

DIABETIS AVUI



associació
catalana
de diabetis

DIABETIS I DEPRESSIÓ

JAVIER LABAD ARIAS

Psiquiatre i endocrinòleg

HOSPITAL PSIQUIÀTRIC UNIVERSITARI INSTITUT PERE MATA



Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata

Àrea de Recerca

Ctra. de l'Institut Pere Mata s/n

43206 Reus



977 33 85 65



labadj@peremata.com

Abreviatures

BDI= Inventari de Depressió de Beck (*Beck Depression Inventory*)

CES-D= Escala de Depressió del Centre d'Estudis Epidemiològics (*Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*)

DIS= Entrevista Diagnòstica Estructurada (*Diagnostic Interview Schedule*)

HADS= Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HDRS= Escala de Depressió de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*)

HSCL-20= Llistat de Síntomes de Depressió de Hopkins – versió de 20 ítems (*20-item Hopkins Symptom Checklist Depression Scale*)

IMPACT= *Improving Mood Promoting Access to Collaborative Treatment*

ISRS= Inhibidor Selectiu de la Recaptació de Serotonina

ISRSN= Inhibidor Selectiu de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina

PHQ-9= Qüestionari de Salut del Pacient – escala de depressió de 9 ítems (*Patient Health Questionnaire – 9 items depression scale*)

PROSPECT= *Prevention of Suicide in Primary Care Elderly: Collaborative Trial*

MADRS= Escala de Depressió de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*)

SCID= Entrevista Clínica Estructurada per Trastorns DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*)

TCC= Teràpia Cognitiva-Conductual

1. Introducció.

La diabetis i els trastorns depressius són malalties d'elevada prevalença que comporten una afectació important en la funcionalitat i la qualitat de vida de les persones que les pateixen. Segons l'Organització Mundial de la Salut, al 2004 ambdues condicions es trobaven entre les principals causes d'afectació funcional, mesurada amb anys de vida ajustats per discapacitat, en països desenvolupats (1): els trastorns depressius eren la primera, i la diabetis mellitus la vuitena. Les prediccions per al 2030 suggereixen que l'impacte negatiu d'aquests trastorns en els països més desenvolupats continuarà augmentant, explicable per diversos factors com el progressiu envelliment de la població o l'increment de la incidència d'obesitat en el context de dietes poc saludables i estils de vida sedentaris.

La coexistència de diabetis i depressió és una realitat clínica que en els darrers anys s'ha acompanyat d'un creixent interès per estudiar aspectes epidemiològics, pronòstics i terapèutics d'aquesta comorbiditat.

2. Epidemiologia: Associació entre diabetis i depressió.

Els pacients amb diabetis mostren un risc augmentat de patir depressió respecte a la població general. En un meta-anàlisi clàssic de 42 estudis amb una mida mostral combinada de 21.351 subjectes es va concloure que aquest risc era el doble (2). La prevalença de depressió en subjectes amb diabetis depèn de si l'avaluació de la simptomatologia es realitza mitjançant escales psicomètriques auto-aplicades o entrevistes diagnòstiques. Les escales auto-aplicades obtenen xifres més elevades de depressió donat que avaluen símptomes depressius de forma més genèrica i no permeten obtenir un diagnòstic clínic (p.ex: depressió major) com quan s'administra una entrevista diagnòstica. La prevalença de depressió en població diabètica s'ha establert del 31% quan els pacients s'avaluen amb escales auto-aplicades i del 11% quan s'obté un diagnòstic clínic de depressió després d'administrar una entrevista diagnòstica. Tant els pacients amb diabetis tipus 1 com tipus 2 presenten una elevada prevalença de depressió, del 21% i 27% respectivament. Alguns estudis suggereixen que els pacients amb diabetis tipus 2 mostren un risc incrementat de depressió respecte a pacients amb diabetis tipus 1 (3). Les dones mostren xifres més elevades respecte als homes (28% vs 18%), com també succeeix en població general no diabètica. Els estudis realitzats en poblacions clíniques també han mostrat una major prevalença de depressió en pacients amb diabetis respecte a estudis comunitaris (32% vs 20%), que podria explicar-se per una major gravetat o una major durada de la malaltia, variables que s'han associat a depressió (4). De fet, existeixen estudis que han

constatat que els subjectes amb una intolerància glucídica o diabetis no diagnosticada mostren un risc de depressió similar a la població general, i per tant menor al dels pacients prèviament diagnosticats de diabetis (5). Això fa pensar que la relació entre símptomes depressius i diabetis acostuma a aparèixer amb la instauració de la malaltia i/o complicacions, i no és tant evident en fases primerenques o preclíniques.

Estudis longitudinals suggereixen que la relació entre diabetis i depressió és bidireccional: els pacients amb diabetis presenten un risc incrementat de desenvolupar depressió en l'evolució de la seva malaltia (6-8) i viceversa, els pacients amb depressió mostren també un risc augmentat de desenvolupar diabetis després del diagnòstic del trastorn depressiu (7, 9, 10). En un estudi prospectiu (7) que va incloure subjectes amb glucosa normal en dejú, glicèmia basal alterada en dejú, diabetis tipus 2 no tractada i diabetis tipus 2 tractada, només el grup de diabetis tractada va mostrar un risc incrementat de depressió respecte a la població amb glicèmia normal.

