

Diabetes y depresión. Cuestión de riesgo

Iván González Tejón¹, Susana González Tejón²

¹Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Complex Assistencial en Salut Mental Benito Menni. Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

²Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. EAP Raval Sud, Barcelona. Miembro del Grupo TMS SAP Litoral

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus (DM) y depresión cuentan con 382 y 350 millones de afectados en el mundo, respectivamente, según datos de la Organización Mundial de la Salud. Esta elevada prevalencia de dos patologías crónicas con presencia de comorbilidad motiva una mayor preocupación al conocer el impacto de su asociación, descrito en numerosos trabajos.

Los pacientes con DM tipo 2 (DM2) tienen mayor riesgo de presentar depresión o recurrencias de episodios depresivos¹ con prevalencias de síntomas depresivos o diagnóstico de depresión de alrededor del doble respecto a la población general. Anderson et al. observaron una prevalencia del trastorno depresivo del 11 % en población diabética utilizando la entrevista estructurada en el diagnóstico de la depresión². Katon et al. en 2008³ hallaron un 15,5 % de diagnósticos de depresión y, en el estudio de Verma et al. de 2010, el 31,1 % de los pacientes (diabéticos) presentaron síntomas depresivos significativos⁴. Otro de los trabajos valorados en esta revisión, el metaanálisis de Nouwen et al. de 2010, mostró valores de riesgo relativo (RR) de 1,24 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,09-1,40)¹ de presentar episodios depresivos en personas con DM. Todos ellos son datos que traducen una clara vulnerabilidad de los pacientes diabéticos al trastorno depresivo.

En la otra dirección, Knol et al. sugieren en su metaanálisis la asociación entre depresión y la aparición de DM2 con incrementos del riesgo del 37 % de desarrollarla entre población afecta de depresión⁵. Otro metaanálisis, de Mezuk et al., comunicó un RR de desarrollar DM asociada a depresión como patología de base de 1,6 (IC del 95 %: 1,37-1,88)⁶.

Kan et al. relacionaron la aparición de resistencia a la insulina en pacientes con depresión⁷. Pan et al. realizaron otra revisión a partir de un metaanálisis de estudios epidemiológicos que reveló una *odds ratio* entre depresión y síndrome metabólico de 1,42 (IC del 95 %: 1,28-1,57), concluyendo que la relación entre depresión y DM podría iniciarse

de forma precoz con la aparición del síndrome metabólico como una condición intermedia⁸. Este aspecto muy posiblemente afecta al resultado de algunos estudios observacionales que no valoran esta situación basal⁵.

CONSECUENCIAS

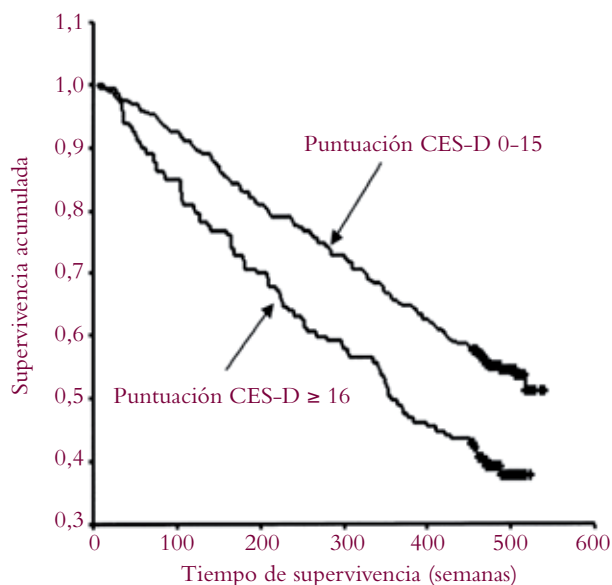
El resultado final, sin entrar en aspectos relativos a la causalidad o posibles limitaciones en los estudios (son ejemplos la heterogeneidad de los métodos diagnósticos utilizados en depresión o la variable existencia de una valoración basal del metabolismo glucémico), determina en los pacientes diabéticos con depresión una situación que tendrá consecuencias en su evolución.

