

Sintomatología depresiva y control metabólico en pacientes ambulatorios portadores de diabetes mellitus tipo 2

MARÍA JOSÉ VALENZUELA¹, BÁRBARA MÜNZENMAYER²,
TOMÁS OSORIO², MARCELO ARANCIBIA^{3,4,5}, EVA MADRID^{3,4,5,a}

Association between depressive symptoms and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study

Background: Patients with diabetes mellitus show a higher risk of developing depressive symptoms when compared to healthy people, hampering the management and prognosis of both diseases. However, national studies on the topic are scarce. **Aim:** To study the frequency and severity of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes. **Material and Methods:** Beck Depression Inventory-IA and Morisky Green Levine scale were administered to diabetic patients under control at a primary care center. Pharmacological compliance was evaluated using glycosylated hemoglobin levels obtained from their clinical records. **Results:** We included 323 patients aged 64 ± 12 years (49% women). The frequency of depressive symptoms was 34.7%. Compared with their counterparts without depressive symptoms, patients with depression showed higher glycosylated hemoglobin levels (7.2 ± 1.7 and $6.7 \pm 1.3\%$ respectively), a higher frequency of non-compliance with treatment (63 and 43% respectively) and a higher frequency of metabolic decompensation (38 and 23% respectively). Depressive symptomatology was more common among women. **Conclusions:** Patients with type 2 diabetes mellitus and depressive symptoms exhibit a poorer treatment compliance and worse metabolic control as compared to their non-depressive counterparts.

(Rev Med Chile 2018; 146: 1415-1421)

Key words: Depression, Patient Compliance; Diabetes Mellitus, Type 2; Primary Health Care; Outpatients.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) es una enfermedad crónica sistémica, caracterizada por un estado de hiperglicemia constante asociada principalmente al sedentarismo, consumo de alimentos procesados y menor nivel socioeconómico¹⁻⁴. A nivel mundial, afecta a cerca de 422 millones de personas⁵, mientras que en Chile la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 reportó una prevalencia de 9,4%. Esta condición requiere un adecuado autocuidado, adherencia a fármacos, dieta y actividad física prescrita, en compañía

de una estricta monitorización de la glicemia, con el objetivo de prevenir sus complicaciones agudas y/o crónicas⁶. En relación a lo anterior, la *American Diabetes Association* ha recomendado el mantenimiento de la hemoglobina glicosilada por debajo de 7%, lo que daría cuenta de un control metabólico adecuado⁷.

Por otro lado, la DM₂ es considerada una de las enfermedades crónicas más psicológicamente demandantes, debido al gran impacto psicosocial de la adaptación permanente a nuevos estilos de

¹Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

²Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

³Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud (CIESAL), Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

⁴Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

⁵Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

^aPhD.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido 7 de noviembre de 2017, aceptado el 21 de noviembre de 2018.

Correspondencia a:

Dra. Eva Madrid
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Angamos 655, Reñaca, Viña del Mar, Chile.
eva.madrid@uv.cl

vida y a sus eventuales complicaciones⁸. La patología se ha asociado con frecuencia a condiciones psiquiátricas como la depresión, lo que dificulta su manejo terapéutico⁷. Se ha postulado que ambas entidades compartirían, por una parte, una base fisiopatológica común asociada a procesos inflamatorios^{9,10}, o, por otra, que la depresión correspondería a una reacción psicológica ante la enfermedad crónica¹¹. Sin embargo, no se ha esclarecido aún una teoría definitiva, pero sí se ha comprobado una bidireccionalidad entre ambos fenómenos¹². Así, existe evidencia contundente acerca de una prevalencia más alta de síntomas depresivos y trastorno depresivo mayor en los pacientes con DM₂. No obstante, estas cifras varían según etnia¹³⁻¹⁵, rango etario^{16,17}, lugar de residencia y nivel socioeconómico¹⁸.