3. Etiopatogènia de la relació entre diabetis i depressió.

S'han defensat tant hipòtesis psicològiques com biològiques per explicar aquesta relació bidireccional entre diabetis i depressió. Des d'un punt de vista psicològic el fet de patir una malaltia crònica podria repercutir negativament en l'estat d'ànim, la qual cosa explicaria el risc incrementat de depressió comòrbida. Aquest model seria aplicable a altres malalties cròniques com la malaltia pulmonar obstructiva crònica, l'artritis reumatoïda o la cardiopatia isquèmica, que també s'associen freqüentment amb depressió (11). D'una altra banda, la presència de símptomes depressius pot condicionar l'estil de vida d'alguns pacients (p.ex: fer menys exercici físic o realitzar una dieta menys equilibrada) i contribuir al desenvolupament d'obesitat i diabetis tipus 2.

Altres hipòtesis defensen l'existència de factors biològics comuns per a la depressió i la diabetis, suggerint un nexa etiopatogènic entre ambdues malalties. Tot i que s'ha especulat sobre el possible paper de l'eix hipotàlem-pituitari-adrenal (12), els factors inflamatoris (13), la leptina (14), o el factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) (15), la possibilitat d'un mecanisme etiopatogènic comú encara no és clara.

L'afectació cerebrovascular és un altre factor biològic que pot jugar un paper en determinats quadres depressius d'etiologia vascular, aspecte que es comentarà més endavant en un apartat dedicat als diferents subtipus clínics de depressió. En aquesta línia de treball, un estudi que va avaluar la presència de depressió clínica amb un instrument diagnòstic estandarditzat i la coexistència d'infarts cerebrals per

ressonància magnètica cerebral, va trobar una associació significativa entre la història de malaltia cerebrovascular i la presència de depressió clínica (16).

El més probable és que puguin coexistir mecanismes etiopatogènics diferents, tant psicològics com biològics, i que depenent del tipus de depressió que presenta un pacient predominin uns factors sobre els altres.

4. Implicacions de la depressió en el pronòstic de la diabetis

4.1. Adherència al tractament i control metabòlic

La majoria d'estudis realitzats en població clínica han trobat una relació entre un pitjor control metabòlic, mesurat amb l'hemoglobina glicada, i el diagnòstic de depressió (17). La depressió presenta un impacte negatiu en el control metabòlic tant en subjectes amb diabetis tipus 1 com tipus 2. Aquells estudis que han definit els casos de depressió amb entrevistes estructurades (reflectint un diagnòstic clínic de depressió) han observat una major repercussió negativa en el control metabòlic que no pas altres estudis que han fet servir escales auto-aplicades (les quals avaluen símptomes depressius subjectius però no un diagnòstic clínic de depressió). Alguns estudis suggereixen que l'impacte negatiu de la depressió en el control metabòlic s'observa en pacients amb edats inferiors als 65 anys (4). També s'ha mostrat un risc augmentat d'hipoglucèmies greus en subjectes amb diabetis que presenten depressió comòrbida (3), tot i que altres estudis ho relacionen amb ansietat (18).

És lògic pensar que si un pacient presenta símptomes depressius és molt probable que pugui existir una pitjor adherència al tractament, un menor control del perfil glucèmic, i més dificultats per seguir una dieta o realitzar exercici físic de forma regular. De fet, els estudis que han controlat aquests factors, han evidenciat una menor adherència al tractament en subjectes amb diabetis i depressió (19, 20). En un meta-anàlisi de 47 estudis (17319 pacients en total) (21), es va concloure que els pacients amb diabetis i depressió presentaven, en comparació amb els subjectes sense depressió, una pitjor adherència al tractament evidenciada per presentar menys visites de seguiment, menys controls de glucèmia capil·lar, una menor complementació dietètica, una pitjor adherència al tractament farmacològic i realització de menys exercici físic.

4.2. Complicacions

Els pacients amb diabetis i depressió presenten un major nombre de complicacions micro i macrovasculars, en comparació amb els pacients diabètics sense depressió (4,

18, 22, 23). Alguns autors (4) suggereixen que existeixen diferències de gènere en aquesta associació, i que els homes amb depressió serien els que mostrarien un risc augmentat de complicacions metabòliques.

Un meta-anàlisi de 5374 subjectes (22) va avaluar la relació entre depressió i diverses complicacions (retinopatia, nefropatia, neuropatia, disfunció sexual i complicacions macrovasculars) en pacients amb diabetis tipus 1 i 2, demostrant una associació significativa entre totes les complicacions diabètiques i la depressió. Tant els subjectes amb diabetis tipus 1 com tipus 2 van mostrar un major nombre de complicacions metabòliques. La mida de l'efecte de la relació entre depressió i cada complicació era lleu-moderada, essent aquesta relació més clara per la disfunció sexual. Això s'explica perquè la disfunció sexual que pot patir un pacient amb diabetis i depressió pot respondre a diferents etiologies, que poden coexistir: 1) ser una complicació de la diabetis per afectació neuropàtica i/o vascular, 2) associar-se a la pròpia depressió, donat que la disminució de la libido i la disfunció sexual són símptomes depressius relativament freqüents, 3) també pot explicar-se per un efecte secundari del tractament antidepressiu en aquells pacients que estiguin rebent tractament psicofarmacològic.