La asociación entre DM y depresión traduce consecuencias para el paciente, como son un déficit de autocuidado (hábitos dietéticos, actividad física, revisiones periódicas, etc.), menor adherencia al tratamiento (tres veces mayor que en la población diabética sin depresión)⁹⁻¹¹ o la aparición de sobrepeso y obesidad. Son factores que inciden en un adecuado control metabólico y que dan lugar a la aparición de complicaciones, deterioro de la calidad de vida e incremento de la mortalidad (sobre todo de causa cardiovascular)^{3,7,9,12}, aspectos, todos ellos, relacionados con un aumento del gasto sanitario^{3,4} (figura 1).

FISIOPATOLOGÍA

A pesar de que los mecanismos que relacionan ambas entidades no quedan claros en la literatura, al valorar la fisiopatología de la DM y de los trastornos depresivos se observan puntos comunes que podrían postularse como la base de esta asociación, descrita por muchos autores como bidireccional⁶. Los aspectos de la fisiopatología de depresión y DM más destacados en los trabajos revisados son los que se indican a continuación.

Figura 1. Supervivencia de una población diabética con o sin criterios de depresión grave (depresión grave, puntuación de CES-D ≥ 16). Obtenido de Williams et al.¹⁹



CES-D: Center for epidemiologic studies depression scale.

El carácter crónico de la DM, la carga de autocuidado y su impacto psicosocial sería un importante factor para el desarrollo de sintomatología depresiva¹³. Esta teoría, por sí sola, no explicaría la prevalencia observada. La asociación entre alteraciones del metabolismo de la glucosa con el se-

dentarismo o la obesidad central tendrá un efecto negativo en la autopercepción que puede favorecer la aparición de clínica depresiva⁸.

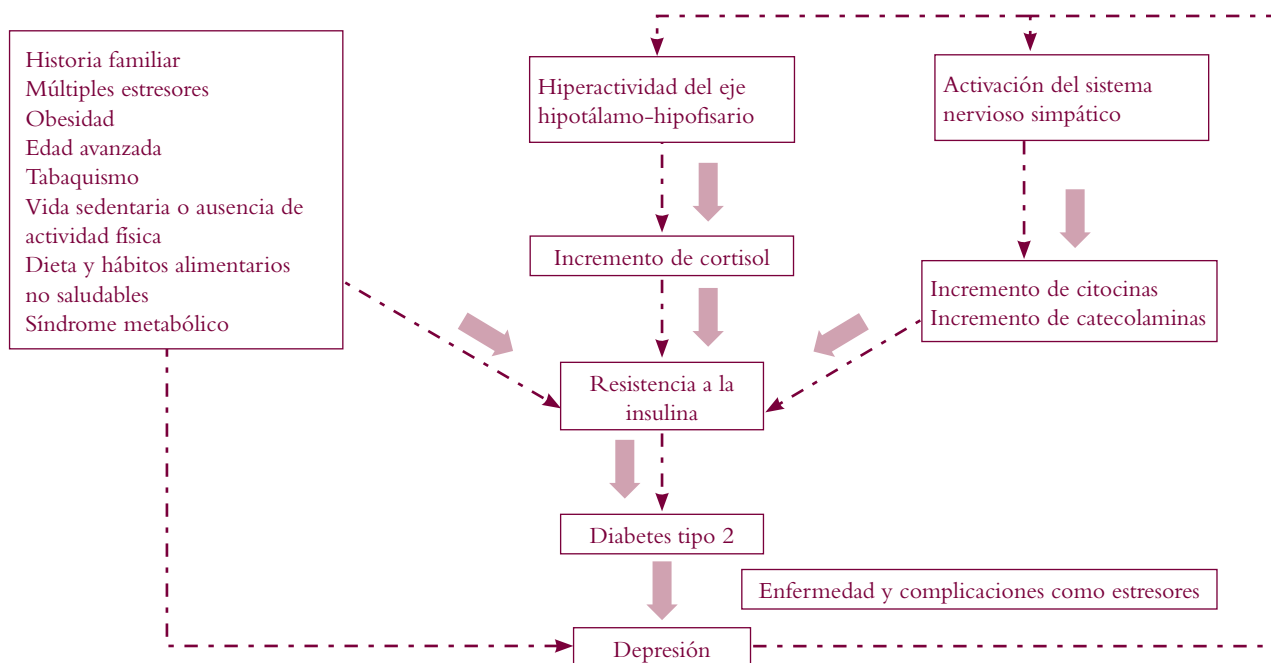
Otras teorías parten de la observación de la sobreactivación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y del sistema nervioso simpático en relación con una exposición repetida a factores estresantes en la depresión, o de la respuesta inflamatoria con liberación de citocinas inflamatorias.

