

Artículo de revisión

Intervenciones de afrontamiento ante la depresión en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 Coping interventions for depression in patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

Urrutia Chari Fernando Ramiro*, Tufiño Aguilar Andrea Alexandra**

*Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato

**Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato

furrutia1448@uta.edu.

Recibido: 12 de enero del 2024

Revisado: 15 de febrero del 2024

Aceptado: 28 de marzo del 2024

Resumen.

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la depresión son enfermedades crónicas graves que a menudo coexisten. La depresión es casi el doble de frecuente en personas con DM2 que en la población general. Cuando ambas condiciones están presentes, se asocian con un peor control glucémico, menor autocuidado, reducción de la calidad de vida, mayor riesgo de complicaciones y una mayor mortalidad. A pesar de su importancia, un número significativo de pacientes con DM2 y depresión permanecen sin ser tratados o incluso diagnosticados. Existe una falta de estudios y guías de manejo sobre el tratamiento simultáneo de estas dos condiciones.

Objetivos: Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar las diferentes intervenciones de afrontamiento contra la depresión en pacientes con DM2 con el propósito de tener un panorama completo de las opciones de tratamiento disponibles e identificar las estrategias más efectivas. Además, de identificar los factores que predisponen a los pacientes con DM2 a desarrollar depresión.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica de metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas publicados entre 2018 y 2024, obtenidos de bases de datos como PubMed, Google Académico y Scopus. Se identificaron los factores de riesgo, las diferentes intervenciones de afrontamiento contra la depresión, sus definiciones, eficacia y modos de aplicación respaldados por evidencia científica. Se seleccionaron los artículos más relevantes y se clasificó la información más significativa.

Principales resultados: Los principales factores de riesgo para desarrollar depresión en pacientes con DM2 incluyen aspectos biológicos (hiperglucemia, daño vascular, complicaciones), conductuales (tratamiento de por vida, obesidad, inactividad física, alteraciones del sueño), socioeconómicos (bajo nivel socioeconómico, gastos en medicación, inestabilidad social, bajo nivel educativo), ambientales y psicológicos. Las intervenciones más efectivas para afrontar la depresión en pacientes con DM2 son la terapia cognitivo-conductual (TCC), la TCC grupal, el ejercicio, tratamiento farmacológico (ISRS) y el tratamiento online. Para mejorar tanto la depresión como el control glucémico, se destacan la farmacoterapia y la combinación de TCC con ejercicio. La selección de la intervención más adecuada debe considerar la gravedad de los síntomas depresivos, las preferencias del paciente, los recursos disponibles, la efectividad y los posibles efectos sobre el control glucémico. Los modelos escalonados brindan una guía útil para esta selección.

Palabras clave: Depresión, diabetes mellitus tipo 2, intervenciones, psicoterapia, antidepresivos, control glucémico.

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and depression are serious chronic diseases that often coexist. Depression is almost twice as common in people with DM2 as in the general population. When both conditions are present, they are associated with worse glycemic control, poorer self-care, reduced quality of life, increased risk of complications, and increased mortality. Despite its importance, a significant number of patients with

T2DM and depression remain untreated or even diagnosed. There is a lack of studies and management guidelines on the simultaneous treatment of these two conditions.

Objectives: This literature review aims to analyze the different coping interventions against depression in patients with DM2 with the purpose of having a complete overview of the available treatment options and identifying the most effective strategies. In addition to identifying the factors that predispose patients with DM2 to develop depression.

Methodology: A bibliographic review of meta-analyses, randomized clinical trials and systematic reviews published between 2018 and 2024 was carried out, obtained from databases such as PubMed, Google Scholar and Scopus. Risk factors, different coping interventions against depression, their definitions, effectiveness and modes of application supported by scientific evidence were identified. The most relevant articles were selected and the most significant information was classified.

Main results: The main risk factors for developing depression in patients with DM2 include biological aspects (hyperglycemia, vascular damage, complications), behavioral (lifelong treatment, obesity, physical inactivity, sleep disturbances), socioeconomic (low socioeconomic status, expenses on medication, social instability, low educational level), environmental and psychological. The most effective interventions to deal with depression in patients with T2DM are cognitive-behavioral therapy (CBT), group CBT, exercise, pharmacological treatment (SSRI) and online treatment. To improve both depression and glycemic control, pharmacotherapy and the combination of CBT with exercise stand out. Selection of the most appropriate intervention should consider the severity of depressive symptoms, patient preferences, available resources, effectiveness, and possible effects on glycemic control. The tiered models provide a useful guide for this selection.

Keywords: Depression, type 2 diabetes mellitus, interventions, psychotherapy, antidepressants, glycemic control.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) y la depresión son enfermedades crónicas graves (1). La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se debe a una pérdida progresiva no autoinmune de la secreción adecuada de insulina por parte de las células beta del páncreas con frecuencia en el contexto de una resistencia a la insulina (2). Según la ADA 2023 para el diagnóstico de DM en un paciente con síntomas clásicos es suficiente la medición de la glucosa plasmática (2). La Federación Internacional de Diabetes (FID) décima edición estimó que en el 2021 hubo en todo el mundo aproximadamente 536,6 millones de personas que padecían diabetes de los cuales aproximadamente el 90% tiene DM2 (3). En Ecuador la FID estimó que el número de personas con diabetes en 2021 fue de alrededor de 1,3 millones (3).

Los cuestionarios de detección de depresión más utilizados para personas con diabetes son la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) y el Cuestionario sobre la salud del paciente-9 (PHQ-9), sin embargo, existen otros (4). Por medio de estudios epidemiológicos se ha demostrado que la diabetes es predictiva de depresión (5). La evidencia muestra que la prevalencia de la depresión es casi el doble en personas con DM que en aquellas que

no la padecen (1). En 2018 el estudio “INTERPRET-DD” con muestras de 14 países encontró que la prevalencia de depresión era del 10,6 % (6). En Ecuador según un estudio transversal del 2020 realizado por Cárdenas et al. en dos hospitales de Quito con pacientes adultos ambulatorios con DM2 de 25 a 85 años, determinó que de los 208 pacientes 66 (31,7 %) tenían depresión según la escala de depresión ansiedad y estrés (DASS-21) (7).

La diabetes complicada con depresión se ha visto asociada a una reducción del control glucémico, menor autocuidado, calidad de vida reducida, enfermedades micro y macrovasculares, mayor discapacidad, peor cognición, tasas de mortalidad elevadas y mayor utilización de recursos de atención médica y costos (8)(9)(10). Esto justifica la importancia de mantener un buen estado emocional, ya que si se maneja adecuadamente la depresión se podrá evitar el aumento de complicaciones y mortalidad. No obstante, un número significativo de pacientes con DM2 y depresión permanecen sin ser tratados e incluso algunos no han sido ni diagnosticados.

Una vez realizado el diagnóstico surge otro problema al momento de ofrecer tratamiento de forma simultánea a la depresión y a la diabetes debido a la falta de estudios y guías de manejo, es

más la mayoría de estudios actuales mencionan la necesidad de hacer estudios a gran escala en este tipo de pacientes.

Existen diversas intervenciones para afrontar la depresión en pacientes con DM2 que no solo se basan en el aspecto farmacológico. En el estudio realizado por Zhang et al. indica que hay dos razones para que la depresión se relacione con la diabetes y estas son; la correlación biológica y el impacto del manejo crónico de la DM2 en la salud mental. Esta interconexión constante causa una falta de control metabólico que no puede ser tratada únicamente con medicamentos y obliga a agregar otro tipo de intervenciones (11).

Entre las intervenciones se ha visto que la terapia cognitivo-conductual, apoyo social, la actividad física, el empoderamiento del paciente han demostrado ser eficaces para controlar la depresión, la glicemia y mejorar la adherencia al tratamiento (12)(13)(14).

Por lo anteriormente expuesto, la presente revisión bibliográfica indagará sobre las distintas intervenciones que permitan afrontar a la depresión en un paciente con DM2, en donde se ofrecerá pautas para que el médico pueda dilucidar cual será la intervención más apropiada dependiendo de la situación de cada paciente y así mejorar su calidad de vida. Además, debido a que la prevención siempre es fundamental en la atención primaria se tratará sobre los factores que predisponen a que un paciente con DM2 desarrolle depresión.

Objetivo General.

- Analizar las diferentes intervenciones de afrontamiento para la depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mediante una revisión bibliográfica exhaustiva, con la finalidad de identificar las estrategias más efectivas para abordar este problema y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Objetivos específicos.

- Identificar los factores biológicos, psicológicos y sociales que predisponen a los pacientes con DM2 a desarrollar depresión, para comprender los mecanismos subyacentes involucrados y conocer su impacto en la efectividad de las diferentes intervenciones de afrontamiento.

- Realizar una revisión exhaustiva de las intervenciones de afrontamiento que se han

utilizado para abordar la depresión en pacientes con DM2, con el propósito de tener un panorama completo de las opciones de tratamiento disponibles.