4.3. Funcionalitat i qualitat de vida.

Alguns treballs realitzats tant en població adulta (24) com geriàtrica (23) han demostrat una major discapacitat funcional en subjectes amb depressió i diabetis. La comorbiditat amb depressió també té implicacions en la productivitat laboral dels subjectes amb diabetis, donat que un diagnòstic de depressió s'ha associat a un risc tres vegades superior de perdre més de 7 dies laborals en un any (25).

Altres estudis (26, 27) que han avaluat la qualitat de vida subjectiva utilitzant qüestionaris i escales auto-aplicades, també han constatat que els pacients diabètics amb depressió refereixen una pitjor qualitat de vida si els comparem amb subjectes amb diabetis sense depressió .

4.4. Mortalitat.

Diferents estudis epidemiològics han observat una major mortalitat en pacients diabètics amb depressió. En el Pathways Epidemiologic Study, realitzat als Estats Units (28), es van seguir 4154 pacients amb diabetis tipus 2 durant 3 anys i es van analitzar les taxes de mortalitat en funció del diagnòstic de depressió menor o major depenent de si tenien 2-4 (depressió menor) o 5 o més símptomes depressius (depressió major) a l'avaluació inicial. Als 3 anys la mortalitat en aquells que no tenien

síntomes depressius va ser del 8.3%, mentre que va ser significativament major tant en el grup de depressió menor (13.6%) com en el de depressió major (11.9%). L'estil de vida sedentari era un predictor de mortalitat en aquest estudi, i tot i que en controlar per aquest factor l'associació entre depressió i mortalitat va disminuir lleugerament, persistia una relació significativa. En un altra cohort de 10.025 subjectes del NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (29), els pacients amb diabetis i depressió mostraren un risc de mort incrementat en 2.5 vegades durant un període de seguiment de 8 anys.

Alguns estudis com el Fremantle Diabetes Study, realitzat a Austràlia, relacionen la mortalitat augmentada dels pacients amb depressió amb la presència de complicacions micro i macrovasculars (30). La cardiopatia isquèmica, una causa important de mortalitat en subjectes amb diabetis, és també més freqüent si existeix una depressió comòrbida (18, 30).

5. Cribratge de depressió.

5.1. Importància del cribratge de depressió.

Resulta important intentar cribrar la presència de depressió en els pacients amb diabetis, en part perquè la presència de comorbiditat amb simptomatologia depressiva empitjora clarament el pronòstic, però especialment perquè gairebé la meitat dels pacients amb diabetis que presenten símptomes depressius no es troben diagnosticats (31). Entre els factors associats a una depressió no diagnosticada s'han descrit el gènere femení, la falta de suport social, una major inactivitat física, o la comorbiditat amb patologia cardiovascular. Això fa pensar que els pacients amb diabetis es poden beneficiar de la detecció de símptomes depressius i la instauració d'un tractament adequat adreçat a millorar aquesta simptomatologia depressiva.

Tot i que les guies clíniques internacionals (32, 33) recomanen el cribratge de la depressió en pacients amb diabetis, existeixen pocs estudis controlats que hagin avaluat el potencial benefici de realitzar aquest cribratge en població diabètica. En un estudi recent (34) realitzat en tres centres terciaris d'Holanda, van utilitzar l'escala de Depressió del Centre per Estudis Epidemiològics (CES-D) per a fer un cribratge de depressió a 730 pacients amb diabetis tipus 1 i 2. En un cribratge inicial, 233 (32%) dels 730 pacients van puntuar >15 en l'escala CES-D. Aquests subjectes són els que van participar en un assaig clínic aleatoritzat per veure si un segon cribratge diagnòstic era útil: 1) uns pacients van completar el cribratge amb una entrevista diagnòstica estructurada per tal d'obtenir el diagnòstic clínic d'un trastorn depressiu o d'ansietat (grup *screening*), i 2) uns altres pacients van seguir atenció estàndard. En els casos

del primer grup que se'ls diagnosticava un trastorn depressiu o un trastorn d'ansietat, s'enviava una carta als pacients, al seu metge referent d'atenció primària i a l'especialista en diabetis. En aquesta carta s'informava del diagnòstic, i s'inclouïen unes recomanacions sobre opcions terapèutiques adreçades a la depressió i ansietat. Els dos grups de pacients (*screening* i atenció estàndard) es varen reavaluar als 6 mesos amb qüestionaris enviats per correu. No es van detectar diferències als 6 mesos entre ambdós grups en simptomatologia depressiva, ni tampoc en nivells de HbA1c. El percentatge de pacients que van referir haver rebut tractament per la seva depressió durant el període d'estudi tampoc va diferir de forma significativa entre els dos grups (18% en el grup d'atenció estàndard vs 28% en el grup de *screening*).

