



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**Depresión y desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2: Revisión sistemática y metaanálisis.**

## **TESIS**

**Para optar el título profesional de Médica Cirujana**

## **AUTORA**

**Garces Vidal, Milagros de Jesus Katuska (0000-0001-7166-745X)**

## **ASESOR**

**Vela Ruiz, José Manuel (0000-0003-1811-4682)**

**Lima, Perú**

**2024**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autora**

AUTORA: Garces Vidal, Milagros de Jesus Katiuska

Tipo de documento de identidad del AUTORA: DNI

Número de documento de identidad del AUTORA: 78459747

### **Datos de asesor**

ASESOR: Vela Ruiz, José Manuel

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 72849690

### **Datos del jurado**

PRESIDENTE: De La Cruz Vargas, Jhony Alberto

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

MIEMBRO: Pichardo Rodríguez, Rafael Martin De Jesús

DNI: 46687078

ORCID: 0000-0003-3316-4557

MIEMBRO: Indacochea Cáceda, Sonia Lucia

DNI: 23965331

ORCID: 0000-0002-9802-6297

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912016

### **DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD**

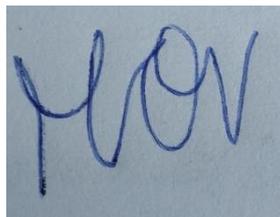
Yo, Milagros de Jesus Katuska Garces Vidal con código de estudiante N° 201610109, con DNI N° 78459747, con domicilio en Mz. CTA Lt. 1 Urbanización Los Girasoles distrito Lurigancho-Chosica, provincia y departamento de Lima. En mi condición de bachiller en Medicina Humana, de la Facultad de Medicina Humana “Manuel Huamán Guerrero”, declaro bajo juramento que:

La presente tesis titulada; “Depresión y desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2: revisión sistemática y metaanálisis”, es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente José Manuel Vela Ruiz , y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc.; la cual ha sido sometida al antiplagio Turnitin y tiene el 9% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en la tesis, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro de la tesis es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en la tesis y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.



Surco, 02 de abril de 2024

---

Milagros de Jesus Katuska Garces Vidal

DNI: 78459747

INFORME DE SIMILITUD DEL PROGRAMA ANTIPLAGIO TURNITIN

# Depresión y desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 : Revisión sistemática y metaanálisis.

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

[repositorio.urp.edu.pe](http://repositorio.urp.edu.pe)

Internet Source

6%

2

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Internet Source

1%

3

[docshare.tips](http://docshare.tips)

Internet Source

1%

4

[revmedmilitar.sld.cu](http://revmedmilitar.sld.cu)

Internet Source

1%

Exclude quotes  On

Exclude matches  < 1%

Exclude bibliography  On

Activi

Ve a Cc

## **DEDICATORIA**

*El siguiente trabajo de investigación va dedicado a todas las personas que tienen que servirse o son parte de un sistema de salud que excluye o palia el abordaje eficaz de todo aquello que escapa a la explicación de la dolencia física, que escatima esfuerzos al momento de tomar acción para cuidar aquello sin lo que la definición de salud no tiene cabeza: la salud mental.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Deseo dar mi más querido agradecimiento a mi madre, sin ella no hubiese conocido la perseverancia que me ha llevado a tener que redactar esto. Gracias por tu amor y ternura infinita.*

*Gracias a mis hermanos, papá y tíos por la comprensión y compañía que me han dado en cada paso de este proceso larguísimo.*

*Gracias Ale, Clau, Gerson, Mila y Yass, no solo por el soporte a nivel de la redacción, si no por la confianza hacia mí en todo momento, es evidencia de que a veces es la fuerza de otros lo que te permite continuar.*

*Agradezco a mi asesor el Dr. José Manuel Vela, por el apoyo, paciencia y constancia en la guía que hizo que este proyecto se concluyese y al director del curso de tesis, el Dr. Jhony de la Cruz, por mediar la realización exitosa del curso, además de su genuino interés y valiosa perspectiva en este trabajo.*

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la asociación entre depresión y el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis usando artículos observacionales de Pubmed, SCOPUS y EMBASE, que evaluaban la depresión como síndrome a través de cuestionarios o como trastorno diagnosticado y el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 en personas con Pre Diabetes, identificada con el dosaje de la Hemoglobina glicosilada o el Índice HOMA-IR. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios y el grado de asociación fue estimado mediante el Odd Ratio. Se seleccionaron 5 estudios tipo cohorte (n=36.118) y se usaron 4 en el metaanálisis.

**Resultados:** Mediante el metaanálisis se encontró asociación entre la depresión con el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 con un Odd Ratio de 1.86 (IC 95% 1.05- 3.29) y una heterogeneidad considerable según el  $I^2$ . Esto se explica por la confluencia de factores biológicos y conductuales generados por la depresión, que dificultan la reversión y/o contribuyen a perpetuar los factores de riesgo para la Diabetes Mellitus tipo 2 en personas con pre diabetes.