Por otro lado, y como factor de riesgo cardiovascular, la DM puede favorecer el daño vascular cerebral subclínico tras años de evolución dentro de una hipótesis vascular de la depresión. Otras teorías recientes apuntarían a cambios neurobiológicos como responsables de cambios afectivos y cognitivos en los pacientes diabéticos¹⁴. Finalmente, factores relacionados con el estilo de vida (obesidad troncular, falta de autocuidado, hábitos dietéticos, etc.) o el tratamiento antidepresivo favorecerían la aparición de alteraciones del metabolismo de la glucosa en población con depresión^{15,16} (figura 2).

EL PAPEL DE LA FARMACOTERAPIA DE LA DEPRESIÓN

Se ha sugerido una modesta asociación de la DM2 con el uso de tratamiento antidepresivo¹⁷. Aunque es difícil distinguir el efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono de los fármacos antidepresivos en una población que presenta

Figura 2. Fisiopatología de la relación diabetes-depresión. Obtenido de Heeramun-Aubeeluck et al.¹⁵



por sí misma otros factores para desarrollar hiperglucemia, se ha observado en estudios de casos controles el aumento de riesgo para hiperglucemia en pacientes que usaban antidepresivos con RR de hasta 1,52 (IC del 95 %: 1,20-1,93)¹⁸.

Esta relación podría ser más fuerte en pacientes con tratamientos de larga evolución, el uso de combinaciones de antidepresivos o el empleo de dosis más altas, con una posible normalización del perfil glucémico tras la retirada del tratamiento antidepresivo¹⁷.

DEPRESIÓN Y COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La asociación de depresión con la aparición de complicaciones de la DM se ha visto confirmada en numerosos estudios. Existen evidencias a favor de un incremento de la morbimortalidad del paciente diabético con síntomas depresivos^{3,4,11,19} y de una mayor prevalencia de trastornos depresivos en pacientes con complicaciones de su DM¹.

Lin et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo con una población de 3922 pacientes afectados de DM2. Tras cinco años de seguimiento, el grupo con diagnóstico de depresión mayor y DM presentó un riesgo 36 % mayor de desarrollar complicaciones microvasculares y un riesgo 25 % mayor de presentar complicaciones macrovasculares en comparación con pacientes sin depresión²⁰.

La evidencia muestra que tanto los episodios depresivos menores como los mayores se asocian a un deterioro del nivel de autocuidado de la DM y que los episodios depresivos recurrentes pueden tener mayor impacto sobre estos hábitos que un episodio depresivo menor. Además, la sintomatología depresiva y los pobres cuidados de salud interactúan de forma que los síntomas depresivos pueden dificultar el control de la DM agravando los síntomas, situación que a su vez empeora la clínica depresiva²¹.

Los factores que se relacionan con la aparición de complicaciones y aumento de la mortalidad son tanto biológicos como conductuales, y se desarrollan en la tabla 1.