En canvi, altres estudis que han realitzat un *screening* de depressió acompanyat per un programa terapèutic específic per a la depressió (35) sí que han trobat que és efectiu des d'un punt de vista clínic (més dies sense depressió en els pacients que van rebre la intervenció) i cost-eficaç des d'un punt de vista econòmic. Així, per exemple, tot i que el cost del primer any de seguiment era similar en ambdós grups, en el grup de la intervenció es va objectivar una reducció d'uns 1400\$ per pacient en el segon any de seguiment de l'estudi. Per tant, no només resulta important realitzar un cribratge correcte de la depressió, sinó també de combinar el resultat d'aquest cribratge amb un tractament apropiat del trastorn depressiu.

5.2. Com fer el cribratge de depressió?

La millor manera d'identificar si un pacient es troba deprimat és preguntar-li com es troba d'estat d'ànim. Tot i que molt pacients poden expressar un estat depressiu tant en la comunicació no verbal (p.ex: fàcies trista, alentiment psicomotor) com espontàniament, és possible que un pacient presenti símptomes depressius que no es reconeixeran si no s'exploren de forma apropiada en les visites de seguiment. Els símptomes depressius poden afectar dominis o esferes diferents com l'afectivitat (tristesa, anhedonia o pèrdua de la capacitat de gaudir de les coses), la psicomotricitat (alentiment), el llenguatge (alentit, escàs), el pensament (presència de sentiments de baixa autoestima, culpa, idees de mort, etc.), la conducta (aïllament social) o símptomes somàtics (insomni, pèrdua de gana, disminució de la libido).

Una altra opció és realitzar un cribratge de símptomes de depressió o ansietat amb un qüestionari o escala auto-aplicada. Dos dels instruments més utilitzats han estat el CES-D i l'Escala Hospitalària d'Ansietat i Depressió (HADS). Tot i que les dos escales són útils per realitzar un cribratge de depressió, la HADS té l'avantatge de permetre realitzar la detecció de possibles casos d'ansietat i depressió, i estar especialment

dissenyada per ser administrada a poblacions amb patologia mèdica. A diferència d'altres escales de depressió com el Inventari de Depressió de Beck (BDI) o l'Escala de Depressió de Hamilton (HDRS), les puntuacions no es veuen tan afectades per símptomes físics que poden presentar pacients diabètics sense depressió (p.ex: astènia, dificultats de concentració). La HADS és una escala auto-aplicada de 14 ítems que es pot respondre en poc temps (menys de 5 minuts). S'acostumen a fer servir dos punts de tall en cada subescala: un punt de tall inferior per a casos possibles d'ansietat o depressió, i un punt de tall superior (menys sensible però més específic) per a casos probables d'ansietat o depressió. És una escala que ha estat validada en població espanyola (36), amb els punts de tall recomanats de 8 (possible depressió) i 11 (probable depressió).

6. Subtipus de depressió.

Tot i que en la present revisió s'ha fet servir d'una forma genèrica el terme depressió per descriure els possibles símptomes depressius que pot presentar un pacient amb diabetis, cal esmentar que aquests símptomes poden estar reflectint diagnòstics clínics diferents, que sovint impliquen processos etiopatogènics diferenciats. Els principals perfils clínics de depressió que ens podem trobar en un pacient amb diabetis es descriuen a continuació:

6.1. Depressions reactives i reaccions d'adaptació de tipus depressiu.

Serien aquells casos en que la simptomatologia depressiva és secundària a una situació de canvi o un esdeveniment estressant. El més probable és que l'aparició de simptomatologia depressiva coincideixi en el temps amb un esdeveniment vital com podria ser un problema personal o familiar. La vulnerabilitat a l'estrès depèn dels trets de personalitat de cadascú, el que explica que no tothom respongui amb una reacció depressiva davant d'una situació estressant. Alguns pacients vulnerables poden presentar una depressió reactiva coincidint amb el diagnòstic de la malaltia, la introducció d'un tractament que impliqui un canvi important (p.ex: instauració de tractament insulínic) o la detecció d'una complicació metabòlica.

6.2. Depressió major.

Serien els casos més greus i en els que acostuma a haver una repercussió més important en la funcionalitat de l'individu. El trastorn depressiu pot iniciar-se sense un desencadenant aparent, pot evolucionar de forma recurrent i a vegades s'objectiva un patró estacional en les recurrències. L'anhedonia o incapacitat per gaudir acostuma a

ser important. Sovint existeix repercussió a nivell de la son i gana (despertar precoç i pèrdua de gana en depressió major amb característiques malenconioses; hipersòmia i hiperfàgia en depressió major amb característiques atípiques). Poden aparèixer idees de culpa, idees de mort i suïcidi, i en els casos més greus també poden coexistir símptomes psicòtics com idees delirants de hipocondria, runa i culpa (les més típiques), o paranoides.