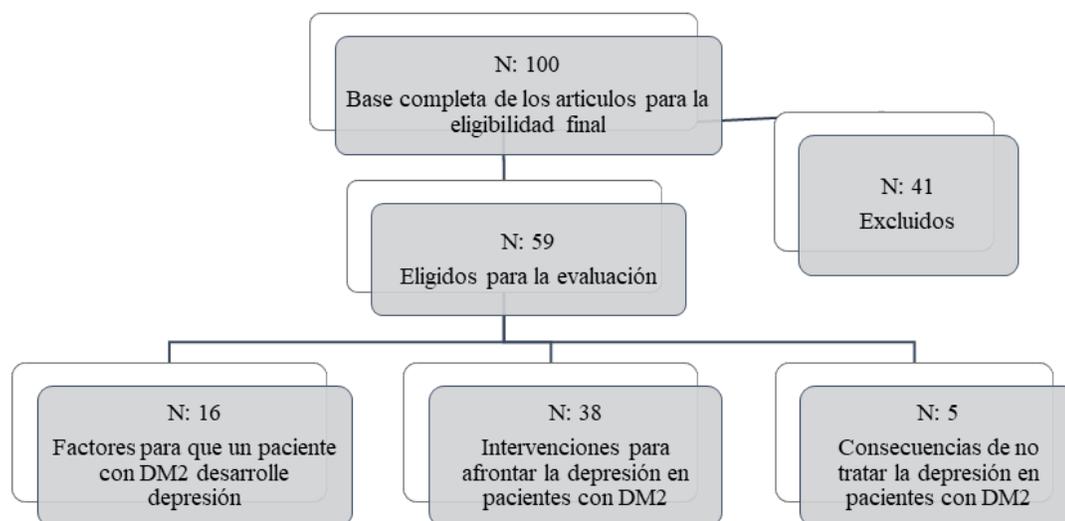
- Evaluar la efectividad de las diferentes intervenciones sobre la mejoría de la sintomatología depresiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Materiales y métodos:

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas publicados entre 2018 y 2024, obtenidos de bases de datos como PubMed, Google Académico y Scopus. Esta revisión se centró en identificar los factores de riesgo que predisponen a los pacientes con DM2 a desarrollar depresión, así como las diferentes intervenciones de afrontamiento contra la depresión, incluyendo sus definiciones, eficacia y modos de aplicación respaldados por evidencia científica. Se realizó una selección de los artículos más relevantes para cumplir los objetivos de la revisión, clasificando y destacando la información más significativa de cada uno de ellos.

Diseño:

La depresión representa un desafío global significativo para la salud pública, especialmente en el contexto de los pacientes con DM2. Diversos estudios han demostrado que la diabetes complicada por la depresión se asocia con una mayor morbilidad y un menor control glucémico (9)(10). Esto resalta la importancia de mantener un adecuado estado emocional en esta población. Sin embargo, actualmente no existen guías establecidas para el manejo simultáneo de estas dos afecciones. Es importante tener en cuenta que la diabetes aún no cuenta con una cura definitiva, por lo que es fundamental conocer las intervenciones más eficientes y rentables para abordar esta enfermedad crónica. Además, esta revisión también se enfoca en identificar los factores biológicos, psicológicos y sociales que predisponen a los pacientes con DM2 a desarrollar depresión. Comprender estos factores permitirá actuar sobre ellos de manera preventiva, evitando así el desarrollo de la depresión y proporcionando información sobre los



Fuente: Realizado por los autores

posibles mecanismos involucrados en la efectividad de las intervenciones de afrontamiento. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, aplicando los siguientes criterios de inclusión: 1) ser un metaanálisis, un ensayo controlado aleatorizado o una revisión bibliográfica; 2) haber sido publicado en los últimos 5 años; 3) estar publicado en revistas científicas indexadas. La selección de artículos se basó en que estos debían proporcionar datos sobre la efectividad de las intervenciones utilizadas en el tratamiento de la depresión en pacientes con DM2, contar con un respaldo bibliográfico sólido y contener información sobre pacientes sometidos a dichas intervenciones.

Como criterios de exclusión, no se consideraron artículos que no estuvieran publicados en revistas científicas indexadas o intervenciones que no contaran con un grupo control.

Este estudio de revisión tiene una alta relevancia al resumir las diferentes intervenciones contra la depresión en pacientes con DM2 y brindar información sobre su efectividad respaldada por evidencia científica.

Factores de riesgo

La aparición de la depresión en personas con DM2 se atribuye a una confluencia de factores que abarcan lo biológico, psicológico, ambiental, conductual, entre otros.

Factores biológicos

- **Hiper glucemia:** La hiper glucemia prolongada o la glucosa fluctuante provoca daño neuronal al activar la vía de los polioles, que induce estrés oxidativo y

aumenta la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) mismos que están asociados con síntomas somáticos y cognitivos de depresión (3).

- **Daño vascular:** La microvasculatura participa en la regulación de muchos procesos cerebrales que, cuando se alteran, predisponen a accidentes cerebrovasculares lacunares y hemorrágicos, disfunción cognitiva y depresión (16).
- **Mayor número de complicaciones:** A más complicaciones causadas por la DM2 es mayor la prevalencia de depresión (17) (8).
- **Sexo femenino:** Debido a factores hormonales y biológicos (6).

Factores de comportamiento

- **Tratamiento de por vida:** La DM2 actualmente no tiene una cura definitiva lo que ha llevado a que los pacientes cambien sus hábitos de vida para adaptarse a un régimen médico (11).
- **Obesidad:** En una revisión sistemática realizado por Beatriz et al. se concluyó que la obesidad es un factor de riesgo para la depresión (19). La obesidad puede afectar la autoestima y la imagen corporal, lo que puede llevar a la depresión. Esto es ahondado con la resistencia a la insulina y la inflamación crónica que aumentan los síntomas de la diabetes que causa aún más daño emocional (20).
- **Inactividad física:** Puede disminuir la producción de endorfinas que son sustancias químicas en el cerebro que mejoran el estado de ánimo y reducen el dolor, lo que empeora el estado de ánimo y provoca depresión (21). Además, la falta de actividad física también puede llevar a la obesidad

y por ende a depresión. Un estudio transversal realizado en España en 2014 y 2020 con una muestra de 2799 adultos con diabetes indicó que quienes eran físicamente inactivos tuvieron una prevalencia mucho mayor de depresión en comparación con los más activos (28% vs 8% en 2014 y 24% vs 13% en 2020) (22).

- Sueño: el sueño alterado y el ritmo circadiano pueden provocar depresión y DM2 (1) (6).

Factores socioeconómicos

- Nivel socioeconómico bajo: En un estudio realizado en África encontró que su población con DM2 tiene mayor predisposición a tener depresión que en lugares con mayor desarrollo económico como Europa, Asia y Australia (23).

- Gastos en medicación: La carga financiera del tratamiento a largo plazo (11).

- Inestabilidad social: Aumenta la vulnerabilidad a la depresión y otros trastornos mentales debido a que puede generar estrés crónico y una sensación de falta de control sobre la vida (1). Además, la inestabilidad social como un nivel socioeconómico bajo puede limitar el acceso a recursos y servicios de salud aumentando el riesgo de depresión (23).

- Bajo nivel educativo: En el estudio INTERPRET-DD se encontró que un paciente con un bajo nivel educativo tiene más probabilidades de informar depresión (6) (8).

Factores ambientales

La adversidad infantil, la pobreza, el entorno del vecindario, el tráfico y el ruido, aumentan la susceptibilidad a la depresión comórbida (1).

Factores genéticos

En un estudio realizado por Carol et al. encontró que existe únicamente una correlación genética entre la DM2 y la depresión en mujeres (24).

Factores psicológicos

Los estigmas sobre la diabetes, la baja autoestima al estar enfermo, el estrés crónico, traumas de recaídas, entre otros, ha conllevado a la aparición de diversos eventos negativos que impactan a nivel mental (1).

Tratamiento farmacológico

- Insulina: En un metaanálisis de 28 estudios realizado por Bai et al. encontró que la terapia con insulina se asoció con un aumento del 41% en las probabilidades de padecer depresión. Sin embargo, el motivo de esta asociación aún no se ha establecido (25).

- Dosis altas de metformina (>3g/día): En un gran estudio de corte realizado por Wium-Andersen et

al. encontró que en los pacientes que tomaban este fármaco a dosis altas tenían una mayor probabilidad de desarrollar depresión, sin embargo, no se menciona el mecanismo que lo provoca (26).

- Sulfonilureas: En el mismo estudio realizado por Wium-Andersen et al. encontró que 5 mg de glimepirida al día se relacionó con mayor riesgo de depresión en comparación con no usar sulfonilureas. Sin embargo, no se habla de los mecanismos que provocan este evento (26).

Duración del tratamiento antidiabético.

Se ha visto que mientras más dure el tratamiento antidiabético hay una mayor predisposición a padecer depresión (1).

Factores protectores

En un estudio publicado por la Sociedad Endocrina de Japón, se llevó a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis de artículos que abarcaron un total de 82,239,298 casos. Este análisis arrojó que los factores protectores de la depresión en pacientes con DM2 son el ejercicio regular, un estatus social positivo, un estado civil de estar casado y mantener una ocupación laboral. Sorprendentemente, el análisis de subgrupos reveló que el hábito de fumar es otro factor protector (18).

En otro gran estudio de cohorte poblacional con registros nacionales daneses con 116.699 pacientes con DM2 encontró que el uso de ciertos medicamentos antidiabéticos como la metformina (dosis bajas <2g/día), inhibidores de DPP4, análogos de GLP1 e inhibidores de SGLT2 se asoció con una menor probabilidad de desarrollar depresión en comparación con su no uso. Un dato que resalta en el estudio es que el uso de inhibidores de SGLT2 tuvo la asociación más fuerte con menor probabilidad de desarrollar depresión, incluso en comparación con el grupo de control que no padecía diabetes (26).