**Conclusiones:** Se encontró que la depresión está asociada con el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 en personas con Pre diabetes. No obstante, dada la poca cantidad de estudios con este objetivo, recomendamos la realización de estudios tipo Casos y controles para obtener mayor información sobre esta asociación.

**Palabras claves:** Prediabetes, Depresion (Fuente: DeCS ).

## SUMMARY

**Objectives:** Determine the association between depression and the development of Type 2 Diabetes Mellitus.

**Methodology:** A systematic review and meta-analysis was carried out using observational articles from Pubmed, SCOPUS and EMBASE, which evaluated depression as a syndrome through questionnaires or as a diagnosed disorder and the development of Type 2 Diabetes Mellitus in people with Pre Diabetes, identified with the measurement of glycosylated hemoglobin or the HOMA-IR index. A random effects model was applied and the degree of association was estimated using the Odd Ratio. Five cohort studies were selected (n=36,118) and 4 were used in the meta-analysis.

**Results:** Through the meta-analysis, an association was found between depression and the development of Type 2 Diabetes Mellitus with an Odd Ratio of 1.86 (95% CI 1.05-3.29) and considerable heterogeneity according to I<sup>2</sup>. This is explained by the confluence of biological and behavioral factors generated by depression, which make reversal difficult and/or contribute to perpetuating the risk factors for Type 2 Diabetes Mellitus in people with pre-diabetes.

**Conclusions:** It was found that depression is associated with the development of Type 2 Diabetes Mellitus in people with Pre-diabetes. However, given the small number of studies with this objective, we recommend carrying out case-control studies to obtain more information about this association.

**Keywords:** Prediabetic State, Depression (Source: MESH ).

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>2</b>
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	2
1.2 Formulación del problema.....	3
1.3 Línea de Investigación.....	4
1.4 Justificación del Estudio.....	4
1.5 Limitación.....	6
1.6 Objetivos.....	6
1.6.1 General.....	6
1.6.2 Específicos.....	6
1.7 Viabilidad.....	6
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	7
2.2 Bases teóricas.....	13
2.3 Definiciones de conceptos operacionales .....	14
<b>CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES .....</b>	<b>16</b>
3.1 Hipótesis de investigación.....	16
3.2 Variables principales de la investigación.....	16
<b>CAPITULO IV: METODOLOGIA .....</b>	<b>17</b>
4.1 Diseño del estudio.....	17
4.2 Población y muestra.....	17
4.3 Operacionalización de variables .....	19
4.4 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos .....	23
4.5 Recolección de datos .....	24
4.6 Técnicas para el procesamiento de información.....	24
4.7 Aspectos éticos .....	25

<b>CAPITULO V: RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
5.1 Resultados .....	26
5.2 Discusión de resultados .....	36
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	<b>41</b>
6.1 Conclusiones .....	41
6.2 Recomendaciones .....	41
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	<b>42</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>53</b>
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS .....	53
ANEXO 2: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA. ....	54
ANEXO 3: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS .....	55
ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN .....	56
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS .....	57
ANEXO 6: MATRIZ DE CONSISTENCIA .....	58
ANEXO 7: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	61
ANEXO 8 : ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN MEDLINE .....	66
<b>FIGURAS</b> .....	<b>68</b>
<b>TABLAS</b> .....	<b>70</b>

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (TDM2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por un estado de hiperglucemia, presente en todo el mundo y en varios grupos etarios, siendo diagnosticada de diferentes maneras a través del dosaje de la Glucosa sérica o la Hemoglobina glicosilada. En el 2021, 529 millones de personas en el mundo tenían TDM2 y con el ritmo de incidencia anual, se prevé que para el 2050 sean más de 1,31 mil millones de personas con esta enfermedad.(1)

La presencia de esta enfermedad aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares(2) y genera el riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), siendo la primera causa de ERC en el mundo(3). En el estado de Pre Diabetes se ha identificado la presencia de depresión.(4)

La depresión como síndrome depresivo o como Trastorno del estado de ánimo, es un trastorno bastante común, con etiología multifactorial y prevalencia considerable (el 3,8% de la población mundial experimenta depresión, incluido el 5% de los adultos)(5) y que resulta en una comorbilidad que puede determinar el curso negativo de otras patologías(6).

En los últimos años se han realizado algunas investigaciones estudiando la asociación entre depresión y el desarrollo de Diabetes Mellitus, con resultados variados, encontrando asociaciones negativas y positivas que no permitían discernir lo importante: ¿hay una asociación entre la depresión con el desarrollo de la TDM2?, información que permitiría enfocar un punto de abordaje previo y distinto, antes del diagnóstico de la enfermedad. Hasta el momento no ha habido un análisis que recopile todas las investigaciones y señale la magnitud entre esta asociación y sus diferencias (Síndrome depresivo o Trastorno depresivo). Por todo lo anterior, en esta investigación se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de la asociación entre depresión con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en Personas con Pre diabetes.