6.3. Trastorn distímic.

La distímia és una depressió crònica amb un curs superior als 2 anys, que sovint apareix en edats joves de l'etapa adulta. Els factors de personalitat són importants, i és freqüent observar trets de personalitat que impliquen tendència al neuroticisme, baixa tolerància a la frustració, i sentiments crònics de soledat i baixa autoestima. A diferència del trastorn depressiu major, en el que pot existir una remissió ad-integrum de l'episodi, en el trastorn distímic existeix habitualment un patró que tendeix a la cronicitat amb fluctuacions anímiques que sovint es veuen agreujades per situacions ambientals estressants.

6.4. Depressió vascular.

L'etiologia d'aquest tipus de depressió estaria relacionada amb la coexistència de malaltia cerebrovascular, tant episodis d'accident cerebrovascular que han cursat amb clínica neurològica, com lesions cerebrals asimptomàtiques detectades per proves d'imatge. L'edat d'aparició sol ésser més avançada que altres subtipus de depressió esmentats abans. Donat que la diabetis és un factor de risc d'arteriosclerosi, en aquells subjectes amb una major durada de diabetis és possible que puguin aparèixer símptomes afectius en context de microinfarts cerebrals. A vegades pot acompanyar-se de dèficits cognitius i signes i símptomes d'afectació subcortical com inadequació afectiva o labilitat emocional. La ressonància cerebral permet detectar lesions hiperintenses a nivell periventricular, a la substància blanca profunda o a la substància gris subcortical (37).

7. Abordatge i tractament de la depressió.

7.1. Tractament psicofarmacològic.

El tractament farmacològic d'elecció en els trastorns depressius associats a diabetis són els antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) pel seu bon perfil de tolerabilitat. Per aquest motiu han estat un dels

antidepressius més estudiats recentment en assajos clínics aleatoritzats i controlats amb placebo realitzats en població diabètica. Els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i noradrenalina (ISRSN), venlafaxina i duloxetina, poden resultar útils com a segona opció, tot i que actualment no es disposen d'assajos clínics aleatoritzats en població diabètica amb depressió. La duloxetina és un antidepressiu amb un potencial interès perquè ha demostrat la seva utilitat en el dolor associat a neuropatia diabètica (38), i llavors pot considerar-se una opció en el pacient deprimit que presenta aquesta complicació neurològica. Altres opcions farmacològiques inclouen l'ús del bupropion, agomelatina o mirtazapina, que milloren el perfil de tolerabilitat en alguns aspectes com per exemple induir menor disfunció sexual que els ISRS o ISRSN. No obstant, la mirtazapina pot associar-se a l'increment de gana i pes, el que pot restringir el seu ús en determinats pacients amb diabetis tipus 2 i obesitat. Altres antidepressius clàssics com els tricíclics estan en desús perquè solen associar efectes secundaris que inclouen l'empitjorament del perfil glucídic (39). Alguns tricíclics com l'amitriptilina s'utilitzen a dosis baixes com a tractament de la neuropatia perifèrica, si bé a aquestes dosis l'efecte antidepressiu no és tant evident. A la taula 1 es recullen els principals antidepressius emprats pel tractament de trastorns depressius, amb les dosis habituals.

No existeixen molts assajos clínics aleatoritzats, controlats amb placebo, realitzats únicament en població diabètica. La majoria d'aquests tipus d'estudis han avaluat preferentment els ISRS (veure Taula 2), fet explicable pel seu bon perfil de tolerabilitat, així com ser uns fàrmacs que porten varies dècades al mercat. La majoria d'assajos clínics amb ISRS mostren una milloria en simptomatologia depressiva, amb resultats dispars en el control metabòlic. La falta de milloria dels nivells d'HbA1c en alguns estudis (40-42) pot explicar-se per varis motius, entre ells un seguiment curt, una falta de potència estadística en els estudis més petits, o el fet d'incloure pacients amb un relatiu bon control metabòlic en alguns estudis.

7.2. Tractament psicològic.

De les diferents intervencions psicoterapèutiques aplicades als trastorns depressius en població diabètica, hi ha assajos clínics aleatoritzats controlats que han avaluat tant la teràpia cognitiva-conductual com la teràpia de recolzament. Els estudis controlats inclouen un grup que no ha rebut cap intervenció específica per la depressió (habitualment aquests pacients segueixen l'atenció estàndard), pel que aporten informació sobre el potencial benefici d'afegir psicoteràpia estructurada (habitualment un nombre limitat de sessions d'aplicació setmanal) a la pràctica habitual.

A la taula 3 s'observen resultats positius per la teràpia cognitiva-conductual i per la teràpia de recolzament en la milloria de l'estat d'ànim, així com una reducció dels nivells d'HbA1c avaluats al final del seguiment en el grup que va rebre teràpia cognitiva-conductual.

7.3. Teràpies combinades.

Altres estudis han avaluat programes terapèutics multidisciplinaris aplicats en atenció primària, que inclouen tant la farmacoteràpia com la intervenció psicoeducativa o tècniques de resolució de problemes (Veure Taula 3). Un estudi, el Pathway Study (43), ha estat realitzat en població diabètica amb depressió, i altres estudis com el *Improving Mood Promoting Access to Collaborative Treatment* (IMPACT) (44) o el *Prevention of Suicide in Primary Care Elderly: Collaborative Trial* (PROSPECT) (45), han avaluat una intervenció adreçada a millorar la depressió en una mostra gran de pacients i han analitzat posteriorment la submostra de pacients amb diabetis.