Considerando la escasez de evidencia regional y nacional, sumada a la gran variabilidad reportada entre los estudios publicados, el objetivo de esta investigación fue medir la frecuencia y la severidad de síntomas depresivos en una población portadora de DM₂ en el Centro de Atención Primaria de Salud de la Armada de Chile de Viña del Mar. Además, se estudiaron las asociaciones entre el control metabólico, la adherencia al tratamiento y los síntomas depresivos, sobre la hipótesis de que existen diferencias en la proporción de personas metabólicamente descompensadas entre aquellos que presentan síntomas depresivos y aquellos que no.

Material y Método

Se realizó un estudio de corte transversal con enfoque analítico para estimar la frecuencia de síntomas depresivos en pacientes con DM₂ y su asociación con el control metabólico y la adherencia farmacológica. La población estudiada correspondió a todos los pacientes con DM₂ atendidos en el Centro de Atención Primaria de Salud Naval de Viña del Mar, Chile, entre mayo y noviembre de 2016. El estudio fue aprobado por el Comité Ético-Científico del Hospital Naval Almirante Nef, la participación fue voluntaria y se les pidió a todos los participantes firmar un consentimiento informado. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: 1) Pacientes mayores de 18 años; 2) Con DM₂ diagnosticada hace un año o más; 3) En control actual en el Centro de Atención Primaria de Salud Naval. Los

criterios de exclusión contemplaron: 1) Pacientes no capacitados para responder los instrumentos administrados (por alguna limitación física y/o mental que imposibilite la administración del instrumento o analfabetismo); 2) Con alguna de las siguientes condiciones: deterioro cognitivo, amaurosis por retinopatía diabética, amputación de extremidades inferiores, enfermedad renal crónica en etapa de diálisis.

El tamaño muestral mínimo fue de 117 pacientes por grupo, calculado para detectar una diferencia de 17% en la proporción de pacientes metabólicamente descompensados entre un grupo de pacientes con síntomas depresivos y otro sin síntomas depresivos, con un $p < 0,05$, IC 95%, una potencia de 80% y una hipótesis bilateral. Considerando que se esperaba encontrar una frecuencia de diabéticos deprimidos de 40% según un análisis de registro anterior realizado en el Centro de Salud, se reclutó un total de 330 pacientes considerando posibles pérdidas. El cálculo fue realizado mediante el *software* Statcalc epi Info 7.0.

Los pacientes fueron invitados a participar del estudio en sus diversos controles de atención clínica, ya sea por nutricionista, médico cirujano, enfermera o tecnólogo médico, en la sala de espera o durante la atención clínica, hasta alcanzar el tamaño muestral deseado. Luego se aplicó el Inventario de Depresión de Beck-IA, validado para población de habla castellana¹⁹ (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de instrumentos

Inventario de Depresión de Beck-IA ¹⁹
<ul style="list-style-type: none"> • 21 preguntas auto-aplicables con cuatro frases indicativas de graduación de severidad de sintomatología depresiva • Cada respuesta se valora entre 0 y 3 puntos • Los puntajes se corresponden según sintomatología depresiva: 0-9 ausente, 10-18 leve, 19-29 moderada y ≥ 30 grave
Test de Morisky y Green ²⁰
<ul style="list-style-type: none"> • 4 preguntas auto-aplicables de alternativas dicotómicas ("Sí" / "No") que valoran si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica • Para determinar que un paciente es adherente al tratamiento, la combinación de respuestas debe obedecer al siguiente orden: "No", "Sí", "No", "No". Cualquier otra combinación denota "falta de adherencia"

Una vez identificada la sintomatología depresiva como “presente” según un puntaje en el Inventario de Depresión de Beck-IA igual o mayor a 10, se informó al médico tratante para confirmación diagnóstica y derivación al Programa de Salud Mental según correspondiera a cada caso. Para establecer el valor de la variable “control metabólico”, se emplearon los niveles de hemoglobina glicosilada obtenidos desde las historias clínicas institucionales. Se usó el valor más cercano a la fecha de la realización del test (dentro de los últimos 3 meses). La compensación metabólica se definió como un nivel de hemoglobina glicosilada $\leq 7\%$. Para evaluar el nivel de adherencia farmacológica se aplicó la escala de Morisky Green Levine²⁰ (Tabla 1).