Enfoque diagnóstico

El diagnóstico y el tratamiento simultáneo de la diabetes y la depresión debería ser necesario para reducir las complicaciones y la carga general de padecer dos enfermedades. En este contexto, una simple evaluación periódica de la depresión dentro del seguimiento diabético podría impulsar mejoras sustanciales en su diagnóstico y tratamiento. Alarmantemente investigaciones anteriores revelan que la depresión se mantiene infra diagnosticada y subtratada (27)(28).

Entre las herramientas más empleadas para identificar la depresión en personas con diabetes se encuentran el Cuestionario sobre la salud del paciente-9 (PHQ-9), el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). Destacando entre ellas el PHQ-9 ya que esta ha mostrado ser la prueba de detección más sensible y validada para la depresión como lo demuestra el estudio transversal realizado por Rabeah y colaboradores (29).

Sin embargo, es crucial reconocer que la detección de la depresión en pacientes diabéticos conlleva consigo riesgos potenciales significativos. Entre estos se destaca la posibilidad de que la angustia vinculada a la diabetes sea erróneamente catalogada como depresión (12). Además, se encuentra presente la preocupante sombra del estigma que a menudo acompaña a la depresión, así como la amenaza de la discriminación por parte de las compañías de seguros (30). Esta interconexión

entre los aspectos emocionales y médicos resalta la importancia de un buen enfoque diagnóstico.

Intervenciones

En los pacientes que padecen al mismo tiempo DM2 y depresión es fundamental otorgar igual consideración al tratamiento de ambas patologías. Esto debido a que la subestimación del tratamiento de la depresión puede provocar repercusiones negativas, como un control inadecuado de los niveles de glucosa en sangre o una gestión deficiente de la diabetes (1).

Así también, debido a la diversidad de factores que predisponen a que un paciente con DM2 desarrolle depresión, se ha determinado que la terapia únicamente limitada a medicamentos no es eficaz y se debe incluir intervenciones psicológicas adicionales como parte esencial del tratamiento (11).

En la actualidad existe una gran variedad de intervenciones para el tratamiento de la depresión en personas con DM2, los mismos que se trataron de resumir en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Intervenciones para el tratamiento de la depresión en personas con DM2.	
Intervención	Ejemplo
Psicoconductuales	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia cognitivo-conductual (TCC) • Mindfulness • Terapia grupal • Consejería • Activación conductual • Psicoeducación
Farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos
Atención colaborativa	<ul style="list-style-type: none"> • Cooperación interdisciplinaria • Monitoreo de resultados • Seguimiento proactivo de pacientes, etc.
Modelos escalonados	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenciones brindadas de forma secuencial según un algoritmo preestablecido.
Intervenciones combinadas	<ul style="list-style-type: none"> • Integrar tratamiento psicológico y farmacológico
Conductuales	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad física • Mejorar hábitos alimenticios y de sueño
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Telefónica • Plataformas online
Fuente: Cuadro realizado por los autores (31)(12)(32)	

Intervenciones psicoconductuales

Las intervenciones psicoconductuales tienen utilidad en el tratamiento de la depresión en pacientes con DM2, ya que mejoran el estado de

ánimo y alivian trastornos emocionales, aumentan la confianza para enfrentar a la enfermedad, mejoran la calidad de vida y promueven el control glucémico (1). Diversos estudios han evaluado los

efectos de estas intervenciones en los cuales se ha encontrado que la terapia cognitivo-conductual, terapia psicodinámica de apoyo, mindfulness, activación conductual, consejería y psicoeducación ofrecen efectos positivos (11)(12)(14).

Terapia cognitivo-conductual (TCC)

Es una forma de psicoterapia que se enfoca en identificar y modificar patrones de pensamiento y conductas disfuncionales o poco adaptativas, con el objetivo de ayudar al paciente a desarrollar habilidades para afrontar problemas de manera más efectiva y mejorar su bienestar. Los pacientes que reciben TCC se ha visto que mejoran la depresión, la adherencia a la medicación para la diabetes y el autocontrol de la glucosa en sangre, lo que en última instancia reduce los niveles de HbA1c (12). Algunas intervenciones comunes en la TCC son la reestructuración cognitiva que busca identificar y hacer frente a pensamientos negativos reemplazándolos por interpretaciones más realistas y positivas, la activación conductual que aumenta las actividades gratificantes y gradualmente expone al paciente a situaciones temidas, entrenamiento en solución de problemas y habilidades sociales, mejorar habilidades de comunicación y asertividad, enseñar técnicas de relajación y prevención de recaídas leves (12).

En un ensayo controlado aleatorizado realizado por Abbas et al. en 2023 con 90 personas con DM2 encontró que una sesión de TCC cada 10-12 días con una duración de 45-60 minutos por sesión durante 16 semanas disminuyó significativamente los síntomas depresivos más severos, pasando del 33,4% al inicio a 0% después del tratamiento y los síntomas depresivos graves disminuyeron de 18,5% a 0%. Una posible razón por la que la TCC provoca una disminución significativa de los síntomas depresivos más severos es debido a que la TCC se enfoca principalmente en identificar y modificar patrones de pensamiento distorsionados lo cual parece ser más efectivo para reducir síntomas severos (12). Así también, en el estudio "Program ACTIVE II" con 144 pacientes se encontró que la tasa de remisión completa de la depresión mayor en pacientes con DM2 fue del 66% en quienes recibieron TCC versus el 32% en el grupo de atención habitual, además, si a la TCC se le agrega ejercicio la tasa de remisión de la depresión pasa del 66% a un 71% (33).

En un ensayo controlado aleatorizado realizado en Egipto por Mansour et al. se examinó los efectos de

la TCC breve en 80 pacientes, encontrando que con 4 sesiones de TCC con una duración de 30-45 minutos cada una impartidas cada 2 semanas durante 2 meses y 30 minutos de educación estructurada sobre diabetes puede reducir los síntomas depresivos si se compara con el tratamiento habitual para la diabetes y 30 minutos de educación estructurada sobre diabetes, sin embargo, se desconoce los efectos a largo plazo (14).

Terapia cognitivo-conductual grupal

La terapia cognitivo-conductual grupal es un programa psicológico basado en los principios generales de las terapias cognitivo-conductuales, que se caracteriza por realizarse en un formato grupal, con discusión y tareas conductuales específicas en cada sesión (34).

Alahyari et al. encontró que un programa de intervención cognitivo-conductual grupal para la enfermedad de la diabetes compuesto por 12 sesiones semanales de 2.5 horas durante 3 meses fue efectiva para reducir la depresión en 62 mujeres con DM2 con un tamaño del efecto de 0.45 según el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) (34)

Atención plena

La atención plena o Mindfulness es una forma de intervención mente-cuerpo basada en la meditación budista "Vipassana", que ha sido desarrollada por Kabat Zinn y se ha encontrado útil en muchas enfermedades y entornos crónicos. Las intervenciones basadas en la atención plena han resultado útiles para mejorar los resultados psicológicos y fisiológicos con efectos significativos sobre la depresión, también se ha visto que desempeñan un papel en el autocontrol con un impacto favorable en el control de la glucemia (35).

Cuando se practica la atención plena, la persona es capaz de lograr el mindfulness disposicional, que consiste en centrar la atención en la tarea actual sin comportarse mecánicamente. Patra et al. en un estudio con 99 pacientes con DM2 y al menos un episodio depresivo mayor encontró que la atención plena disposicional tiene una correlación negativa con la Escala de Calificación de Hamilton para la depresión, es decir, quienes realizaron atención plena disposicional presentaron menos depresión. Esto se explicaría porque la práctica repetida de la atención plena reduce las cogniciones negativas, la percepción de discriminación, la baja autoestima y la percepción de angustia, lo que protege contra la

depresión. Adicionalmente, el estudio encontró que quien realiza ejercicio tienen mayor mindfulness (35).

Apoyo social

El apoyo social se define como tener amigos y otras personas incluyendo familia y líderes religiosos a quienes recurrir en momentos de necesidad o crisis para obtener ayuda.

El apoyo social puede ser:

- Apoyo social percibido: la expectativa subjetiva de que estará disponible la ayuda de amigos, familia, etc.
- Apoyo social recibido: ayuda que ya se ha obtenido efectivamente del entorno social en el pasado (36).

El apoyo social reduce el estrés, mejora el afrontamiento contra la enfermedad, la sensación de pertenencia y el manejo de la patología, todo lo cual puede ayudar a disminuir los síntomas depresivos en pacientes con diabetes. Un metaanálisis realizado por Direess et al. en 2022 que incluyó 7 estudios con un total de 2543 pacientes con diabetes mellitus en Etiopía encontró que los pacientes con diabetes que tenían un bajo apoyo social tenían el doble de probabilidades de tener depresión en comparación con aquellos con un buen apoyo social (36).

Empoderamiento

El empoderamiento del paciente se basa en la atención centrada en el paciente que se refiere a brindar una atención de manera respetuosa e individualizada, lo que permite la negociación de la atención y ofrece opciones a través de una relación terapéutica en la que los pacientes están empoderados para participar activamente en las decisiones. Los pacientes empoderados son aquellos que tienen los conocimientos, las habilidades, las actitudes y la autoconciencia necesaria para influir en su propio comportamiento con el fin de mejorar la calidad de sus vidas (37). Para lograr el empoderamiento del paciente se puede realizar intervenciones educativas, promover la autoeficacia del paciente, retroalimentación y modificación conductual para potenciar sus capacidades de autocuidado (9) (37).

En el ensayo "INDICA" con 2334 pacientes con DM2 no complicada en España, se encontró que un empoderamiento del paciente a lo largo del tiempo se asoció con reducciones en los síntomas de ansiedad y depresión (9).