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **2.1 Descripción de la realidad problemática**

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad endocrina crónica con alto componente epigenético, que presenta una incidencia y prevalencia global en aumento (1). Según el Atlas mundial de Diabetes, en el 2021 la prevalencia mundial de TDM2 fue de 10.5%, y se estima el aumento de esta a 12.2% en el 2045, resaltando que los países con mayor prevalencia son aquellos con Mediano-bajo ingreso(7).

En América, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 62 millones de personas viven con TDM2 y que las cifras llegarían a 109 millones en el 2040(2).

En el 2015 se identificó que el 22.4% de la población peruana presentaba alteración de la Glucosa Plasmática en Ayunas (FPG, por las siglas en inglés), característica principal del estado previo al diagnóstico(8). Pocos años después, en el 2018, la TDM2 fue la sexta causa de mortalidad y en el 2020 se encontró una prevalencia de TDM2 del 4.2%, con tendencia al incremento(9).

La Depresión es un trastorno mental de componente psíquico y biológico que en la actualidad tiene una alta incidencia a nivel mundial (5). En Europa, España ya había identificado que hasta el 2017 la prevalencia nacional de depresión era de 9,1% en las mujeres y 4,3% en los varones (10). Estados Unidos de América (USA) encontró que la prevalencia de síntomas depresivos en su población había aumentado 3 veces en comparación a la información obtenida durante el 2015 al 2017 (11).

En Sudamérica, Chile tuvo Síntomas depresivos en el 23.2% de las mujeres y en el 13.4% de los varones (12). Bolivia encontró sintomatología ansiosa moderada en el 68.9% de las personas, 45.9% con sintomatología depresiva leve y 43.4% con sintomatología depresiva moderada (13).

Perú tuvo según el Ministerio de Salud más de 300 mil casos de depresión en el 2021, cantidad que revela un aumento del 12% respecto a lo cuantificado antes de la pandemia (14).

Se ha encontrado que la Depresión tiene mayor prevalencia en las personas con Diabetes Mellitus Tipo 2(TDM2), en comparación con las personas sin diabetes y que además es una comorbilidad que se asocia a un estado más grave de la enfermedad.(15,16) Conocer esta relación lleva a buscar su etiología en la evolución de la enfermedad, donde destaca como antecedente de la TDM2, la Pre Diabetes(PD) con la característica Resistencia a la Insulina (IR) (17).

Buscando evaluar la validez de la asociación entre IR y depresión, se encontró una asociación positiva en algunos estudios transversales (15). Otro halló una asociación entre PD y TDM2 previamente diagnosticadas con el Síndrome Depresivo Mayor, pero no se encontró asociación en los casos no diagnosticados (18). Es importante señalar que hay casos en los que hay una relación significativa y pequeña que disminuía ante ciertos ajustes estadísticos (19). También se vio que un aumento de la IR se asociaba con mayores síntomas de depresión y que además esta asociación aumentaba en las personas de sexo femenino, menores de 30 años (20). En los últimos años se ha identificado la elevación de 4 citoquinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-4, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1,) que se encuentran presentes tanto en personas con Trastorno Depresivo Mayor y en personas con IR, lo que sugiere una vía en común entre estas patologías (21).

Con todo lo anterior y con la intención de dilucidar la información existente, se plante el objetivo de este estudio: realizar una revisión sistemática y metaanálisis para determinar las publicaciones donde se encuentre asociación entre Depresión y desarrollo de TDM2 en pacientes con pre diabetes.

## **2.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la relación entre Depresión y el desarrollo de Diabetes mellitus tipo 2 en personas con Pre Diabetes del 2000 al 2023?

### Pregunta PICO

- Población: Personas con Pre diabetes
- Exposición: Depresión
- Comparación: Sin depresión.
- Resultado: Desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2

## 2.3 Línea de Investigación

Este proyecto de investigación se originó de las Prioridades de Investigación en salud 2019-2023, elaborada por el Instituto Nacional de Salud, dentro de la línea de Enfermedades Crónicas Cardio metabólicas. Además, se encuentra dentro de las líneas de investigación en Medicina de la Universidad Ricardo Palma, en el área de “Enfermedades Metabólicas y Cardiovasculares” (22,23).

## 2.4 Justificación del Estudio

Si la depresión condiciona peores resultados en el control de la diabetes y sus complicaciones (7), identificarla y tratarla desde antes de que se manifieste la enfermedad, en la etapa de Pre Diabetes, podría ser una intervención que mejore el pronóstico de estos pacientes.