Al *Pathways Study* (43) a cada pacient del grup de la intervenció se li ofería la possibilitat d'escollir si volien rebre tractament farmacològic o una intervenció de recolzament administrada per una infermera adreçada a incrementar l'activitat física i promoure canvis en el pensament negatiu. Tot i que aquesta intervenció va resultar útil des d'un punt de vista de la depressió, no es va constatar una milloria en el control metabòlic ni tampoc una milloria en els hàbits de cura personal. De fet, el grup que va rebre la intervenció va empitjorar l'adherència als hipoglicèmics orals. Tot i que la causa d'aquesta pitjor adherència no és coneguda, els autors d'aquest estudi van especular amb la possibilitat de que un tractament intensificat tant per la depressió com per la diabetis fos excessiu pels pacients. Altres estudis com l'IMPACT o el PROSPECT també han trobat millories en la severitat de la depressió o inclús han aconseguit una disminució de la mortalitat en el grup de la intervenció, sense trobar millories en el control metabòlic mesurat amb nivells d'HbA1c.

7.4. Maneig del pacient diabètic amb depressió.

Què cal fer si identifiquem un pacient amb simptomatologia depressiva? La conducta terapèutica dependrà de molts factors, especialment de la gravetat del quadre depressiu i la repercussió funcional. La psicoeducació, abordant tant aspectes relacionats amb la depressió com la diabetis, és útil per a la gran majoria de pacients. L'educació diabètica incrementa el coneixement sobre la diabetis i potencia les habilitats per afrontar la malaltia, resultant en una major sensació de control i una milloria de la simptomatologia depressiva (46). Sempre que existeixi simptomatologia

moderada-greu i una repercussió funcional convé introduir tractament psicofarmacològic (habitualment amb tractament antidepressiu) i valorar remetre a un psiquiatre per control evolutiu. En alguns casos, com per exemple que el pacient verbalitzi idees de mort o de suïcidi, la derivació a Psiquiatria hauria de ser urgent valorant la remissió a un servei d'urgències psiquiàtriques. En general, sempre que identifiquem un possible cas de depressió, especialment si aquesta depressió no està tractada, caldria assegurar un tractament i seguiment adreçat a aconseguir la milloria clínica, donat que la no instauració d'un tractament apropiat pot portar a una cronificació de símptomes depressius i un empitjorament del pronòstic no només de la depressió, sinó també de la diabetis.

8. Conclusions.

Els pacients amb diabetis tenen un risc augmentat de patir un trastorn depressiu en l'evolució de la seva malaltia. La depressió comòrbida impacta negativament en el curs de la diabetis associant-se a una menor adherència al tractament, un pitjor control metabòlic, presència de més complicacions micro i macrovasculars, una pitjor qualitat de vida i una major mortalitat. Tot i que la majoria de guies clíniques internacionals aconsellen el cribratge de símptomes depressius, aquest no resulta beneficiós per si mateix si no s'acompanya d'un tractament específic de la depressió. Entre les opcions terapèutiques adreçades a millorar la depressió destaquen tant les teràpies farmacològiques amb antidepressius (principalment ISRS) com psicològiques (p.ex: teràpia cognitiva-conductual).

Taula 1. Principals antidepressius i dosis terapèutiques habituals.

| Classificació (segons el mecanisme d'acció) | Fàrmac | Dosi (mg/dia) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|
| Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina | Fluoxetina | 20-40 |
| | Paroxetina | 20-40 |
| | Sertralina | 50-200 |
| | Fluvoxamina | 100-300 |
| | Citalopram | 20-40 |
| | Escitalopram | 10-30 |
| Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i noradrenalina | Venlafaxina | 75-375 |
| | Duloxetina | 60-120 |
| Inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina | Reboxetina | 4-8 |
| Inhibidor selectiu de la recaptació de dopamina | Bupropion | 150-300 |
| Antagonista selectiu de serotonina i noradrenalina | Mirtzapina | 30-60 |
| Agonista de receptors melatoninèrgics | Agomelatina | 25-50 |

Taula 2. Assajos clínics aleatoritzats controlats sobre l'eficàcia dels ISRS en pacients amb diabetis i depressió.

