco se sabe si es posible obtener efectos diferentes sobre la sintomatología depresiva en función del fármaco hipoglucemiante utilizado para mejorar el control. En este sentido, cabe recordar que, a diferencia de otros hipoglucemiantes, se sabe que algunos de los nuevos agonistas del receptor del péptido análogo a glucagón tipo 1 atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen actividad sobre la fisiología cerebral⁴⁹.

Líneas de futuro

Desde el punto de vista de la clínica, las diferentes sociedades de expertos en diabetes están tomando conciencia del binomio DM2-TD. De hecho, en sus recomendaciones sobre el manejo de la diabetes aconsejan una evalua-

ción inicial del estado de ánimo, determinar el grado de estrés condicionado por la diabetes, conocer el entorno social del individuo, y descartar la aparición de un TD en caso de un empeoramiento del control glucémico difícilmente explicable por otros motivos⁵⁰. A pesar de ello, el nivel de conocimientos acerca del diagnóstico y tratamiento del TD en la diabetes por parte de los profesionales es aún subóptimo. Ello hace que en la mayoría de las ocasiones el tratamiento sea incorrecto o, en el peor de los casos, inexistente. En este sentido, nosotros hemos podido comprobar cómo en una serie de pacientes con DM2, un porcentaje importante de ellos está sin diagnosticar y, lo que es más importante, una proporción elevada de pacientes, incluso diagnosticados, no recibía tratamiento adecuado⁵¹. En esta línea, cabría reforzar esta área de conocimiento en los programas de formación sobre diabetes y fomentar el manejo adecuado de los pacientes. No debemos olvidar que, aunque no se haya podido demostrar que el tratamiento de la depresión mejora el control metabólico, sí consigue mejoras significativas en el estado de ánimo y en las escalas de calidad de vida.

En referencia a la investigación, hacen falta más estudios que identifiquen los mediadores del TD en la diabetes y viceversa, especialmente aquellos mediadores modificables o tratables. Para ello, es necesario fomentar la realización de estudios longitudinales, generalizables y con criterios diagnósticos homogéneos. Así, existen pocos datos sobre la fiabilidad y validez de las diferentes herramientas diagnósticas de depresión en la DM2. También, es escasa la información sobre la aplicabilidad de estos instrumentos frente a diferentes situaciones socioculturales⁵². Por otro lado, es muy importante identificar, definir y homogeneizar el diagnóstico de las comorbilidades y factores sociodemográficos asociados que puedan influir en los resultados⁵³. Ambos aspectos permitirán identificar mejor a los diferentes grupos de riesgo y contribuirán al diseño de mejores estrategias terapéuticas. En cuanto a estas últimas, hay que recordar que existen lagunas derivadas del uso de diferentes antidepresivos que impiden comparar resultados. Hacen falta estudios de mayor tamaño y a más largo plazo que cuantifiquen no solo el impacto que tienen los diferentes tratamientos antidepresivos en las escalas de depresión, sino también en el marco personal, en la calidad de vida y en el manejo de la diabetes. En este sentido, son escasos los datos sobre farmacoeconomía. Por último, queremos resaltar que el impacto de la mejoría del control metabólico y de los diferentes hipoglucemiantes sobre el TD se desconoce.

En conclusión, podemos afirmar que la DM2 y el TD son 2 entidades íntimamente relacionadas. Ambas coinciden con mucha frecuencia y no es raro que, en los pacientes diabéticos, el TD esté infradiagnosticado e infratratado. Por otro lado, la coexistencia de ambas enfermedades se asocia a un peor grado de control metabólico y a una mayor dificultad de manejo. De la misma manera, supone un mayor riesgo de complicaciones crónicas y un aumento considerable de la morbimortalidad. Por ello, podríamos afirmar que estamos frente a un mal binomio al que vale la pena dedicar esfuerzos, tanto en el ámbito de la investigación como de la práctica clínica. En la investigación, destacaríamos la necesidad de realizar estudios prospectivos con