Se ha identificado que complicaciones comúnmente asociadas a la evolución de la TDM2, como la Retinopatía, Neuropatía y el riesgo de Enfermedad Renal crónica ya están presentes en personas con PD (24–27). Lo que sitúa a la PD en un punto crucial para la prevención de estos desenlaces. La PD suele ser detectada en controles de rutina en pacientes con factores de riesgo, indicándose el manejo inicial con cambios en el estilo de vida y ante el fracaso de estos, el uso de fármacos.(28) Si bien no hay información clara del presupuesto nacional de salud que invierte cada país en el manejo específico de esta patología, si lo hay de su desenlace como enfermedad crónica no trasmisible y sus complicaciones, que derivan en

disminución de la productividad financiera a largo plazo, con la consecuente afectación negativa sobre la Calidad de Vida. Esto resalta en lo perjudicial que es, en particular para los países de ingresos medianos a bajos y en vías de desarrollo, como el nuestro. (29)

El abordaje de la Depresión en personas con PD, y no solo del factor Metabólico, significaría un abordaje integral de la recuperación de la salud, lo cual es trascendental, si consideramos que la coexistencia de estas dos patologías genera mayor riesgo de desarrollar TDM2 en comparación a aquellas personas sin el factor psíquico. (30,31)

Las manifestaciones conductuales de la depresión podrían dificultar la adecuada adherencia a las medidas higiénico - dietéticas que evitan la progresión de Pre Diabetes a TDM2, que, aunado con la producción de citoquinas inflamatorias producidas en los estados de depresión crónica, podrían actuar como un factor epigénético. (32,33)

En la actualidad recién se está asimilando la importancia de la salud mental en el desarrollo y evolución de enfermedades físicas. La detección de Síntomas o Trastorno Depresivo en los pacientes con PD puede ser relevante para un manejo óptimo de esta entidad, ya que permitiría diferenciar entre aquellos pacientes que requieren un abordaje psíquico al presentar depresión y aquellos que no lo presentan, para así disminuir el riesgo de que el primer grupo desarrolle TDM2.(34,35)

De esta manera se ve la importancia de estudios que establezcan categóricamente la relación entre Depresión y el desarrollo de TDM2, marcando un precedente a investigaciones sobre alteraciones metabólicas que contemplen la importancia del factor mental en su proceso y por ende una medicina integrativa.

## **2.5 Limitación**

La posibilidad de encontrar pocos estudios en relación al tema, diferentes covariables y heterogeneidad estadística en los artículos, lo que se resolvió con una estrategia de búsqueda sensible y específica en diferentes bases de datos.

## **2.6 Objetivos**

### **2.6.1 General**

Realizar una revisión sistemática y metaanálisis de las publicaciones que determinen la asociación entre Depresión y desarrollo de TDM2 en pacientes con Pre diabetes.

### **2.6.2 Específicos**

- Determinar si la asociación entre depresión y desarrollo de TDM2 varía según el nivel de depresión.
- Distinguir si hay diferencias según el sexo en la asociación entre depresión y el desarrollo de TDM2.
- Identificar cuál es la media y mediana de la edad de las personas con depresión y Pre diabetes.

## **2.7 Viabilidad**

Mediante el acceso a las bases de datos más relevantes para encontrar la información necesaria, los investigadores del presente trabajo fueron capaces de aplicar conocimientos para realizar la búsqueda sistemática, resolver la duplicidad, y ejecutar la presentación final propuesta

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 3.1 Antecedentes de la Investigación

Depressive symptom clusters as predictors of 6-year increases in insulin resistance: Data from the Pittsburgh healthy heart project. Khambaty. T. et al. 2014(36). Con el objetivo de explorar las asociaciones bidireccionales entre dos grupos de síntomas depresivos (cognitivo-afectivos y somático-vegetativos) y la resistencia a la insulina, el estudio de Khambaty T. et. al. reclutó un total de 269 adultos de 50 a 70 años sin antecedentes de enfermedades crónicas, trastorno bipolar o esquizofrenia y que no tomaban medicamentos hipolipemiantes, antihipertensivos o con efectos autonómicos. Las excepciones al criterio de exclusión de enfermedades crónicas fueron que los adultos con diagnóstico de diabetes que no tomaban insulina y los adultos con artritis reumatoide de leve a moderada podían inscribirse en el PHHP (Pittsburgh Healthy Heart Project). Los participantes completaron el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) y se les midió la insulina y la glucosa en ayunas al inicio del estudio y después de un periodo de 6 años.

Los resultados indicaron que los síntomas somático-vegetativos de la depresión (p. ej., fatiga, alteraciones del sueño, cambios en el apetito) se asociaban con una mayor resistencia a la insulina ( $\beta = 0,14$ ;  $p = 0,025$ ), mientras que los síntomas cognitivo-afectivos no ( $\beta = 0,001$ ;  $p = 0,98$ ). Esta relación se observó incluso después de tener en cuenta la ansiedad y la hostilidad y estuvo parcialmente mediada por un aumento del 23% en el índice de masa corporal. Cabe destacar que solo el cambio en el índice de masa corporal resultó ser un mediador significativo ( $p = 0.042$ ), explicando el 23% de la relación y que la resistencia a la insulina basal no predijo los cambios en los síntomas depresivos a lo largo de 6 años.