Para el análisis estadístico se utilizó el *Software STATA 12* (Statacorp, USA). En la estadística descriptiva se calcularon promedios, desviaciones estándar y proporciones. Para el análisis inferencial se utilizó la prueba exacta de Fisher para asociar dos variables cualitativas y prueba t de Student para la comparación de medias entre dos grupos. Se estimó el tamaño del efecto mediante *odds ratio* (OR).

Resultados

Se incluyeron 326 pacientes, excluyéndose a tres por registro incompleto de datos. Las variables sociodemográficas y clínicas se detallan en Tabla 2. La frecuencia de sintomatología depresiva fue de 34,3%, siendo la categoría “leve” la más frecuente. Del total de pacientes con sintomatología depresiva, solo cinco (1,5%) presentaban diagnóstico de trastorno depresivo de acuerdo con sus registros clínicos y se encontraban en tratamiento por esta razón. La no adherencia farmacológica fue de 49,8% (n = 161).

La edad promedio entre los pacientes con y sin síntomas depresivos fue de 66,3 ($\pm 11,71$ años) y 63,4 años ($\pm 12,18$ años) respectivamente. La sintomatología depresiva fue mayor en mujeres (75%) que en hombres (25%), en tanto que los pacientes con síntomas depresivos presentaron un nivel de hemoglobina glicosilada significativamente más alto ($p = 0,0005$). Asimismo, fue mayor el porcentaje de no adherencia ($p = 0,001$) y de descompensación ($p = 0,003$) en el grupo con sintomatología depresiva. Destaca además que

en pacientes con sintomatología depresiva, el OR fue de 2,2 [IC95% 1,2-3,6] para la no adherencia a tratamiento y de 2,1 [IC 1,2-3,5] para descompensación metabólica. En Tabla 3 se resumen las variables estudiadas entre los grupos con y sin sintomatología depresiva.

Discusión

Nuestro estudio reveló que 34,5% de los pacientes portadores de DM₂ del Centro de Atención Primaria de Salud Naval de Viña del Mar presentaban síntomas depresivos. En este grupo, la mayor frecuencia de sintomatología depresiva se observó entre las mujeres y se presentó un nivel de hemoglobina glicosilada 0,5 puntos mayor, además de una mayor proporción de no adherencia al tratamiento y peor control metabólico, al ser comparados con aquellos sin sintomatología depresiva. De esta manera, la presencia de síntomas depresivos se asociaría a un peor manejo de la patología crónica, hallazgo concordante con lo reportado por la literatura, con mayor magnitud de asociación para síntomas depresivos moderados y severos²¹, no obstante, no contamos con estudios en Chile que aborden esta problemática.

Tabla 2. Variables sociodemográficas y clínicas

	Pacientes reclutados (n = 323)
Edad	64,4 ($\pm 12,08$)
Mujeres	157 (48,6%)
Hombres	166 (51,4%)
Hemoglobina glicosilada	6,88% ($\pm 1,48$)
Descompensación metabólica	92 (28,5%)
Puntaje Inventario de Depresión de Beck I-A	7,7 ($\pm 6,67$)
Algún tipo de sintomatología depresiva	111 (34,3%)
Leve	85 (26,3%)
Moderada	24 (7,4%)
Grave	2 (0,6%)
No adherencia farmacológica	161 (49,8%)
Uso de insulina	18 (5,6%)

Valores expresados en promedio y proporciones (DE).

Tabla 3. Análisis comparativo entre los grupos con y sin sintomatología depresiva

	Sintomatología depresiva ausente (n = 211)	Sintomatología depresiva presente (n = 111)	Valor p	Odds ratio [IC95%]
Edad	63,4 (±12,18)	66,3 (±11,71)	NS	t = -2,06
Mujeres	73 (34,6%)	84 (75%)	< 0,0001	5,67 [3,3-9,84]
Hombres	138 (65,4%)	28 (25%)	< 0,0001	0,18 [0,1-0,3]
Hemoglobina glicosilada	6,7 (±1,32)	7,2 (±1,68)	0,0005	t = -3,51
No adherentes al tratamiento	91 (43,1%)	70 (62,5%)	0,001	2,2 [1,3-3,6]
Descompensación metabólica	49 (23,2%)	43 (38,4%)	0,003	2,1 [1,2-3,5]

NS = no significativo. Valores expresados en promedio y proporciones (DE).