| Referència | Intervenció | Grup control | Població d'estudi | Durada estudi | Criteris depressió | Resultats depressió | Resultats HbA1c |
|-----------------------------------|-------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lustman et al, 2000 (40) | Fluoxetina | Placebo | N=60 21-65 anys Diabetis tipus 1 i 2 HbA1c: 8.4% (fluoxetina) i 8.6% (placebo) | 8 setmanes | Depressió major (DIS) BDI \geq 14 o HDRS \geq 14 | Major reducció en escales de depressió en grup de fluoxetina en BDI (reducció 14 vs 8.8, $p=0.03$) i HDRS (reducció 10.7 vs 5.2, $p=0.03$) | No diferències significatives en HbA1c entre grups |
| Lustman et al, 2006 (41) | Sertralina | Placebo | N= 152 Edat 18-80 a Diabetis tipus 1 i 2 HbA1c 8.2% Tots eren pacients amb depressió en remissió | 12 mesos | Depressió major (DIS) Inicial: BDI \geq 14 o HDRS \geq 16 Per entrar en estudi de seguiment: BDI \leq 9 durant 2 mesos | Sertralina és útil per a prevenir recurrències depressives | No diferències significatives en HbA1c entre grups |
| Paille-Hyvarinen et al, 2003 (47) | Paroxetina | Placebo | N=15 Dones postmenopàusiques Diabetis tipus 2 HbA1c: 7.5% (paroxetina) i 6.9% (placebo) | 10 setmanes | Depressió lleu MADRS 2.5-12 | No diferències significatives en puntuacions en depressió (BDI, MADRS) | Tendència ($p=0.08$) a milloria en HbA1c en grup de paroxetina (reducció 0.44%) respecte al placebo (reducció 0.07%) |
| Paille-Hyvarinen et al, 2006 (48) | Paroxetina | Placebo | N=49 50-70 anys Diabetis tipus 2 HbA1c: 8.5% (paroxetina) i 8.7% (placebo) | 6 mesos | Depressió lleu (<6 criteris DSM-IV de depressió major en entrevista clínica) | No diferències significatives en puntuacions en depressió (HADS) | Menor HbA1c als 3 mesos en grup de paroxetina (reducció 0.6%) però no als 6 mesos. |
| Gulseren et al, 2005 (42) | Fluoxetina | Paroxetina | N=23 Diabetis tipus 2 HbA1c: 6.9% | 3 mesos | Depressió major (SCID) HDRS \geq 16 | Milloria en depressió (HDRS) en ambdós grups | Descens no significatiu en HbA1c en el grup de fluoxetina |

Taula 3. Assajos clínics aleatoritzats avaluant intervencions psicològiques o combinades en pacients amb diabetis i depressió.

| Referència | Intervenció | Grup control | Població d'estudi (característiques basals) | Durada estudi | Criteris depressió | Resultats depressió | Resultats HbA1c |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lustman et al, 1998 (49) | Teràpia cognitiva-conductual (TCC): 10 set També educació diabètica | Educació diabètica | N=51 Edat 21-70 a Diabetis tipus 1 i 2 HbA1c: 10.3% | 6 mesos | DIS BDI \geq 14 | Major remissió de la depressió (87% vs 27%, $p < 0.001$) en el grup TCC | Nivells inferiors en grup TCC (9.5% vs 10.9%, $p = 0.03$) |
| Simson et al, 2007 (50) | Teràpia de recolzament (5 sessions setmanals) | Atenció estàndard | N=30 Diabetis tipus 1 i 2 Ingressats amb peu diabètic HbA1c: 8.1% | No seguiment | HADS | Major reducció en escala HADS (-1.6 vs 0.3, $p = 0.02$) en el grup de la intervenció | No avaluats |
| Katon et al, 2004 (43) | Farmacoteràpia i/o educació/resolució de problemes Visites quinzenals de ½ hora durant 3 mesos | Atenció estàndard | N= 329 HbA1c: 8.0% Atenció primària | 12 mesos | HSCL-20 > 1.1 i PHQ-9 \geq 10 | Menor depressió a l'any en el grup de la intervenció | No diferències en nivells d'HbA1c entre grups. Intervenció no s'associa a milloria en hàbits de cura personal i empitjora adherència a hipoglicemiants orals. |
| Williams et al, 2004 (44) | Farmacoteràpia (ISRS) i/o educació/resolució de problemes (6-8 visites) | Atenció estàndard | N= 417 Edat > 60 a HbA1c: 7.3% Atenció primària | 12 mesos | Depressió major o distímia (SCID) | Menor severitat en clínica depressiva en el grup de la intervenció | No diferències en nivells d'HbA1c entre grups. |
| Bogner et al, 2007 (45) | Farmacoteràpia (citalopram) i/o psicoteràpia interpersonal | Atenció estàndard | N=584 Edat > 60 a Atenció primària | 5 anys | Depressió major (SCID) o depressió menor (4 símptomes neurovegetatius i HDRS \geq 10) | Menor mortalitat als 5 anys en el grup de la intervenció | No avaluats |