El estudio concluyó que los síntomas depresivos somático-vegetativos entre los adultos de 50 a 70 años se relacionaron con un empeoramiento de la resistencia a la insulina y el

riesgo de diabetes, actuando el IMC (Índice de masa corporal) como mediador, mientras que los síntomas cognitivo-afectivos no mostraron una conexión similar.(36)

.Risk of depressive symptoms associated with impaired glucose metabolism, newly diagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Tong A, et al. 2016(16). Este estudio consistió en un meta-análisis de estudios prospectivos de cohortes para investigar el riesgo de síntomas depresivos entre individuos con metabolismo de la glucosa alterado (IGM), diabetes recién diagnosticada (NDM) y diabetes previamente diagnosticada (PDM), en comparación con aquellos con metabolismo de la glucosa normal (NGM). Se abarcó datos de cinco estudios prospectivos de cohortes, con un total de 18.051 participantes. Individuos con metabolismo de la glucosa alterado (TGD) tenían un riesgo relativo (RR) de 1,08 (IC (Intervalo de confianza) 95%: 0,84-1,38), sugiriendo que no estaban significativamente asociados con un mayor riesgo de desarrollar síntomas depresivos en comparación con aquellos con TGN. Individuos con diabetes recién diagnosticada (DMN) tuvieron un RR de 1,07 (IC 95%: 0,74-1,55), tampoco asociado significativamente con un riesgo elevado de síntomas depresivos. Los pacientes con diabetes diagnosticada previamente (PDM) mostraron un riesgo modestamente mayor, con un RR de 1,29 (IC 95%: 1,03-1,63). Este mayor riesgo de síntomas depresivos se observó incluso después de ajustar por factores demográficos y socioeconómicos. En particular, al agrupar los RR ajustados por comorbilidades relacionadas con la diabetes, el riesgo asociado con la PDM dejó de ser significativo.

El estudio concluyó que las personas con PDM, pero no IGM o NDM, tenían un mayor riesgo de desarrollar síntomas depresivos, y el riesgo se explicaba parcialmente por las comorbilidades relacionadas con la diabetes. Se indicó que la atención rutinaria de la diabetes debería poner más énfasis en los problemas psicológicos de los pacientes diabéticos con complicaciones.

The relationship between depressive symptoms and fasting plasma glucose: Findings from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. Zhang X. et al. 2016(37). El trabajo de Zhang X. utilizó datos del estudio CARDIA para investigar la conexión entre los síntomas depresivos, medidos por la puntuación de la Escala de

Depresión de los Centros de Estudios Epidemiológicos (CES-D), y el riesgo de desarrollar diabetes entre adultos jóvenes de 18 a 30 años en 1985. Se analizaron datos de cuatro encuestas de seguimiento realizadas en 1995, 2000, 2005 y 2010, las cuales incluían puntuaciones CES-D y mediciones de glucosa plasmática rápida (FPG). Los pacientes analizados fueron limitados a personas con prediabetes, definido por una FPG de 100-125 mg/dL. Se utilizaron modelos de regresión lineal para explorar la asociación entre los cambios en la puntuación CES-D entre los puntos temporales y la FPG. Se identificaron 111 casos incidentes de diabetes (14,6%) entre los que tenían una puntuación CES-D  $\geq 16$  (indicativo de síntomas depresivos) en 1995, y 286 (10,1%) entre los que tenían una puntuación CES-D  $< 16$  ( $p < 0,01$ ). En los modelos ajustados entre puntos temporales adyacentes (1995 frente a 2000, 2000 frente a 2005 y 2005 frente a 2010), las diferencias en las puntuaciones CES-D se asociaron todas positivamente con las diferencias en los valores de FPG (0,16, 0,95 y 0,21 mg/dL, respectivamente).

El estudio descubrió una relación positiva entre el aumento de la puntuación CES-D y un mayor riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 entre personas con prediabetes. Los resultados sugieren que abordar los componentes de la salud.

Depressive symptom profiles and glucose tolerance status. Eskola PJ. 2017(38). Este estudio exploró la relación entre los síntomas depresivos y la tolerancia a la glucosa, centrándose en la distinción entre depresión atípica y no atípica. Se reclutó 838 participantes de la Cohorte de Nacimientos del Norte de Finlandia, de los cuales el 7,8% presentaba síntomas depresivos no atípicos, y el 1,5% síntomas depresivos atípicos. La prevalencia de tolerancia normal a la glucosa era menor entre los que presentaban síntomas depresivos atípicos (61%), en comparación con los que tenían síntomas no atípicos (73%) o no presentaban síntomas depresivos (79%). Los participantes con síntomas depresivos atípicos presentaron las proporciones más elevadas de estados anormales de tolerancia a la glucosa. Por ejemplo, el 8% de los individuos con síntomas depresivos atípicos tenían alteraciones de la glucosa en ayunas, en comparación con el 7% con síntomas no atípicos y el 7% sin síntomas depresivos. Del mismo modo, la alteración de la tolerancia a la glucosa era más prevalente entre los individuos con síntomas atípicos (15%) en contraste con los no atípicos (11%) y sin síntomas depresivos

(8%). Además, la prevalencia de diabetes de tipo 2 no diagnosticada previamente fue mayor entre los individuos con síntomas depresivos atípicos (5%), seguidos de los no atípicos (3%) y sin síntomas depresivos (2%). El estudio subraya la importancia de tener en cuenta los subtipos de depresión al estudiar la relación entre depresión y diabetes de tipo 2, incluso en estados prediabéticos. También sugiere que investigaciones anteriores sobre este tema podrían haber arrojado resultados diferentes si se hubieran tenido en cuenta los subtipos de depresión. mental puede ser valioso en futuros programas de prevención de la diabetes tipo 2.