La atención colaborativa

La atención colaborativa incluye un enfoque de equipo para el tratamiento de una población definida, seguimiento de los resultados y respuesta al tratamiento. Este consiste en ofrecer atención por médicos y trabajadores de la salud no médicos como nutricionistas o trabajadores sociales, con el fin de brindar apoyo de auto-manejo, herramientas de apoyo a la toma de decisiones, revisiones periódicas de los casos por parte de un equipo de trabajo, capacitación de conocimientos, seguimiento de las actividades médicas, etc. (38). En un ensayo controlado aleatorizado por Ali et al. con 404 pacientes con DM2 de 4 clínicas de la India encontró una reducción de los síntomas depresivos del 71,5% en el grupo de atención colaborativa vs 44,7% en el grupo de atención habitual a los 12 meses, y a los 24 meses la relación fue del 77,7% vs 63,6% respectivamente según la escala SCL-20. Mientras que, los resultados según la escala PHQ-9 encontró que a los 12 meses un 89.3% de los pacientes en el grupo de atención colaborativa tuvo un puntaje PHQ-9 menor a 10, comparado con un 65.5% en el grupo de atención habitual y que persistió a los 24 meses con una relación del 95,2% vs 78,0% (38).

Establecimiento de objetivos en colaboración por teléfono.

El establecimiento colaborativo de objetivos es una intervención conductual eficaz en el cuidado de la diabetes y está basada en 4 componentes: (1) identificar lo que más importa a los pacientes (valores relacionados con la salud); (2) usar estos valores para establecer objetivos de resultados de salud específicos, medibles y factibles; (3) comunicar los objetivos de los resultados a los médicos del paciente; y (4) trabajar con los médicos para alinear recomendaciones razonables de tratamiento y autocuidado para lograr los objetivos de resultados. Una variante es el establecimiento de estos objetivos por teléfono a través de sesiones de coaching telefónico en el cual se busca empoderar a los pacientes en el manejo de su diabetes y depresión.

En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Naik et al. con 225 veteranos estadounidenses con diabetes no controlada (HbA1c >7,5%) y síntomas de depresión clínicamente significativos (PHQ-9 ≥10) encontró que a los 12 meses la intervención telefónica estructurada con establecimiento de metas y activación conductual (HOPE) reduce los síntomas de depresión según la escala PHQ-9 en un

52.1% versus 2.9% del grupo de atención habitual mejorada con educación sobre su estado de alto riesgo (EUC). Sin embargo, HOPE requirió más recursos que EUC y no mostró diferencias en control glucémico (39).

EHEALYH

Actualmente, en el campo de la medicina, los profesionales de la salud se están enfocando en modelos no presenciales de intervenciones psicológicas alternativas conocidas como eHealth que son intervenciones de salud que utilizan tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para mejorar la atención médica y la salud pública.

Una revisión sistemática de las intervenciones psicológicas basadas en las TIC encontró que estas reducen la sintomatología depresiva sin mejorar el control glucémico de manera efectiva. Sin embargo, la evidencia científica disponible es limitada a pesar de ser una opción prometedora para el tratamiento de la depresión en pacientes con diabetes mellitus (40).

Meditación combinada con biorretroalimentación

La meditación trascendental (MT) y la biorretroalimentación (biofeedback) son dos técnicas complementarias que se han utilizado en el manejo de la depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La MT es una práctica de autorregulación emocional que implica el uso de mantras o cantos como puntos focales para la concentración, lo que permite alcanzar una mayor coherencia en la función cerebral y generar un estado fisiológico propicio para combatir la depresión. Por otro lado, la biorretroalimentación es una técnica que permite a los pacientes aprender a regular ciertas funciones fisiológicas involuntarias al recibir retroalimentación en tiempo real de sus señales corporales a través de sensores. Al observar estos cambios fisiológicos, las personas pueden intentar controlarlos mediante la modificación de pensamientos, emociones o comportamientos, lo que les permite obtener un mayor control cognitivo sobre el sistema autónomo y, consecuentemente, mejorar los síntomas de la depresión (41).

En un ensayo controlado aleatorio realizado por Patarathipakorn et al. con 102 participantes se encontró que la meditación y la combinación de meditación y biofeedback es efectiva para reducir los síntomas depresivos en personas con diabetes y

depresión leve si se compara con el cuidado de enfermería de rutina. Para medir los niveles de depresión se utilizó el Inventario de Depresión de Beck (BDI) en donde el grupo de meditación + biofeedback tuvo la mayor reducción en el puntaje del BDI con un cambio de 0.65 a 0.53, el grupo de solo meditación también redujo el puntaje de 0.64 a 0.58 y el grupo control se mantuvo estable en 0.64 (41).

Tener un médico para ambas patologías

Fu et al. plantea que una atención médica en donde un mismo médico trate la depresión y la diabetes produce una mejora en la depresión en pacientes diabético. Esto se basó en su estudio con datos de 1 697 173 pacientes con diabetes y depresión, en donde encontró que el impacto negativo de la depresión en el control glucémico fue significativamente menor en los pueblos rurales comparado con las áreas urbanas con una disminución de 0.9 puntos porcentuales menos. En donde sorprendentemente esto se debía a que los pacientes de entornos rurales no podían acceder a especialistas para cada patología y su proveedor de atención primaria se encargaba de controlar tanto su diabetes como su depresión (42).

Confianza en los médicos

La confianza recíproca entre pacientes/familias y proveedores, es clave para desarrollar asociaciones y competencias. Establecer una relación de confianza entre médico y paciente mejora la autoconfianza de los pacientes. En un estudio transversal realizado por AlRuthia et al. con 367 pacientes con diabetes en Arabia Saudita se encontró que a mayor confianza con el médico hay menos síntomas depresivos. Esto se concluyó porque puntuaciones altas en la escala de confianza en el médico (HCR-Trust) se asoció con puntuaciones más bajas en el PHQ-9 (menos síntomas depresivos), específicamente, por cada punto adicional en la escala HCR-Trust la puntuación del PHQ-9 disminuyó en promedio 0.18 puntos (43).

Autoeficacia

Self-efficacy o autoeficacia es tener la confianza en uno mismo para llevar a cabo una tarea o alcanzar una meta específica, sin embargo, para lograrlo debe existir tanto apoyo social o aliento del médico para contrarrestar la disminución de la confianza causada por la depresión (44). La autoeficacia permite mantener una adherencia más estable al tratamiento, lo cual mejora el autocuidado en

pacientes con depresión y DM2. Esto se confirmó en un estudio transversal con 262 participantes, en donde se determinó que en las personas que tenían un ánimo negativo pero que confían en su capacidad para llevar a cabo las medidas terapéuticas acordadas tienden a mantener una adherencia más estable al tratamiento en comparación con aquellos que tienen dudas al respecto (45).

Actividad física

Se cree que la actividad física mejora la depresión a través de varios mecanismos biológicos, psicológicos y sociales, pero se necesitan más estudios para entenderlos completamente en el contexto de la diabetes. La actividad física en sí misma puede tener un efecto positivo en los síntomas depresivos, posiblemente mediante la liberación de endorfinas (21), otra explicación es que la actividad física puede aumentar los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) en el hipocampo y la corteza prefrontal evitando niveles bajos de BDNF que están implicados en la depresión y la diabetes (46).

Un metaanálisis realizado por Narita et al. en 2019 que incluyó 14 ensayos controlados aleatorios con 1.020 participantes mostró que la actividad física provocó una reducción de >17.5% de los síntomas depresivo medida por el Inventario de Depresión de Beck (46).

Fototerapia

Es el tratamiento de primera línea para la depresión estacional y recientemente se ha demostrado que también tiene éxito en el tratamiento de la depresión no estacional, incluso en varios grupos de pacientes difíciles de tratar. La fototerapia actúa activando el ciclo sueño-vigilia a través de la estimulación ocular del núcleo supraquiasmático del cerebro (el reloj biológico), mejorando así el sueño y el ritmo circadiano. El reloj biológico cerebral interviene en la regulación del metabolismo de la glucosa, y los trastornos del sueño que se han asociado con tasas de incidencia más altas de DM2, hiperglucemia y resistencia a la insulina (47).

Brouwer et al. realizó un ensayo controlado aleatorio con placebo con 83 pacientes con depresión y DM2 el cual mostró que la terapia de luz puede tratar la depresión entre un subgrupo de personas con DM2 altamente resistentes a la insulina. Este estudio comparó los efectos de 30 minutos por 4 semanas de terapia de luz matutina

diaria (10,000 lux) versus placebo (luz verde monocromática) en donde la fototerapia redujo los puntajes del inventario de síntomas depresivos (IDS) en 12.9 puntos en pacientes con marcada resistencia a la insulina (48).

Dieta con almendras

La almendra es un fruto seco que ha demostrado mejorar eficazmente los síntomas de hiperglucemia y depresión. El consumo de almendras aumenta significativamente las poblaciones de Bifidobacterium y Lactobacillus. La presencia de estas poblaciones contribuye a una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que cuando se combinan con el receptor 43 acoplado a proteína G (GPR43) puede promover la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). El GLP-1 es un regulador importante de la señalización microbiota-intestino-cerebro en enfermedades psiquiátricas que ha demostrado tener un efecto antidepresivo (49).