9. Bibliografia.

1. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization; 2008.
2. **Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ.** The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001 Jun;24(6):1069-78.
3. **Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T.** Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med.* 2005 Mar;22(3):293-300.
4. **Katon W, von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, Lin E, Simon G, et al.** Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Apr;27(4):914-20.
5. **Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, et al.** 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 Mar;34(3):752-62.
6. **de Jonge P, Roy JF, Saz P, Marcos G, Lobo A.** Prevalent and incident depression in community-dwelling elderly persons with diabetes mellitus: results from the ZARADEMP project. *Diabetologia.* 2006 Nov;49(11):2627-33.
7. **Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, et al.** Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *Jama.* 2008 Jun 18;299(23):2751-9.
8. **Maraldi C, Volpato S, Penninx BW, Yaffe K, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al.** Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 11;167(11):1137-44.
9. **Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al.** Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 23;167(8):802-7.
10. **Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh HC, Paton Sanford C, Nieto FJ, et al.** Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):429-35.
11. **Katon WJ.** Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):7-23.
12. **Boyle SH, Surwit RS, Georgiades A, Brummett BH, Helms MJ, Williams RB, et al.** Depressive symptoms, race, and glucose concentrations: the role of cortisol as mediator. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2484-8.
13. **Stuart MJ, Baune BT.** Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev.* Oct 14.
14. **Labad J, Price JF, Strachan MW, Fowkes FG, Deary IJ, Seckl JR, et al.** Leptin levels and depressive symptoms in people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Psychosom Med.* 2011;[In Press].
15. **Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al.** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007 Feb;50(2):431-8.

16. **Bruce DG, Casey G, Davis WA, Starkstein SE, Clarnette RC, Foster JK, et al.** Vascular depression in older people with diabetes. *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2828-36.
17. **Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE.** Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23(7):934-42.
18. **Labad J, Price JF, Strachan MW, Fowkes FG, Ding J, Deary IJ, et al.** Symptoms of depression but not anxiety are associated with central obesity and cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetologia*. 2010 Mar;53(3):467-71.
19. **Cramer JA.** A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1218-24.
20. **Lin EH, Katon W, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M, et al.** Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2154-60.
21. **Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al.** Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec;31(12):2398-403.
22. **de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ.** Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001 Jul-Aug;63(4):619-30.
23. **Black SA, Markides KS, Ray LA.** Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2822-8.
24. **Egede LE.** Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):421-8.
25. **Egede LE.** Effects of depression on work loss and disability bed days in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1751-3.
26. **Eren I, Erdi O, Sahin M.** The effect of depression on quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Depress Anxiety*. 2008;25(2):98-106.
27. **Sundaram M, Kavookjian J, Patrick JH, Miller LA, Madhavan SS, Scott VG.** Quality of life, health status and clinical outcomes in Type 2 diabetes patients. *Qual Life Res*. 2007 Mar;16(2):165-77.
28. **Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, et al.** The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Nov;28(11):2668-72.
29. **Egede LE, Nietert PJ, Zheng D.** Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1339-45.
30. **Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM.** A prospective study of depression and mortality in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2532-9.
31. **Li C, Ford ES, Zhao G, Ahluwalia IB, Pearson WS, Mokdad AH.** Prevalence and correlates of undiagnosed depression among U.S. adults with diabetes: the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2006. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Feb;83(2):268-79.

32. **IDF Clinical Guidelines Task Force.** Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
33. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-61.
34. **Pouwer F, Tack CJ, Geelhoed-Duijvestijn PH, Bazelmans E, Beekman AT, Heine RJ, et al.** Limited effect of screening for depression with written feedback in outpatients with diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* Apr;54(4):741-8.
35. **Simon GE, Katon WJ, Lin EH, Rutter C, Manning WG, Von Korff M, et al.** Cost-effectiveness of systematic depression treatment among people with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jan;64(1):65-72.
36. **Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I.** Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Mar;107(3):216-21.
37. **Culang-Reinlieb ME, Johnert LC, Brickman AM, Steffens DC, Garcon E, Sneed JR.** MRI-defined vascular depression: a review of the construct. *Int J Geriatr Psychiatry.* Dec 29.
38. **Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ.** Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD007115.
39. **Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al.** Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med.* 1997 May-Jun;59(3):241-50.
40. **Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE.** Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2000 May;23(5):618-23.
41. **Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al.** Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 May;63(5):521-9.
42. **Gulseren L, Gulseren S, Hekimsoy Z, Mete L.** Comparison of fluoxetine and paroxetine in type II diabetes mellitus patients. *Arch Med Res.* 2005 Mar-Apr;36(2):159-65.
43. **Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, Simon G, Ludman E, Russo J, et al.** The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Oct;61(10):1042-9.
44. **Williams JW, Jr., Katon W, Lin EH, Noel PH, Worchel J, Cornell J, et al.** The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med.* 2004 Jun 15;140(12):1015-24.
45. **Bogner HR, Morales KH, Post EP, Bruce ML.** Diabetes, depression, and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (PROSPECT). *Diabetes Care.* 2007 Dec;30(12):3005-10.
46. **Hermanns N, Kulzer B.** Diabetes and depression - A burdensome co-morbidity. *European Endocrinology.* 2008;4(2):19-22.
47. **Paile-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG.** Quality of life and metabolic status in mildly depressed women with type 2 diabetes treated with paroxetine: a single-blind randomised placebo controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2003 May 14;4:7.
48. **Paile-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG.** Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. *BMC Fam Pract.* 2007;8:34.

49. **Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kessel SS, Clouse RE.** Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 Oct 15;129(8):613-21.
50. **Simson U, Nawarotzky U, Friese G, Porck W, Schottenfeld-Naor Y, Hahn S, et al.** Psychotherapy intervention to reduce depressive symptoms in patients with diabetic foot syndrome. *Diabet Med.* 2008 Feb;25(2):206-12.