Association between glycemc status and current depressive symptoms-results from the German health interview and examination survey for adults. Weikert B. et al.(4) La investigación de Weikert, B. et. al. examinó la asociación entre el estado glucémico y los síntomas depresivos actuales en una muestra representativa de la población general adulta en Alemania. Los datos fueron extraídos de la Encuesta Alemana de Entrevistas y Exámenes de Salud para Adultos (DEGS1), que abarcaba a 6.385 adultos entre los 18 y 79 años, los cuales disponían de datos completos para todas las variables. El estado glucémico fue clasificado en tres categorías: diabetes conocida (diagnóstico autodeclarado o toma actual de medicación antidiabética), prediabetes o diabetes desconocida ( $HbA1c \geq 5,7\%$  [ $\geq 39$  mmol/mol]) y normoglucemia ( $HbA1c < 5,7\%$  [ $< 39$  mmol/mol]). Los síntomas depresivos actuales se definieron como una puntuación  $\geq 10$  en la subescala de depresión de nueve ítems del Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9). Las asociaciones entre el estado glucémico y los síntomas depresivos actuales fueron analizadas mediante modelos de regresión logística múltiple y lineal ajustando por edad, sexo, nivel socioeconómico, pareja, obesidad ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), actividad deportiva, tabaquismo actual y consumo de alcohol (Audit-C). Se mostró que la prevalencia de síntomas depresivos actuales fue del 7,7% en individuos normo glucémicos, del 6,2% en aquellos con prediabetes o diabetes desconocida, y del 11,8% en aquellos con diabetes conocida. La diabetes conocida se asoció con mayores probabilidades de síntomas depresivos (OR 1,55) y una puntuación media PHQ-9 más alta (coeficiente  $\beta$  0,71) en comparación con la normo glucemia. No hubo asociaciones significativas con la prediabetes o la diabetes no diagnosticada.

Ajustes adicionales de las variables debilitaron el vínculo entre la diabetes conocida y los resultados de la depresión, que fue consistente para los individuos con y sin medicación antidiabética.

El estudio concluyó que mientras la diabetes diagnosticada está relacionada tanto con la presencia como con la gravedad de los síntomas depresivos, la prediabetes y la diabetes no diagnosticada no lo están. Se sugiere que el conocimiento de un diagnóstico de diabetes y sus consecuencias puede tener un impacto más significativo en los síntomas depresivos que el propio metabolismo glucémico, especialmente en los casos de diabetes conocida.

The relationship between psychiatric symptoms and glycemic status in a Chinese population Tsai CH, et al. 2012 (39). Con la intención de evaluar investigar la relación entre síntomas psiquiátricos y el estado glucémico en una población china, Tsai aplicó el Cuestionario de escala de calificación de síntomas breves (BSRS-50) a 18,297 personas, a quienes también se les realizó el dosaje de FPG o el TTOG (esta prueba solo para aquellos que no tenían TDM2). De este total, 2440 personas tenían PD, encontrando asociación significativa de PD con los síntomas de obsesión ( $<0.01$ ), depresión ( $p = 0.02$ ) y ansiedad ( $p=0.030$ ).

Esto les permitió concluir que la presencia de síntomas depresivos está asociada con un aumento del riesgo de PD en un 20% (IC 95%, 1.05- 1.39). Esto es posiblemente explicado por la relación neuroendocrina existente, debido a que se han hallado elevaciones de cortisol y citocinas inflamatorias durante episodios depresivos (secreción crónica de Cortisol puede inducir IR), particularmente en aquellos con síntomas depresivos más severos. Por otro lado, las conductas que se asocian a depresión, como sedentarismo, fumar y/o comer en exceso, podrían derivar en alteraciones metabólicas. Concluyendo que esta asociación positiva en PD y TDM2 puede estar en relación con la resistencia a la insulina y factores del estilo de vida.

Prevalence of depression in relation to glucose intolerance in Urban South Indians - The Chennai Urban rural epidemiology study (CURES-76). Poongothai S, et al. 2010 (40). La investigación de Poongothai S. et. al. analizó la relación entre la depresión y la intolerancia a la glucosa entre 26.001 residentes urbanos del sur de India, de los cuáles se excluyeron individuos con diabetes conocida (n = 1.498). De los 24.503 sujetos restantes, 23.787 personas (tasa de respuesta, 97,1%) se sometieron a pruebas de glucemia capilar en ayunas (fasting capillary blood glucose, FBG), en los que se evaluó la depresión mediante el Cuestionario de Salud del Paciente-12 (Patient Health Questionnaire-12). Se categorizó a los participantes en función de sus niveles de FBG: Los valores de FBG  $\geq 126$  mg/dL se clasificaron como diabetes recién diagnosticada (NDD), los valores entre 100 y 125 mg/dL como glucosa en ayunas alterada (IFG), y los valores inferiores a 100 mg/dL como glucosa en ayunas normal (NFG).