critérios homogêneos que permitam avançar em diferentes estratégias terapêuticas. En la práctica clínica, parece básico profundizar en la formación y la concienciación de los diferentes profesionales implicados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- O'Connor PJ, Crain A, Rush WA, Hanson AM, Fischer LR, Kluznik JC. Does diabetes double the risk of depression? *Ann Fam Med*. 2009;7:328–33.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011.
- International Diabetes Federation. The human, social and economic impact of diabetes. 2008. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes_and_Depression.pdf
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617–27.
- World Health Organization. Revised global burden of disease (GBD) 2002 estimates. 2005. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/index.html
- Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease-implications for future research. *JAMA*. 2001;5:535–9.
- Willis T. *Diabetes: A medical odyssey*. Tuckahoe, New York; 1971.
- Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:658–76.
- Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2383–90.
- Renn BN, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2011;31:1239–46.
- Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006;49:837–45.
- Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2000;23:1556–62.
- Aarts S, van den Akker M, van Boxtel MP, Jolles J, Winkens B, Metsemakers JF. Diabetes mellitus type II as a risk factor for depression: A lower than expected risk in a general practice setting. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:641–8.
- De Jonge P, Roy JF, Saz P, Marcos G, Lobo A. Prevalent and incident depression in community-dwelling elderly persons with diabetes mellitus: Results from the ZARADEMP project. *Diabetologia*. 2006;49:2627–33.
- Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res*. 2007;62:31–8.
- Eriksson AK, Ekblom A, Granath F, Hilding A, Efendic S, Ostenson CG. Psychological distress and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle aged men and women. *Diabet Med*. 2008;25:834–42.
- Koopmans B, Pouwer F, de Bie R, Leusink G, Denollet J, Pop V. Associations between vascular co-morbidities and depression in insulin-naïve diabetes patients: The DIAZOB Primary Care Diabetes study. *Diabetologia*. 2009;52:2056–63.
- Muselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54:317–29.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;6:1069–78.
- Li C, Ford ES, Strine TW, Mokdad AH. Prevalence of depression among US adults with diabetes: Findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care*. 2008;31:105–7.
- Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care*. 1993;16:1167–78.
- Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2006;23:1165–73.
- Ali S, Stone M, Skinner TC, Robertson N, Davies M, Khunti K. The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: A systematic literature review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:75–89.
- Shehatah A, Rabie MA, Al-Shahry A. Prevalence and correlates of depressive disorders in elderly with type 2 diabetes in primary health care settings. *J Affect Disord*. 2010;123:197–201.
- McIntyre RS, Kenna HA, Nguyen HT, Law CW, Sultan F, Woldeyohannes HO, et al. Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: Points of pathophysiological commonality with mood disorders? *Adv Ther*. 2010;27:63–80.
- Levinson DF. The genetics of depression: A review. *Biol Psychiatry*. 2006;60:84–92.
- Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*. 2008;299:2751–9.
- Pyykkönen AJ, Räikkönen K, Tuomi T, Eriksson JG, Groop L, Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: Results from the PPP-Botnia Study. *Ann Med*. 2012;44:279–88.
- Golden RZ. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2007;3:252–9.
- Richardson LK, Egede LE, Mueller M, Echols CL, Gebregziabher M. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:509–14.
- Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;12:2398–403.
- Lin EH, 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;27:2154–60.
- Gonzalez JS, Safren SA, Delahanty LM, Cagliero E, Wexler DJ, Meigs JB, et al. Symptoms of depression prospectively predict poorer self-care in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:1102–7.
- Egede LE, Ellis C. The effects of depression on diabetes knowledge, diabetes self-management, and perceived control in indigent patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:213–9.
- De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63:619–30.
- Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, McGill JB, Carney RM. Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med*. 2003;65:376–83.
- Zhang X, Norris SL, Gregg EW, Cheng YJ, Beckles G, Kahn HS. Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes. *Am J Epidemiol*. 2005;161:652–60.
- Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1339–45.

39. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco O, Willet WC, et al. Increased mortality risk in women with depression and diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:42–50.
40. Egede LE. Diabetes, major depression and functional disability among US adults. *Diabetes Care*. 2004;27:421–8.
41. Egede LE. Effects of depression on work loss and disability bed days in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1751–3.
42. Grandy S, Chapman RH, Fox KM. Quality of life and depression of people living with type 2 diabetes mellitus and those at low and high risk for type 2 diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Int J Clin Pract*. 2008;62:562–8.
43. Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:464–70.
44. Petrak F, Herpertz S. Treatment of depression in diabetes: An update. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:211–7.
45. Markowitz S, González JS, Wilkinson JL, Safren SA. Treating depression in diabetes: Emerging findings. *Psychosomatics*. 2011;52:1–18.
46. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behaviour therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;129:613–21.
47. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care*. 2007;30:459–66.
48. Nicolau Ramis J, Francés Artigas C, Rivera Irigoín R, Olivares Alcolea J, Gil Palmer A, Gómez Gómez A, et al. Treating depression in type 2 diabetic patients improves depressive symptoms and quality of life but not metabolic control. *Endocrine Abstracts*. 2012;29:P666.
49. Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lisixenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neuroscience*. 2012;13:33–9.
50. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11–63.
51. Nicolau J, Rivera R, Francés C, Olivares J, Rodríguez I, Gómez LA, et al. Prevalence of depressive syndrome in type 2 diabetes. Sociodemographic, clinical and biochemical differences. *Endocrine Abstracts*. 2011;26:P719.
52. Lloyd CE, Roy T, Begum S, Mughal S, Barnett AH. Measuring psychological wellbeing in South Asians with diabetes: a qualitative investigation of the PHQ-9 and the WHO-5 as potential screening tools for measuring symptoms of depression. *Diabet Med*. 2012;29:140–7.
53. Albers B, Kruse J, Giani G, Icks A. Diabetes and incident depression: Is the association mediated or modified by sociodemographic factors or co-morbidities? A systematic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119:591–8.