DIAGNÓSTICO

La evidencia de una relación entre DM y depresión y sus consecuencias en términos de morbimortalidad obliga a la detección y manejo precoz de esta asociación. No es nueva la existencia de un infradiagnóstico de alteraciones del metabolismo de la glucosa entre pacientes con patología

Tabla 1. Potenciales efectos mediadores de la depresión en el riesgo de progresión a diabetes. Obtenido de Williams et al.¹⁹

Mediador	Efecto
Obesidad	Aumento de peso
Inactividad física	Fatiga Menor contacto social Pérdida funcional
Tabaquismo	Aumento del consumo
Hiperactividad hipotálamo-hipofisaria	Aumento del cortisol
Regulación de la glucosa	Hiperglucemia Incremento de la resistencia a la insulina
Alteraciones del tono autonómico (aumento del tono simpático y disminución del parasimpático)	Aumento de los metabolitos de la norepinefrina Disminución de la variabilidad de frecuencia cardíaca
Inflamación	Aumento de IL-6, TNF y otras citocinas
Factores genéticos	Genes compartidos para depresión y resistencia a la insulina

IL-6: interleucina-6; TNF: tumor necrosis factor.

psiquiátrica²². Las actuales guías incluyen de forma breve la recomendación de realizar la evaluación de posibles comorbilidades de la DM, entre ellas la depresión¹¹.

El cribado de síntomas depresivos puede hacerse a partir de preguntas sencillas del tipo: «¿Durante el último mes se ha sentido a menudo preocupado por sentirse bajo de ánimo, triste o desesperanzado?» o «¿Durante el último mes se ha sentido preocupado por perder interés y satisfacción en hacer cosas?». La respuesta afirmativa a cualquiera de estas dos preguntas implica descartar la presencia de un cuadro depresivo utilizando test validados²³. Algunos test validados y de uso sencillo son la escala PHQ (Patient Health Questionnaire, Agència d'informació, Avaluació i Qualitat en Salut) o el test de Goldberg (tabla 2).

En relación con la detección de alteraciones del metabolismo de la glucosa, será necesario incluir herramientas como la hemoglobina glucosilada (HbA1c), sobre todo en aquellos pacientes de riesgo (incremento de peso, uso de fármacos relacionados con hiperglucemia, etc.).

TRATAMIENTO

Las medidas dirigidas al manejo de los síntomas depresivos parecen incidir positivamente en el control metabóli-

Tabla 2. Subescala de depresión de Goldberg

Subescala de depresión	Sí/no
1. ¿Se ha sentido con poca energía?	
2. ¿Ha perdido el interés por las cosas?	
3. ¿Ha perdido la confianza en usted mismo?	
4. ¿Se ha sentido desesperanzado, sin esperanzas?	
Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar preguntando	
Subtotal	
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?	
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)	
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?	
8. ¿Se ha sentido usted enlentecido?	
9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?	
TOTAL DEPRESIÓN	

≥ 2: depresión probable.

co de los pacientes. El uso de fármacos antidepresivos en el síndrome depresivo mayor se acompaña de una mejoría de los parámetros metabólicos. Lustman et al. observaron que el tratamiento farmacológico con antidepresivos, a corto plazo (10 semanas), mejoraba parámetros como el índice de masa corporal (IMC), la HbA1c o los autocontroles realizados, aunque no se encontró correlación entre la disminución de la glucemia y la mejora del estado del ánimo o el IMC²⁴.

Los ensayos dirigidos a valorar el tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos con sintomatología depresiva van a favor de una mejoría de la calidad de vida y del IMC¹⁶. No obstante, y aun logrando estos beneficios, los resultados en cuanto al cumplimiento de objetivos de glucemia son muy heterogéneos, y no siempre se alcanzan a pesar de la mejora de los síntomas depresivos. Sí se observa un mejor control glucémico en etapas de remisión de la depresión⁹.