El estudio reveló una prevalencia global de depresión en el 14,3% (3391 de 23.787 participantes), y un aumento constante de las tasas de depresión con el aumento de los niveles de intolerancia a la glucosa: 13,1% para los que tenían glucosa normal en ayunas (NFG), 15,7% para los que tenían glucosa alterada en ayunas (IFG) y 19,7% para los que tenían diabetes recién diagnosticada (NDD). Esta tendencia fue estadísticamente significativa (tendencia  $\chi^2 = 57,1$ ,  $p < 0,001$ ). Las mujeres mostraron una mayor prevalencia de depresión en todos los niveles de intolerancia a la glucosa.

El riesgo de depresión fue elevado en los participantes con NDD en comparación con los participantes con NFG (odds ratio = 1,12; intervalo de confianza del 95%: 1,03-1,22;  $p = 0,01$ ), así como en los participantes con IFG en comparación con los participantes con NFG (odds ratio 1,21; intervalo de confianza del 95%: 1,02-1,44;  $p = 0,03$ ), incluso después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión y nivel socioeconómico. Se concluyó que la prevalencia de depresión aumenta con el incremento de los grados de intolerancia a la glucosa y es mayor entre los diabéticos.

### 3.2 Bases teóricas

#### Identificación oportuna de la pre diabetes y diabetes mellitus tipo 2.

La sobre actividad de las células Beta productoras de Insulina y la Resistencia a la actividad de la Insulina (primero periférica y luego hepática) son características del estado de PD previo al desarrollo de TDM2. (13)

Se reconocen como signo de RI a la Acantosis Nigricans y se acepta que pueda estar presente en trastornos como el Síndrome de Ovario Poliquístico, Hipertensión arterial y Dislipidemias. (11)

Para el diagnóstico se puede realizar el dosaje de Glucosa Plasmática en ayunas (FPG), considerándose PD cuando el valor está entre 100 y 125 mg/dL según la ADA (Asociación Americana de Diabetes) y entre 110 a 125 mg/dL para la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Si se elige utilizar el Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG), se considera PD cuando el valor de glucemia sérica luego de 2hrs de ingesta de 75gr de glucosa, está entre 140 y 199 mg/dL para la ADA y  $\geq 140$  mg/ pero  $< 200$  mg/dL para la OMS.

El comité de Expertos Internacional (IEC) y la ADA reconocen al HbA1c (Hemoglobina glicosilada) como criterio diagnóstico si sus valores están entre 5.7–6.4% (ADA) y 6.0–6.4% (IEC). (14)

La PD es una fase crítica en el paso de evolución a TDM2 potencialmente reversible, si esto se logra el riesgo de progresión puede reducirse durante un periodo prolongado de 10 años. (13)

Para el diagnóstico de TDM2 se requiere alguno de los siguientes criterios y para la confirmación (en los casos en los que no esté frente a una crisis hiperglucémica o síntomas típicos con una glucosa al azar  $\geq 200$ mg/dl):

- FPG  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L)
- Glucosa sérica  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L), luego de 2hrs post TTOG.

- HbA1c  $\geq$  6,5% (48mmol/L)

### **Depresión como comorbilidad y factor de riesgo**

Perteneciente al grupo de los Trastornos del Estado de ánimo, presenta en la actualidad una incidencia considerable en todos los grupos etarios. Su presencia y no tratamiento se asocia con una menor calidad de vida, un aumento de la mortalidad y morbilidad (se ha encontrado concomitante en el estado de Pre diabetes y como factor evolución desfavorable en la TDM2), además de generar una mayor carga económica.

La depresión se manifiesta con disfuncionalidad en diversas áreas de la vida, incluyendo la salud física, debido a la dificultad de ejecutar las acciones necesarias para cuidarla y mantenerla.

Un screening oportuno en población de riesgo o con síntomas sugestivos mediante el uso de cuestionarios y escalas validadas como el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de calificación de Hamilton para Depresión (EHD) o la Escala de calificación de Depresión de Montgomery Asberg (HAM-D), se presenta como una intervención prudente puesto que hay tratamientos efectivos para la reversión de la depresión (psicoterapia y/o psicofármacos), permitiendo así la posibilidad de mejora del estado integral de salud de las personas.