En un ensayo controlado aleatorizado por Ren et al. en 2020 con 45 pacientes con DM2 se concluyó que una dieta baja en carbohidratos basada en almendras podría beneficiar tanto en el control de azúcar en sangre como los síntomas de depresión en pacientes con DM2. Esto debido a que el grupo que recibió una dieta baja en carbohidratos a los 3 meses tubo niveles significativamente más bajos de HbA1c, puntajes más bajos de depresión, niveles más altos de la hormona intestinal GLP-1 y aumentó las bacterias intestinales como Roseburia y Ruminococcus que como se ha mencionado tienen efectos antidepresivos (50).

Farmacológico

Antidepresivos

En pacientes con diabetes se ha determinado que el tratamiento antidepresivo mejora significativamente los síntomas depresivos (51).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS tienen como acción principal aumentar la cantidad de serotonina. La serotonina está implicada en la regulación del estado de ánimo y en el sentimiento de felicidad, por lo que tener niveles altos de esta permite tratar la depresión. Se sugiere que los ISRS son la primera opción farmacológica para el tratamiento de la depresión en diabéticos, dado que han demostrado ser efectivos para los síntomas depresivos y podrían tener algunos beneficios para el control glucémico, entre estos

tienen evidencia la paroxetina, sertralina, fluoxetina (51).

Fluoxetina

La fluoxetina es un ISRS que ha demostrado efectos beneficiosos en la regulación de los niveles glucémicos y el perfil lipídico en pacientes con DM2 y depresión. Un metaanálisis que incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo reveló que un tratamiento a corto plazo con fluoxetina puede conducir a la pérdida de peso, así como a la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y los triglicéridos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Además, se ha observado que la fluoxetina mejora la actividad de la glucógeno sintasa, incrementa la sensibilidad a la insulina y regula la secreción de insulina de manera independiente al efecto de pérdida de peso (52).

Escitalopram y Mirtazapina

- Escitalopram: es un ISRS.
- Mirtazapina: es una piperazinoazepina que a nivel central bloquea los receptores adrenérgicos presinápticos alfa 2, acción que resulta en una liberación aumentada de norepinefrina y serotonina que se indica para tratar la depresión (53).

En el estudio realizado por Chauhan et al. con 124 sujetos con DM2 se encontró que el tratamiento con antidepresivos ya sea escitalopram o mirtazapina son eficaces para tratar la depresión y reducir la angustia relacionada con la diabetes en pacientes con DM2. Esto debido a que se evidenció una mejoría significativa en los síntomas depresivos, medida con las escalas BDI (reducción de 19.1 puntos) y MADRS (reducción de 17.2 puntos), así también, los parámetros glucémicos mejoraron significativamente ya que la glucosa en ayunas se redujo en promedio 19.4 mg/dL y la hemoglobina glicosilada HbA1c se redujo en promedio 1.2% (53).

Agomelatina

La agomelatina es un agonista melatoninérgico y un antagonista de 5-HT_{2c}, que actúa aumentando la liberación de dopamina y noradrenalina por lo que está indicado en episodios de depresión mayor en adultos (54).

En un estudio realizado por Liang et al. se examinó a 193 pacientes con DM2 y depresión, encontrando que para tratar un paciente entre 50 -70 años con depresión y DM2 se recomienda el uso agomelatina en lugar de la paroxetina/fluoxetina. Esto debido a que al comparar la paroxetina/fluoxetina con la

agomelatina no hubo diferencias significativas en la reducción de los síntomas depresivos, la ansiedad ni en el control glucémico en pacientes entre 27-49 años, sin embargo, en pacientes entre 50-70 años quienes fueron tratados con agomelatina hubo una reducción significativamente mayor en la escala de depresión, escala de ansiedad, hemoglobina glicosilada A1c e índice de masa corporal (54).

Antidiabéticos.

Se deben usar debido a que un buen control de los niveles de azúcar mejora los síntomas de depresión. Zhang et al. encontraron que solo la disminución de la glucosa en sangre sin agregar alguna intervención psicoconductual puede contribuir al alivio de la depresión en pacientes diabéticos (11).

- Metformina: En la diabetes la microbiota intestinal y la permeabilidad de la barrera intestinal se alteran, provocando niveles elevados de lipopolisacáridos circulantes, que inducen inflamación. En relación a esto la metformina actúa como un fármaco antiinflamatorio puede disminuir los síntomas de depresión, al facilitar la acción de la insulina y reducir la gluconeogénesis hepática, reduce los niveles de glucosa circulante, disminuyendo la formación de productos finales de glicación avanzada y, por tanto, la inflamación (55)(56).

- Inhibidores de SGLT2: Estos fármacos aumentan la cetogénesis, lo que a su vez se ha encontrado asociado con un efecto antidepresivo.

Los análogos de GLP1, los inhibidores de SGLT-2 y la metformina influyen en el peso corporal y pueden inducir la pérdida de peso lo que disminuye el riesgo de padecer depresión, ya que la obesidad y la depresión están estrechamente relacionadas (57).

Toronjil

Melissa officinalis también conocida como toronjil, es una planta perteneciente a la familia Lamiaceae que posee un potente efecto antiinflamatorio, antidepresivo, ansiolítico y antidiabético (58). Este efecto antidepresivo y ansiolítico se comprobó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 60 pacientes con DM2 y síntomas depresivos, en donde los pacientes que recibieron 700 mg/día de extracto de M. officinalis por 12 semanas tuvieron un cambio promedio en las puntuaciones del Inventario de Depresión de Beck-Segunda Versión (BDI-II) de -3.91, en comparación con el -0.04 del placebo. El posible

mecanismo antidepresivo de *M. officinalis* es que reduce los niveles de corticosterona (una hormona relacionada con el estrés) y aumenta los niveles de GABA (59).

Evitar polifarmacia para evitar recaídas

En un estudio realizado por Annie Jeffery et al. investigadores de University College London a 48.001 pacientes con depresión y DM2, encontró que conforme aumentaba el número de medicamentos también aumentaba la tasa de reinicio del tratamiento antidepresivo llegando hasta a 2,15 veces más probabilidad con 18 medicamentos concurrentes. También, se halló que conforme aumentaba la duración previa del tratamiento antidepresivo aumentaba la tasa de reinicio del tratamiento, con 2,36 veces más probabilidad con una duración previa ≥ 25 meses en comparación con < 7 meses (60).

Intervenciones experimentales

- Natación: Redujo el comportamiento similar a la anhedonia y disminuyó la glucosa y las citoquinas inflamatorias en el suero de ratones con DM2. En conjunto, este estudio demuestra que el ejercicio de natación disminuye el comportamiento similar a la depresión al reducir la inflamación en ratones con DM2 (61).

- Floridzina: en un estudio en ratones albinos suizos la floridzina pudo mejorar la depresión inducida por DM2, posiblemente porque esta mitiga el estrés oxidativo y la regulación positiva de las neurotrofinas en el cerebro. Por lo tanto, la floridzina se podría utilizar como una intervención terapéutica para el tratamiento de la depresión comórbida con la DM2 (62).

Comparativas entre tratamientos

Agomelatina vs fluoxetina

En un ensayo controlado aleatorizado simple ciego realizado por Che et al. con 84 pacientes con DM2 y síntomas de depresión y ansiedad encontró que tras 12 semanas de tomar fluoxetina (30-40 mg/día) o agomelatina (25-50 mg/día) no hubo variaciones significativas en las puntuaciones en las escalas de Hamilton para la depresión, ni cambios en el IMC o glucosa plasmática en ayunas. Sin embargo, la agomelatina redujo más la HbA1c y provocó menos náusea, dolor de cabeza, vómito, mareos, diarrea, insomnio y no provocó efectos secundarios sexuales, intención suicida ni anorexia, por lo que podría ser más efectiva y mejor tolerada (63).

Fluoxetina vs mindfulness vs fluoxetina más mindfulness

Chandra M. y colaboradores examinaron a 350 pacientes con DM2 y episodios depresivos de leves a moderados, en el que se comparó la efectividad de fluoxetina (60mg/día), mindfulness (por 16 semanas) y la combinación de ambas contra el tratamiento habitual (con antidiabéticos, pero sin antidepresivos), encontrando una mejoría significativa en todos los grupos de tratamiento activo en comparación con el habitual según la puntuación en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HAM-D), sin embargo, al hablar de la hemoglobina glicosilada hubo una mayor mejoría en el grupo del tratamiento combinado (diferencia de medias -0.96%) seguido en el grupo de fluoxetina (diferencia de medias -0.82%) (64).

Ejercicio (EXER) vs terapia cognitivo-conductual (TCC) vs ambas (EXER+TCC)

En el estudio "Program ACTIVE II" se encontró que luego de 12 semanas la depresión tuvo una remisión completa del 66 % en grupo de TTC, del 72% en el grupo de ejercicios y en el 71% del grupo de TTC + ejercicio, versus el 32% de cuidado usual con antidepresivos, y solo se encontró una mejoría significativa del 1,1% en la HbA1c el grupo de EXER+TCC. Por lo que, según este artículo la mejor intervención para afrontar la depresión es el ejercicio, sin embargo, EXER+TCC sobresale como la mejor al remitir la depresión y ayudar al control de la HbA1c (33).

ELECCIÓN DE LA ESTRATEGIA: "Stepped-care"

Para elección de la estrategia a aplicar contra la depresión en un paciente con DM2 una opción es aplicar los Modelos escalonados (stepped-care). En esta revisión se seleccionó al realizado por Petrak et al. que se trata de un modelo que se basa en la evaluación de la gravedad de la depresión y la persistencia de los síntomas para así determinar el enfoque del tratamiento. Sin embargo, también es crucial que la respuesta al tratamiento se controle durante todas las fases de este enfoque, y que la ideación suicida se vigile continuamente en cada paso de la atención (51).