En cuanto al uso de fármacos en depresión, tendremos en cuenta que determinados fármacos como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina o imipramina) y los inhibidores de la monoaminoxidasa se relacionan con aumento de peso. El uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha reducido su impacto; no obstante, la paroxetina se ha relacionado en algunos estudios con incremento ponderal de hasta el 7 % en comparación con la fluoxetina y la sertralina. El bupropión se ha mostrado de elección para evitar incrementos de peso en población de riesgo. Los ISRS podrían tener un efecto favorable al reducir la resistencia a la insulina, lo que también se ha descrito en el tratamiento con otros antidepresivos (amitriptilina, mirtazapina, paroxetina y venlafaxina)²⁵.

Igual que algunas guías plantean el uso de antipsicóticos, será recomendable el control del peso, IMC y parámetros metabólicos en contexto del tratamiento con antidepresivos, y utilizar en pacientes de riesgo para el desarrollo de DM aquellos antidepresivos no relacionados con incrementos de peso.

También se ha estudiado la efectividad de las intervenciones psicológicas (terapia cognitivo-conductual [TCC], *counseling*, psicoterapia psicodinámica breve, etc.), ya que se han observado eficaces en la reducción de los valores de HbA1c y en la mejora de la calidad de vida en pacientes diabéticos^{26,27}.

En el trabajo de revisión de Markowitz et al.²⁸, en el que se examina la literatura desde 1995 hasta 2008 para evaluar las intervenciones más efectivas (psicosocial, farmacológica y las intervenciones de atención de colaboración) en el tratamiento de la depresión en pacientes diabéticos, se encontró que la TCC era el tratamiento psicosocial con la evidencia más fuerte, mientras que el tratamiento farmacológico con ISRS se asoció con mejorías en los síntomas depresivos. Por otro lado, la atención de colaboración (seguimiento conjunto por parte de médicos de atención y psiquiatras para manejar la depresión) se asoció con mejoría en los síntomas depresivos. Esta revisión proporciona evidencia de que la TCC o los ISRS son las opciones de tratamiento eficaces para la depresión en personas diabéticas, especialmente en el contexto de la atención de colaboración. Sin embargo, si bien el tratamiento de la depresión mejora los síntomas depresivos, no parece obtener mejoras en el control de la glucemia, a menos que la educación en DM y el control glucémico estricto se incorporen en el tratamiento.

La monitorización activa de los síntomas depresivos, la psicoeducación, las intervenciones psicosociales y el cuidado colaborativo pueden ser estrategias de tratamiento eficaces en pacientes con síntomas depresivos leves²⁹.

Finalmente, es preciso comentar la importancia de la reducción de peso en la asociación DM-depresión como objetivo clínico. Las intervenciones sobre el estilo de vida en los pacientes diabéticos pueden reducir la aparición de depresión²¹. El estudio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) efectuó una intervención sobre el estilo de vida (reducción de peso) en 2570 pacientes obesos con DM. Dicha intervención mejoró o redujo la aparición de síntomas depresivos (RR = 0,85; IC del 95 %: 0,75-0,97), lo que evidencia la importancia de la pérdida de peso en esta población²².

La relación entre DM y depresión se ha demostrado ampliamente en la literatura. Al margen de su causalidad, su

detección y manejo específico evitarán la precipitación de complicaciones en el paciente diabético. La búsqueda activa de sintomatología depresiva o el cribado para alteraciones del metabolismo de la glucosa a partir de herramientas sencillas y aplicables en la práctica clínica y un adecuado manejo posterior incidirán favorablemente en la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

- Existen evidencias acerca de una relación entre DM y depresión.
- La coincidencia de estas dos entidades empeora la evolución de ambas, especialmente de aquella que

depende de unas adecuadas medidas de autocuidado por parte del paciente.