La evidencia en relación a la frecuencia de síntomas depresivos en diabéticos presenta una gran dispersión, pues varía de 11% a 60% según distintas fuentes²²⁻²⁵. En este estudio, la frecuencia de síntomas depresivos entre diabéticos fue de 34,5%, similar a lo informado por Nicolau et al, quienes desarrollando una metodología similar (estudio de corte transversal en pacientes españoles de atención primaria, sin diagnóstico de trastorno depresivo mayor, evaluando síntomas depresivos con el Inventario de Depresión de Beck), corroboraron una frecuencia de 27,2%, con una diferencia entre sexos estadísticamente significativa (68% vs 37%)²⁶. En cuanto a la frecuencia en países económicamente desarrollados, Jacob y Kostev reportaron que en una cohorte de pacientes de atención primaria con DM₂ en Alemania, a diez años de su diagnóstico, el 30,3% habían desarrollado síntomas depresivos²⁷, menor que lo verificado para países como México (44%)²⁸. Se describe en la literatura que la prevalencia de síntomas depresivos entre diabéticos suele ser casi el doble en países en desarrollo en comparación con los desarrollados, ubicando los hallazgos de nuestro estudio en un punto intermedio²⁹.

Los resultados de esta investigación sugieren que la presencia de síntomas depresivos estaría subdiagnosticada entre portadores de DM₂, ya que solo cinco pacientes de nuestra muestra (1,5% de los 111 identificados con algún grado de depresión en la escala de Beck) se encontraban en control y tratamiento por ello. El subdiagnóstico está descrito en la literatura incluso para equipos de salud especializados en personas con diabetes, en donde

se realiza el diagnóstico de depresión en alrededor de 10% a 15% de los pacientes diabéticos²⁴.

En nuestro estudio, la edad de los pacientes con síntomas depresivos fue mayor que en los pacientes sin síntomas, no obstante, la diferencia fue solo de 2,9 años. Al igual que en la literatura, nuestros datos también reportan una significativa asociación con la edad de los pacientes diabéticos y la presencia de síntomas depresivos, sobre todo en ancianos³⁰. Esta propensión hacia la depresión podría explicarse por fenómenos que con frecuencia se asocian a la senectud, tales como la soledad, el retiro de la vida laboral y la mayor cantidad de enfermedades incapacitantes²⁹.

Richardson et al³¹ verificaron que los pacientes con DM₂ y sintomatología depresiva presentaron una hemoglobina glicosilada 0,13% más elevada que aquellos sin síntomas afectivos, mientras que en nuestro estudio se pesquisó una hemoglobina glicosilada 0,5% mayor, que si bien representa una diferencia estadísticamente significativa, no podría atribuírsele una relevancia clínica directa, debido a que no se corresponde con una mejoría relevante del paciente diabético³². Hay que destacar que el estudio de Richardson et al encontró una asociación significativa entre síntomas depresivos y pobre control metabólico incluso en una muestra de pacientes relativamente bien controlados (i.e. promedio de hemoglobina glicosilada de 7,3%), similar a la muestra de nuestra investigación. Otras investigaciones han corroborado que la magnitud de la asociación es aun mayor en poblaciones con niveles más altos de hemoglobina glicosilada^{33,34}.

Contrastando con la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 en Chile, que mostró 36% de pacientes con hemoglobina glicosilada bajo 7%, nuestro estudio reportó que 71,5% de los pacientes presentó hemoglobina glicosilada bajo 7%. Esta diferencia podría explicarse por el sistema previsional de salud del cual proviene la muestra analizada, ya que los pacientes del Centro de Atención Primaria de Salud Naval y su grupo familiar pertenecen a un sistema previsional exclusivo para funcionarios navales, el cual cuenta con mayores recursos y una organización distinta al sistema privado y estatal, incluso con garantías de salud diferentes. Al ser una muestra especial también deben considerarse otras variables, tales como el nivel socioeconómico y las particularidades de la región de estudio.