- Paso 1 (paciente con síntomas depresivos por debajo del umbral que causan deterioro): Si se descarta la ideación suicida y la crisis aguda se trata dentro de la atención primaria. Se entregará materiales de autoayuda o el uso de una aplicación o una intervención basada en la web. En depresión grave y recurrente, se deben considerar los

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o la psicoterapia. Los síntomas depresivos deben controlarse durante 2 a 4 semanas y si no se observa mejoría pasar al paso 2 (51).

- Paso 2 (paciente con depresión moderada): Se recomienda un tratamiento específico. Se debe dar información sobre las diferentes opciones de tratamiento psicológico y farmacológico que incluyen la TCC y los ISRS. Para las personas con depresión recurrente, se recomienda medicación combinada con psicoterapia. En caso de que no se observe remisión después de 2 a 4 semanas de tratamiento, se debe aumentar la dosis o cambiar el tipo de medicamento y si no responde pasar al paso 3 (51).
- Paso 3 (paciente con depresión severa): Los ISRS son el fármaco de primera elección, generalmente en combinación con psicoterapia. En caso de no responder pasar al paso 4 (51).
- Paso 4 (paciente con depresión muy severa): El tratamiento a menudo se ofrece como paciente

hospitalizado, con un régimen farmacológico complejo. La psicoterapia puede ofrecerse concomitantemente con el tratamiento o después de la respuesta inicial al tratamiento (51).

Adicionalmente, al tratar con un paciente psiquiátrico la selección de la intervención también va a depender en gran medida de la preferencia del paciente, la eficacia y los efectos secundarios de la intervención seleccionada en las personas (1).

Efectividad de las intervenciones sobre depresión en DM2:

La efectividad de las intervenciones para afrontar la depresión se evaluó mediante un metaanálisis realizado por Feltz-Cornelis et al. con 43 ensayos controlados aleatorios con un total de 4,602 pacientes con depresión y diabetes mellitus tipo uno y dos. Los resultados de este metaanálisis se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2.			
Efectividad de las intervenciones para afrontar la depresión en pacientes con DM2			
Efectividad de las intervenciones sobre la depresión			
Tamaño de efecto	Intervención	Efecto	Índice de confianza (IC)
Grandes:	Terapia grupal	1.650	IC:95%
	Onlínea	0.789	IC: 95%
	Ejercicio	0.648	IC: 95%
	Farmacológico	0.571	IC: 95%
	Psicoterapia	0.558	IC: 95%
Moderados	Atención colaborativa	0.434	IC: 95%
Pequeño	Tratamiento telefónico	0.344	IC: 95%
Efectividad de las intervenciones sobre el control glucémico			
Tamaño de efecto	Intervención	Efecto	Índice de confianza (IC)
Grande	Farmacológico	0.987	IC: 95%
	Terapia grupal	0.953	IC: 95%
	Psicoterapia	0.607	IC: 95%
Pequeños	Atención colaborativa	0.207	IC: 95%
Ninguno	Ejercicio, el tratamiento en línea y el tratamiento telefónico		
<i>Fuente: Van der Feltz-Cornelis C, et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Vol. 11, Brain and Behavior. John Wiley and Sons Ltd; 2021. (31).</i>			

Si se analiza estos resultados se llega a la conclusión de que la intervención más efectiva para afrontar la depresión en un paciente diabético es la terapia grupal, mientras que si se busca una correlación entre un buen control glucémico y afrontamiento de

la depresión la estrategia de elección es la psicoterapia. Sin embargo, otras intervenciones como la terapia grupal, el ejercicio y el tratamiento online tuvieron efectos nulos en el control

glucémico, a pesar de su alta efectividad contra la depresión (31).

Consecuencias.

La depresión deteriora sustancialmente la calidad de vida de las personas con diabetes, por lo a continuación se mencionan algunos efectos de no tratar la depresión en pacientes con DM2.

- Daño microvasculares y macrovasculares: La depresión lleva a un mal control glucémico que causa accidentes cerebrovasculares, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular, retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía (65)(66).

- Pérdida del tratamiento: Las personas deprimidas tienen casi el doble de posibilidades de no administrarse los medicamentos antidiabéticos, como resultado podrían considerarse no fiables para el tratamiento de la diabetes (24).

- Mala dieta: Los pacientes deprimidos son más propensos a los malos hábitos dietéticos con una preferencia hacia el azúcar refinado y las grasas saturadas y menos frutas y verduras, lo que empeora aún más el control de la diabetes (8).

- La ideación suicida (67).

- Deterioro cognitivo: En un metanálisis con 10 estudios desde agosto de 2015 hasta junio de 2021 encontró que las personas con diabetes y depresión comórbidas tenían peor cognición y mayor riesgo de demencia que las personas que solo tienen diabetes (68).

- Mortalidad: En un estudio realizado por Jagdish y colaboradores, en el que se encuestó a un total de 14.920 adultos estadounidenses, se encontró que las personas con DM2 tenían 1,70 veces más probabilidades de morir en comparación con la población general. Además, el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes que padecían tanto DM2 como depresión era 4,24 veces mayor en relación con los individuos sin estas condiciones (69).

Discusión:

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un riesgo casi doble de desarrollar depresión en comparación con la población general (1). Se estima que la prevalencia de depresión comórbida en pacientes con DM2 oscila entre un 10,6% (6). Como en toda enfermedad la prevención es fundamental por lo que identificar y comprender los múltiples factores de riesgo para que un paciente con DM2 desarrolle depresión es

fundamental, así también, estos son de ayuda para seleccionar las intervenciones más efectivas y mejorar los resultados.

Entre los principales factores de riesgo biológicos se encuentran la hiperglucemia prolongada que genera daño neuronal (3); la disfunción microvascular cerebral y periférica que dificulta el transporte de glucosa e insulina (1); el mayor número de complicaciones de la DM2 que se asocian con peor calidad de vida (17) (8) y el sexo femenino (6) (24).

Los factores conductuales relevantes incluyen el tratamiento de por vida que implica cambios en el estilo de vida (11); la obesidad que afecta la autoestima y se asocia a inflamación crónica, la inactividad física que disminuye la producción de endorfinas y predispone a la obesidad (21) (22) y las alteraciones del sueño que afectan los ritmos circadianos (1) (6).

En cuanto a factores socioeconómicos, se destacan el bajo nivel socioeconómico, los altos gastos en medicamentos (11), la inestabilidad social y el bajo nivel educativo (6) (8). El entorno también juega un papel, incluyendo la adversidad infantil, la pobreza y el estrés ambiental (1).

Algunos medicamentos antidiabéticos como la insulina (25), altas dosis de metformina y sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de depresión (26). En contraste, la metformina en dosis bajas y fármacos como inhibidores de DPP4, análogos de GLP1 e inhibidores de SGLT2 tendrían un efecto protector (26). Otros factores protectores relevantes son el ejercicio regular, el estatus social positivo, el estado civil casado y mantener una ocupación laboral. Sorprendentemente, el hábito de fumar también sería un factor protector según un metaanálisis (18).

Tomando en cuenta estos factores las conductas a tomar para prevenir la depresión deben enfocarse en mejorar hábitos alimenticios, aumentar la actividad física, mejorar el hábito del sueño y el apoyo motivacional.

En caso que nuestro paciente ya haya desarrollado depresión las intervenciones a aplicar deben ser integrales, combinando estrategias farmacológicas, conductuales y psicosociales. Tratar la depresión es crucial, ya que perjudica el control glucémico, disminuye la calidad de vida y aumenta las complicaciones de la DM2. Existen distintas intervenciones para afrontar la depresión entre las

que mayor efectividad presenta en pacientes con DM2 son la terapia cognitivo conductual (TCC), la TCC grupal, ejercicio o actividad física, tratamiento farmacológico (antidepresivos ISRS) y tratamiento online/telefónico (31).

Debido a la complejidad de la diabetes mellitus la misma que está agravada con la depresión se debe considerar el perfil de cada paciente e incluso con la nueva evidencia recopilada se podrá hacer cambios en la medicación antidiabética y antidepresiva con la finalidad de mejorar los resultados.

Para seleccionar la mejor intervención para tratar la depresión en pacientes con DM2, lo primero es realizar una evaluación completa del paciente, que incluya la gravedad de los síntomas depresivos según escalas de depresión especialmente la PHQ-9 que se ha visto ser la más eficaz en DM2. Luego de determinar si el paciente tiene un cuadro leve, moderado o grave de depresión se deberá considerar múltiples variables como son: el nivel de control glucémico, preferencias del paciente respecto al tipo de tratamiento, comorbilidades médicas, medicamentos actuales, disponibilidad y costo de las opciones terapéuticas (1).

Una estrategia de gran ayuda al momento de seleccionar la intervención a aplicar es el Modelo escalonados (stepped-care) por ejemplo el realizado por Petrak et al. que se describió en esta revisión, la misma que se basa en la evaluación de la gravedad de la depresión y la persistencia de los síntomas para así determinar el enfoque del tratamiento (51).