- La relación depresión-DM favorece la aparición de complicaciones de la DM.
- El manejo de los síntomas depresivos se ha traducido en la mejoría de parámetros metabólicos y en la calidad de vida del paciente.
- El diagnóstico precoz de DM o de depresión facilitará el manejo de ambas patologías. Se recomienda una búsqueda activa.
- El tratamiento debe dirigirse a las condiciones que coexistan: la combinación de TCC o agentes farmacológicos (ISRS) con hipoglucemiantes orales o insulina son opciones que se han de valorar en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al.; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53:2480-6.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;26:1069-78.
3. Katon W, Fan MY, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. *J Gen Intern Med* 2008;23:1571-5.
4. Verma SK, Luo N, Subramaniam M, Sum CF, Stahl D, Liow PH, et al. Impact of depression on health related quality of life in patients with diabetes. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:913-9.
5. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, 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.
6. 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.
7. Kan C, Silva N, Hill S. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 2013;36:480-9.
8. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome. A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35(5):1171-80.
9. Castillo-Quan JI, Divia J, Barrera-Buenfil JM. Depresión y diabetes: de la epidemiología a la neurobiología. *Rev Neurol* 2010;51(6):347-59.
10. González JS, Safren SA, Delahanty LM, Cagliero E, Wexler DJ, Meigst JB, et al. Symptoms of depression prospectively predict poorer self-care in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1102-7.
11. Nicolau J, Masmiquel L. Diabetes mellitus y trastorno depresivo, un mal binomio. *Endocrinol Nutr* 2013;60(10):583-9.
12. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(2):112-9.
13. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, et al.; European Depression in Diabetes Research Consortium. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care* 2011;34(3):752-62.
14. Holt RI, De Groot M, Lucki I, Hunter CM, Sartorius N, Golden SH. NIDDK International conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. *Diabetes Care* 2014;37(8):2067-77.
15. Heeramun-Aubeeluck A, Lu Z, Luo Y. Comorbidity of depression and diabetes: in a nutshell. *Psychology* 2012;3:787-94.
16. Álvarez A, Faccioli J, Guinzbourg M, Castex MM, Bayón C, Masson W, et al. Endocrine and inflammatory profiles in type 2 diabetic patients with and without major depressive disorder. *BMC Res Notes* 2013;6:61.
17. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013;36(10):3337-45.

18. Derijks HJ, Meyboom RH, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Lindquist M, et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(5):531-8.
19. Williams MM, Clouse RE, Lustman PJ. Treating depression to prevent diabetes and its complications: understanding depression as a medical risk factor. *Clinical Diabetes* 2006;24:79-86.
20. Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33(2):264-9.
21. Schmitz N, Gariépy G, Smith KJ, Clyde M, Malla A, Boyer R, et al. Recurrent subthreshold depression in type 2 diabetes: an important risk factor for poor health outcomes. *Diabetes Care* 2014;37(4):970-8.
22. Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, Blackburn GL, Brancati FL, Bray GA, et al.; Look AHEAD Research Group. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2014;37(6):1544-53.
23. Ruta Assistencial Trastorns Depressius de l'Àrea Integral de Salut (AIS) Barcelona Dreta. 2013. Pla de Salut 2011-2015. Generalitat de Catalunya. Disponible en: URL: http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2889/ra_dreta_trastorns_depressiu.pdf. Consulta realizada el 12 de diciembre de 2014.
24. 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(3):459-66.
25. Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesidad, estado psiquiátrico y medicamentos psiquiátricos. *Psychiatr Clin North Am* 2011;34(4):747-64.
26. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004;363(9421):589-1597.
27. Alam R, Sturt J, Lall R, Winkley K. An updated meta-analysis to assess the effectiveness of psychological interventions delivered by psychological specialists and generalist clinicians on glycaemic control and on psychological status. *Patient Educ Couns* 2009;75(1):25-36.
28. Markowitz SM, González JS, Wilkinson JL, Safren SA. A review of treating depression in diabetes: emerging findings. *Psychosomatics* 2011;52(1):1-18.
29. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363(27):2611-20.