En esta investigación, los pacientes diabéticos con síntomas depresivos fueron menos adherentes a los regímenes de tratamiento. Esto es concorde con la evidencia disponible, donde se demuestra que la existencia de síntomas depresivos está asociada a malas conductas de autocuidado en diabetes, como la baja adherencia a los fármacos, similar conclusión a la obtenida en una revisión sistemática que meta-analizó 47 estudios independientes³⁵. Conjuntamente, González et al. escriben que existiría una relación continua entre los síntomas depresivos y la falta de adherencia, teniendo incluso los pacientes diabéticos con síntomas depresivos leves disminuciones importantes en el autocuidado³⁶.

Entre las limitaciones de este estudio, es necesario tener en cuenta que los pacientes fueron invitados a participar por sus propios tratantes, por lo que podría ocurrir un conflicto en la voluntariedad de la participación al considerar la asimetría en la relación tratante-paciente. Adicionalmente, otras variables eventualmente confundentes no fueron contempladas (e.g. otras variables clínicas como la severidad del cuadro depresivo, aspectos socioeconómicos, entre otros). Asimismo, no se incluyeron aspectos terapéuticos como la adherencia a hábitos de vida saludable (e.g. régimen dietario, ejercicio físico), y, simultáneamente, la adherencia farmacológica fue evaluada mediante un método de autorreporte, lo que podría sesgar los resultados. Por último, la muestra estudiada se limita al sistema de salud de la Armada de Chile, encargada de un menor sector de la población general y con

protocolos de salud distintos, factores que posibilitan un mayor acceso a medicina preventiva y una mayor disponibilidad de controles de salud, lo que facilita el manejo de la patología desde etapas tempranas. En virtud de lo anterior, los resultados deben ser observados cuidadosamente, pues podrían no ser extrapolables a bases poblacionales distintas.

En el presente estudio, se comprobó que los portadores de DM₂ con sintomatología depresiva demuestran una menor adherencia farmacológica y un mayor nivel de descompensación metabólica, hallazgos consistentes con la literatura internacional^{8-10,12,17,18,21,22,25-28} pero que han sido estudiados escasamente a nivel nacional, pese a su relevancia como problemáticas de salud pública. De esta manera, puede abrirse camino a futuras investigaciones que contemplen otros pilares terapéuticos en DM₂ y depresión, con diseños metodológicos que permitan controlar los factores de confusión, y, posiblemente, demostrar relaciones de causalidad.

Referencias

1. Tee ES, Yap RWK. Type 2 diabetes mellitus in Malaysia: current trends and risk factors. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71 (7): 844-9.
2. Zhang N, Du SM, Ma GS. Current lifestyle factors that increase risk of T2DM in China. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71 (7): 832-8.
3. Nguyen CT, Pham NM, Lee AH, Binns CW. Prevalence of and Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus in Vietnam: A Systematic Review. *Asia Pac J Public Health* 2015; 27 (6): 588-600.
4. Papier K, Jordan S, D'Este C, Bain C, Peungson J, Banwell C, et al. Incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus in transitional Thailand: results from the Thai cohort study. *BMJ Open* 2016; 6 (12): e014102.
5. WHO. Global report on diabetes. 2014.
6. Yang Y, Yao JJ, Du JL, Bai R, Sun LP, Sun GH, et al. Primary prevention of macroangiopathy in patients with short-duration type 2 diabetes by intensified multifactorial intervention: seven-year follow-up of diabetes complications in Chinese. *Diabetes Care* 2013; 36 (4): 978-84.
7. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39 (1): 1.
8. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Fasching P, Ebenbichler C, Hofmann P, et al. Psychische