Con base en la evidencia presentada, la terapia cognitivo conductual grupal parece ser la intervención más efectiva para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con DM2, sin embargo, la TCC sola también ha sido muy estudiada y presenta múltiples estudios que avalan su eficacia, por ejemplo, el ensayo controlado aleatorizado de Abbas et al. que mostró que la TCC disminuyó significativamente los síntomas depresivos moderados-graves y graves en pacientes con DM2 (31). Otro estudio de Safren et al. también halló que la TCC mejoró la adherencia al tratamiento antidepresivo y al autocontrol glucémico (70). La TCC se centra en identificar y modificar pensamientos negativos distorsionados, lo cual parece ser efectivo para aliviar los síntomas depresivos (12). El componente conductual que se logra con la activación conductual y programación

de actividades placenteras también contribuye a mejorar el estado de ánimo (70). No obstante, como se muestran en los estudios la TCC no necesariamente produce remisión total en todos los casos por ello se recomienda combinarla con antidepresivos, especialmente en depresión moderada-grave (51). Además, como se ha tratado existen otras intervenciones con buenos resultados y su elección dependerá de las necesidades del paciente.

Respecto a intervenciones farmacológicas, los antidepresivos también han demostrado ser efectivos para la depresión en pacientes con DM2. Los ISRS como fluoxetina, sertralina y escitalopram tienen respaldo de ensayos clínicos. Sin embargo, debido al componente psicológico de llevar una patología crónica que no tiene cura hace que su uso aislado sea menos efectivo (11) y se deba asociar a otras técnicas para mejorar su efectividad especialmente al agregar TCC.

Los antidepresivos (principalmente ISRS) mostraron efectos significativos en términos de resultados de depresión, pero pequeños en términos de valores glucémicos tienen un efecto sobre la depresión. Además, los antidepresivos conllevan mayores riesgos de efectos adversos e interacciones medicamentosas frente a la psicoterapia. Se los sugiere considerarlos como primera línea en depresión moderada-grave junto con TCC o ejercicio (32) y también pueden indicarse en depresión leve refractaria a intervenciones psicológicas iniciales (51).

Otro punto importante es identificar las intervenciones que a pesar que atacan la depresión tengan un efecto sobre los niveles de glucosa en sangre, ya que se ha visto que la depresión provoca un mal control glucémico (8)(10), por ende, al analizar la mejor intervención para depresión y control glucémico sobresale la psicoterapia que es respaldada por el metaanálisis realizado por Feltz-Cornelis et al. en donde esta tuvo un efecto grande en la mejora de síntomas depresivos y mostró un efecto significativo en la mejora del control glucémico (31).

Otras intervenciones combinadas con evidencia de mejora en depresión y control glucémico son el modelo de atención colaborativa (38) y la farmacoterapia (antidepresivos) más TCC (31). No obstante, la combinación de TCC y ejercicio parece ser la opción más efectiva y segura para abordar tanto la depresión como la diabetes. Las dos

intervenciones se potencian entre sí y poseen perfiles de efectividad/seguridades favorables. En el estudio "Program ACTIVE II" también reveló que la TCC mejora tanto los síntomas de depresión y control glucémico y que si se agrega ejercicio se mejorará aún más los resultados (33), sin embargo, un dato relevante se encontró el metaanálisis realizado por Feltz-Cornelis et al. en donde la actividad física no tiene efectos sobre el control glucémico, pero si tiene grandes efectos sobre la depresión (31). Se ha visto que el ejercicio incluso realizándolo como terapia única es capaz de reducir los síntomas depresivos y esto se confirma por el metaanálisis realizado por Narita et al. (46). Se cree que el ejercicio mejora la depresión al aumentar la liberación de endorfinas, reducir el cortisol y elevar los niveles de BDNF en áreas cerebrales como el hipocampo y también mejora la autoeficacia y autoimagen (21)(46). Sin embargo, un desafío es motivar y mantener la adherencia al ejercicio, por ello se recomienda complementar con TCC (33). Esto permite recomendar al ejercicio como una estrategia efectiva y segura de primera línea para depresión leve-moderada en DM2, idealmente junto con TCC (51).

Un dato mencionado a tener en cuenta es que se ha visto que ser tratado por el mismo médico tanto la depresión y la DM2 mejora más los síntomas depresivos (42). No obstante, a pesar que un solo médico trate ambas patologías, él deberá buscar apoyo colaborativo, ya que se ha visto buenos resultados cuando los médicos trabajan junto con otros trabajadores de la salud como psicólogos y psiquiatras y así ofrecen un atención más especializada y óptima, ya que un abordaje interdisciplinario permite ofrecer más conocimientos y experiencia (38). Además, en estos pacientes se debe evitar las recaídas, y para esto se debe evitar los factores predisponentes de estas como son la polifarmacia y una mayor duración previa del tratamiento antidepressivo que están íntimamente relacionados con una depresión grave (60).

La depresión en pacientes con DM2 puede traer graves consecuencias si no se detecta y trata oportunamente. Entre los principales efectos negativos se encuentran un deterioro del control glucémico (65), mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares (65), abandono del tratamiento médico, conductas alimentarias poco saludables (8), ideación suicida (67) , deterioro

cognitivo (mayor riesgo de demencia) (68) y mayor mortalidad (69).

Conclusión:

Se concluye que para tratar la depresión en pacientes con DM2 no basta solo con el tratamiento farmacológico, por lo que se debe optar por otras intervenciones adicionales, entre ellas la TCC que tiene buena efectividad y ha sido muy estudiada, incluso según un gran estudio se ha visto que su variante grupal es la que posee mayor efectividad. Otra intervención muy buena es la actividad física gracias a su gran efectividad y buena relación costo-efectividad, es más si a esta se agrega TCC los efectos se potencian en contra de la depresión. Para escoger la intervención más idónea para nuestro paciente se debe realizar una evaluación completa del cuadro depresivo y de las condiciones particulares de cada paciente, considerando la gravedad de los síntomas, preferencias del individuo, recursos locales, efectividad, pros y contras, y de ser posible los efectos sobre el control glicémico. Una buena opción al momento de escoger la intervención es los Modelos escalonados (stepped-care).

Adicionalmente, el médico debe reconocer los factores que llevan a que un paciente con DM2 desarrolle depresión ya que el mejor tratamiento siempre será la prevención, y en caso de estar ante un paciente con estos factores actuar de manera oportuna. En caso de no lograr prevenir la depresión un diagnóstico oportuno es crucial, para lo cual se puede usar las distintas escalas avaladas para detectar la depresión en pacientes con DM2 entre las que resalta la PHQ-9.

Referencias

- ession With Collaborative Care Improve the Glycemic Levels in Diabetic Patients with Depression? A Systematic Review. *Cureus*. el 20 de septiembre de 2020;
14. Mansour N, Labib N, Khalil M, Esmat S. Brief Cognitive Behavioral Therapy for Patients with Comorbid Depression and Type 2 Diabetes in an Urban Primary Care Facility: Randomized Controlled Trial. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10:60–7.
 15. van Dooren FEP, Pouwer F, Schalkwijk CG, Sep SJS, Stehouwer CDA, Henry RMA, et al. Advanced Glycation End Product (AGE) Accumulation in the Skin is Associated with

- Depression: The Maastricht Study. *Depress Anxiety*. el 1 de enero de 2017;34(1):59–67.
16. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 325–36.
17. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, et al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *Diabetic Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1562–72.
18. Simayi A, Mohemaiti P. Risk and protective factors of co-morbid depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis.
19. Blasco BV, García-Jiménez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and depression: Its prevalence and influence as a prognostic factor: A systematic review. Vol. 17, *Psychiatry Investigation*. Korean Neuropsychiatric Association; 2020. p. 715–24.
20. Huang JH, Li RH, Tsai LC. Relationship between Depression with Physical Activity and Obesity in Older Diabetes Patients: Inflammation as a Mediator. *Nutrients*. el 1 de octubre de 2022;14(19).
21. Shazia Chaudhry AR, Gossman Affiliations W. *Biochemistry, Endorphin* [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470306/?report=printable>
22. Denche-Zamorano A, Perez-Gomez J, Barrios-Fernandez S, Oliveira R, Adsuar JC, Brito JP. Relationships between Physical Activity Frequency and Self-Perceived Health, Self-Reported Depression, and Depressive Symptoms in Spanish Older Adults with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. el 1 de febrero de 2023;20(4).
23. Ogunsakin RE, Olugbara OO, Moyo S, Israel C. Meta-analysis of studies on depression prevalence among diabetes mellitus patients in Africa. *Heliyon*. el 1 de mayo de 2021;7(5).
24. Kan C, Jayaweera K, Adikari A, Siribaddana S, Zavos HMS, Harber-Aschan L, et al. Genetic overlap between type 2 diabetes and depression in a Sri Lankan population twin sample. *Psychosom Med*. el 1 de febrero de 2020;82(2):247–53.
25. Bai X, Liu Z, Li Z, Yan D. The association between insulin therapy and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *BMJ Open*. el 1 de noviembre de 2018;8(11).
26. Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wium-Andersen MK. Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression – A population-based cohort and nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology*. el 1 de junio de 2022;140.
27. Mussa MR, Iseselo MK, Tarimo EAM. Depression and its associated factors among patients with diabetes: A cross-sectional survey at Mnazi Mmoja Referral Hospital in Zanzibar, Tanzania. *PLoS One*. el 1 de abril de 2023;18(4 April).
28. Namdeo MK, Verma S, Das Gupta R, Islam R, Nazneen S, Rawal LB. Depression and health-related quality of life of patients with type 2 diabetes attending tertiary level hospitals in Dhaka, Bangladesh. *Glob Health Res Policy*. el 1 de diciembre de 2023;8(1).
29. Asim R, Asim M, Reddy R, Chepulis L, Lawrenson R. Screening for depression as part of annual diabetic review using PHQ-9 scores: A pilot study. *Prim Health Care Res Dev*. el 20 de junio de 2023;24.
30. Pouwer F, Schram MT, Iversen MM, Nouwen A, Holt RIG. How 25 years of psychosocial research has contributed to a better understanding of the links between depression and diabetes. Vol. 37, *Diabetic Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 383–92.
31. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, Roberts R, Nouwen A, Sartorius N. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Brain and Behavior*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
32. Franquez RT, de Souza IM, de Cássia Bergamaschi C. Interventions for depression and anxiety among people with diabetes mellitus: Review of systematic reviews. *PLoS One*. el 1 de febrero de 2023;18(2 February).
33. De Groot M, Shubrook JH, Hornsby WG, Pillay Y, Mather KJ, Fitzpatrick K, et al. Program ACTIVE II: Outcomes from a randomized, multistate community-based depression treatment