- Erkrankungen und Diabetes mellitus. Wiener klinische Wochenschrift 2016; 128 (2): 170-8.
9. Badescu SV, Tataru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zagrean AM, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life* 2016; 9 (2): 120-5.
 10. Zanolini JM, de Moraes H, da Silva Dias IC, Schreiber AK, de Souza CP, da Cunha JM. Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. *Curr Diabetes Rev*. 2016.
 11. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC 2013.
 12. Zhuang QS, Shen L, Ji HF. Quantitative assessment of the bidirectional relationships between diabetes and depression. *Oncotarget* 2017; 8 (14): 23389-400.
 13. Gujral UP, Mohan V, Pradeepa R, Deepa M, Anjana RM, Mehta NK, et al. Ethnic Variations in Diabetes and Prediabetes Prevalence and the roles of Insulin Resistance and beta-cell Function: The CARRS and NHANES Studies. *J Clin Transl Endocrinol* 2016; 4: 19-27.
 14. López JM, Bailey RA, Rupnow MF. Demographic Disparities Among Medicare Beneficiaries with Type 2 Diabetes Mellitus in 2011: Diabetes Prevalence, Comorbidities, and Hypoglycemia Events. *Popul Health Manag* 2015; 18 (4): 283-9.
 15. Butler AM. Social Determinants of Health and Racial/Ethnic Disparities in Type 2 Diabetes in Youth. *Curr Diab Rep* 2017; 17 (8): 60.
 16. Hawkins J, Watkins DC, Bonner T, Thompson TL. Racial/Ethnic Differences in Predictors of Mental Health Treatment in Persons with Comorbid Diabetes and Depression. *Soc Work Public Health* 2016; 31 (6): 511-9.
 17. Lankarani MM, Assari S. Association between number of comorbid medical conditions and depression among individuals with diabetes; race and ethnic variations. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 56.
 18. Rajput R, Gehlawat P, Gehlan D, Gupta R, Rajput M. Prevalence and predictors of depression and anxiety in patients of diabetes mellitus in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20 (6): 746-51.
 19. Vázquez C SJ. Fiabilidad y valores normativos de la versión española del Inventario para la Depresión Beck de 1978 en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y Salud* 1999; 10: 59-81.
 20. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24 (1): 67-74.
 21. Bauer AM, Parker MM, Moffet HH, Schillinger D, Adler NE, Adams AS, et al. Depressive symptoms and adherence to cardiometabolic therapies across phases of treatment among adults with diabetes: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 643-52.
 22. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19 (2): 113-22.
 23. Chew-Graham CA, Mullin S, May CR, Hedley S, Cole H. Managing depression in primary care: another example of the inverse care law? *Fam Pract* 2002; 19 (6): 632-7.
 24. Dieter T, Lauerer J. Depression or Diabetes Distress? Perspectives in Psychiatric Care 2017: n/a-n/a.
 25. Sun N, Lou P, Shang Y, Zhang P, Wang J, Chang G, et al. Prevalence and determinants of depressive and anxiety symptoms in adults with type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2016; 6 (8): e012540.
 26. Nicolau J, Simo R, Sanchis P, Ayala L, Fortuny R, Rivera R, et al. Prevalence and Clinical Correlators of Undiagnosed Significant Depressive Symptoms Among Individuals with Type 2 Diabetes In A Mediterranean Population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124 (10): 630-6.
 27. Jacob L, Kostev K. Prevalence of depression in type 2 diabetes patients in German primary care practices. *J Diabetes Complications* 2016; 30 (3): 432-7.
 28. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Peralta Jiménez Y, Jiménez MA, Vázquez S, Bermudez-Ocana D, et al. Prevalence of anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes in the Mexican population. *PLoS One* 2012; 7 (5): e36887.
 29. Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 72.
 30. Egede LE, Grubaugh AL, Ellis C. The effect of major depression on preventive care and quality of life among adults with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32 (6): 563-9.
 31. Richardson LK, Egede LE, Mueller M, Echols CL, Gebregziabher M. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30 (6): 509-14.
 32. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 (7258): 405-12.
 33. El Mahalli AA. Prevalence and Predictors of Depression among Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients in Eastern Province, Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim)* 2015; 9 (2): 119-26.

34. Crispin-Trebejo B, Robles-Cuadros MC, Bernabe-Ortiz A. Association between depression and glycemic control among type 2 diabetes patients in Lima, Peru. *Asia Pac Psychiatry* 2015; 7 (4): 419-26.
35. González JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31 (12): 2398-403.
36. González JS, Safren SA, Cagliero E. Symptoms of depression prospectively predict poorer self-care and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1102-7.