- for rural and urban adults with type 2 diabetes. En: *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2019. p. 1185–93.
34. Alahyari AZ, Bayazi MH, Rajaei AR. The effectiveness of cognitive behavioral group intervention on depression and anxiety in patients with type II diabetes. *Revue Europeenne de Psychologie Appliquee*. el 1 de febrero de 2021;71(1).
35. Patra S, Patro BK, Padhy SK, Mantri J. Relationship of mindfulness with depression, self-management, and quality of life in type 2 diabetes mellitus: Mindfulness is a predictor of quality of life. *Indian J Soc Psychiatry*. el 1 de enero de 2023;39(1):70–6.
36. Diress G, Endalifer ML, Addisu A, Mengist B. Association between social supports and depression among patients with diabetes mellitus in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. el 11 de mayo de 2022;12(5):e061801.
37. Wang R ZCWYSMYLYXZM. Patient empowerment and self-management behaviour of chronic disease patients: A moderated mediation model of self-efficacy and health locus of control. *J Adv Nurs*. abril de 2022;78:1055–65.
38. Ali MK, Chwastiak L, Poongothai S, Emmert-Fees KMF, Patel SA, Anjana RM, et al. Effect of a Collaborative Care Model on Depressive Symptoms and Glycated Hemoglobin, Blood Pressure, and Serum Cholesterol among Patients with Depression and Diabetes in India: The INDEPENDENT Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. el 18 de agosto de 2020;324(7):651–62.
39. Naik AD, Hundt NE, Vaughan EM, Petersen NJ, Zeno D, Kunik ME, et al. Effect of Telephone-Delivered Collaborative Goal Setting and Behavioral Activation vs Enhanced Usual Care for Depression among Adults with Uncontrolled Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. el 7 de agosto de 2019;2(8).
40. Varela-Moreno E, Carreira Soler M, Guzmán-Parra J, Jódar-Sánchez F, Mayoral-Cleries F, Anarte-Ortíz MT. Effectiveness of eHealth-Based Psychological Interventions for Depression Treatment in Patients With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Vol. 12, *Frontiers in Psychology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
41. Patarathipakorn O, Ruchiwit M, Smith M. The Effects of Meditation with a Biofeedback Program on Stress and Depression Levels among People with Mild Depression Diabetes. *Open Public Health J*. el 22 de marzo de 2021;14(1):104–15.
42. Fu HNC, Skolnick VG, Carlin CS, Solberg L, Raiter AM, Peterson KA. The Effect of Depression and Rurality on Diabetes Control. *Journal of the American Board of Family Medicine*. el 1 de noviembre de 2020;33(6):913–22.
43. AlRuthia Y, Alwhaibi M, Almalag H, Almosabhi L, Almuhaaya M, Sales I, et al. The relationship between trust in primary healthcare providers among patients with diabetes and levels of depression and anxiety. *PLoS One*. el 1 de septiembre de 2020;15(9 September).
44. Wicaksana AL ARTPS. Effect of self-help interventions on psychological, glycemic, and behavioral outcomes in patients with diabetes: *Int J Nurs Stud*. 2024;149.
45. Ágnes V, Adrienne S. Association between self-efficacy, depression and self-care in type 2 diabetes mellitus. *Orv Hetil*. el 30 de abril de 2023;164(17):667–74.
46. Narita Z, Inagawa T, Stickley A, Sugawara N. Physical activity for diabetes-related depression: A systematic review and meta-analysis. Vol. 113, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd; 2019. p. 100–7.
47. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. Vol. 15, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 75–89.
48. Brouwer A, van Raalte DH, Nguyen HT, Rutters F, van de Ven PM, Elders PJM, et al. Effects of light therapy on mood and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and depression: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. el 1 de abril de 2019;42(4):529–38.
49. Hou YY, Ojo O, Wang LL, Wang Q, Jiang Q, Shao XY, et al. A randomized controlled trial to compare the effect of peanuts and almonds on the cardio-metabolic and inflammatory parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. el 1 de noviembre de 2018;10(11).
50. Ren M, Zhang H, Qi J, Hu A, Jiang Q, Hou Y, et al. An almond-based low carbohydrate

- diet improves depression and glycometabolism in patients with type 2 diabetes through modulating gut microbiota and glp-1: A randomized controlled trial. *Nutrients*. el 1 de octubre de 2020;12(10):1–21.
51. Petrak F, Baumeister H, Skinner TC, Brown A, Holt RIG. Depression and diabetes: Treatment and health-care delivery. Vol. 3, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 472–85.
52. Alruwaili NS, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadily AK, Ragab AE, Alenazi AA, et al. Antidepressants and type 2 diabetes: highways to knowns and unknowns. Vol. 15, *Diabetology and Metabolic Syndrome*. BioMed Central Ltd; 2023.
53. Chauhan HY, Pai KK. Two birds with one stone: How depression and distress in diabetes respond to antidepressants. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2019;21(2):41–7.
54. Liang Z JYZLZRHXTBYFHLCPYJ. Agomelatine might be more appropriate for elderly, depressed, type 2 diabetes mellitus patients than paroxetine/fluoxetine. *Aging (Albany NY)*. 2021;13:22934–46.
55. Pedrañez A CYVRHFJMSJ. Possible role of metformin as an antidepressant in diabetes. *J Affect Disord*. abril de 2024;351.
56. Hamal C, Velugoti LSRD, Tabowei G, Gaddipati GN, Mukhtar M, Alzubaidee MJ, et al. Metformin for the Improvement of Comorbid Depression Symptoms in Diabetic Patients: A Systematic Review. *Cureus*. el 31 de agosto de 2022;
57. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Vol. 24, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2019. p. 18–33.
58. Asadi A, Shidfar F, Safari M, Hosseini AF, Fallah Huseini H, Heidari I, et al. Efficacy of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, clinical trial. *Phytotherapy Research*. el 1 de marzo de 2019;33(3):651–9.
59. Safari M, Asadi A, Aryaeian N, Huseini HF, Shidfar F, Jazayeri S, et al. The effects of *Melissa officinalis* on depression and anxiety in type 2 diabetes patients with depression: a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. el 1 de diciembre de 2023;23(1).
60. Jeffery A, Bhanu C, Walters K, Wong ICK, Osborn D, Hayes JF. Association between polypharmacy and depression relapse in individuals with comorbid depression and type 2 diabetes: A UK electronic health record study. *British Journal of Psychiatry*. el 26 de marzo de 2023;222(3):112–8.
61. Gilak-Dalasm M, Peeri M, Azarbayjani MA. Swimming exercise decreases depression-like behaviour and inflammatory cytokines in a mouse model of type 2 diabetes. *Exp Physiol*. el 1 de septiembre de 2021;106(9):1981–91.
62. Kamdi SP, Raval A, Nakhate KT. Phloridzin ameliorates type 2 diabetes-induced depression in mice by mitigating oxidative stress and modulating brain-derived neurotrophic factor. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00750-1>
63. Che T, Teng X, Huang Q, Mu Y, Tang X, Mu X, et al. Agomelatine versus fluoxetine in glycemic control and treating depressive and anxiety symptoms in type 2 diabetes mellitus subjects: A single-blind randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. el 13 de junio de 2018;14:1527–33.
64. Chandra M, Raveendranathan D, Johnson Pradeep R, Patra S, Rushi, Prasad K, et al. Managing Depression in Diabetes Mellitus: A Multicentric Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Fluoxetine and Mindfulness in Primary Care: Protocol for DIAbetes Mellitus ANd Depression (DIAMAND) Study. *Indian J Psychol Med*. el 1 de diciembre de 2020;42(6_suppl):S31–8.
65. Kalra S, Jena BN, Yeravdekar R. Emotional and psychological needs of people with diabetes. Vol. 22, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 696–704.
66. Liwo ANN, Howard VJ, Zhu S, Martin MY, Safford MM, Richman JS, et al. Elevated depressive symptoms and risk of all-cause and cardiovascular mortality among adults with and without diabetes: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Diabetes Complications*. el 1 de octubre de 2020;34(10).
67. Sher L. Depression and suicide in patients with diabetes. Vol. 45, *Brazilian Journal of*

Psychiatry. Associacao Brasileira de Psiquiatria; 2023. p. 84.

68. Chow YY, Verdonschot M, McEvoy CT, Peeters G. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment and dementia in persons with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Vol. 185, Diabetes Research and Clinical Practice. Elsevier Ireland Ltd; 2022.

69. Khubchandani J BSGLRSG. Depression increases the risk of mortality among people living with diabetes: Results from national health and nutrition examination survey, USA. Diabetes Metab Syndr . septiembre de 2023;17 (11).

70. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, Roberts R, Nouwen A, Sartorius N. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Vol. 11, Brain and Behavior. John Wiley and Sons Ltd; 2021.