### **3.3 Definiciones de conceptos operacionales**

#### **Depresión:**

Trastorno mental con alta prevalencia e incidencia, que resulta de la interacción entre factores sociales, psicológicos y biológicos en personas que han experimentado circunstancias adversas en la vida. Se caracteriza por un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés/ placer en todas o la mayoría de las actividades la mayor parte del día, casi todos los días y que generan malestar y/o disfuncionalidad en diversas áreas de la

vida. Según el DSM-5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ta edición), uno o ambos síntomas de estos son necesarios para el diagnóstico, pero también pueden presentarse otros como:

- Incremento o disminución el peso
- Alteraciones en el apetito
- Insomnio o hipersomnia
- Agitación o retraso psicomotor observables por otros y no solo como experiencia subjetiva.
- Fatiga o escasa energía
- Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada (delirantes).
- Disminución de la capacidad de pensar, concentrarse o indecisión.
- Puede haber ideas tanáticas, desde pensamiento sobre la muerte, Ideación, Planeamiento a Intento de suicidio.

### **Diabetes Mellitus tipo 2:**

Enfermedad metabólica, poligenética y epigenética, Producto de una disminución de la actividad de las células Beta del páncreas, productoras de Insulina y una disminución de la actividad de los receptores sistémicos de la insulina (median el paso de glucosa al intracelular), lo que desencadena un estado de hiperglucemia crónica, con el consiguiente daño a nivel microvascular (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y a nivel macrovascular (incremento del riesgo cardiovascular).

### **Pre diabetes:**

Estado metabólico patológico intermedio entre la Normoglicemia y los valores diagnósticos de DMT2. Se identifica con el FGI y/o TTOG, además de la HbA1c y es potencialmente reversible.

**Sexo:** Características biológicas resultado de la conformación genética, distinguiéndose femenino (XX) y masculino (XY).

**Edad:** Denominación numérica, que señala el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.

## **CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES**

### **4.1 Hipótesis de investigación**

#### **Hipótesis general:**

Existe relación entre depresión y Diabetes Mellitus tipo 2 en personas con Pre diabetes.

### **4.2 Variables principales de la investigación**

#### **DEPENDIENTE**

-Diabetes Mellitus tipo 2

#### **INDEPENDIENTE**

-Depresión

## **CAPITULO IV: METODOLOGIA**

### **5.1 Diseño del estudio**

Este trabajo es una revisión sistemática y metaanálisis de estudios longitudinales y de cohorte. Se desarrolló el protocolo para esta revisión y se registró en la base de datos PROSPERO (número de registro: CRD42024511373; disponible en: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42024511373](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42024511373))

El desarrollo de esta revisión se realizó de acuerdo a los criterios Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) (**Anexo 14**).

### **5.2 Población y muestra**

#### **Población**

Estudios analíticos disponibles en las bases de datos Pubmed, EMBASE y Scopus, que evaluaron la asociación entre depresión y el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 en personas con Pre diabetes.

#### **Muestra**

Población que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión.

#### **Criterios de inclusión**

- Estudios que fueron realizados en una población de adultos mayores 18 años con Pre Diabetes, donde analizaron la asociación entre depresión como síndrome identificado mediante cuestionarios y el desarrollo de TDM2.
- Estudios en los en los que las personas con Pre diabetes tenían el diagnóstico psiquiátrico de Trastorno depresivo Mayor y se estudiaba la asociación de este con desarrollo de TDM2.
- Estudios en personas con Pre diabetes cuyo resultado final fue el desarrollo de TDM2.

- Estudios que tuviesen población con Pre Diabetes diagnosticada a través de: HbA1c, TTOG, Glucosa en ayunas o hallazgo de resistencia a la Insulina identificado a través del índice HOMA-IR.
- Estudios observacionales: longitudinales, caso control o cohortes
- Estudios en idiomas: inglés, español y portugués
- Estudios realizados entre el año 2000 y el 2023.

### **Criterios de exclusión**

- Reporte de casos, galerías fotográficas, cartas al editor, ensayos, editoriales, revisiones narrativas, biografías.
- Resúmenes de congresos.
- Estudios no utilizables en su versión completa
- Estudios en los que no se señalase la herramienta de medición cuantitativa para determinar la Pre Diabetes.

### 5.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	CONCEPTO	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO	NATURALEZA Y ESCALA	VALOR	MEDICIÓN
<b>DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>	Estado de hiperglucemia crónica con consiguiente daño microvascular, que resulta de la resistencia a la acción de la Insulina y una disminución de su secreción en el tiempo.	Aumento anormal de Glucosa Sérica en Ayunas (FGS) y/o anormalidad del Test de Tolerancia oral a la glucosa (TTOG) o elevación de Hemoglobina glicosilada (A1c). Se puede detectar niveles de resistencia a la Insulina que evolucionan en el curso de la enfermedad.	Dependiente	Cualitativa Nominal	<p><b>NORMAL:</b> FGS: &lt; 100 mg/dl A1c:&lt; 5.7% TTOG: &lt; 140 mg/dl</p> <p><b>DIABETES:</b> <b>FGS:</b> Glucemia <math>\geq 126</math> mg/dl.</p> <p><b>TTOG:</b> Glucemia luego de 2hr, <math>\geq 200</math>mg/dl</p> <p><b>HbA1c:</b> <math>\geq 6.5\%</math></p>	<p>-Análisis bioquímico de Glucosa sérica en ayunas (FGS).</p> <p>-Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).</p> <p>-Dosaje de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).</p> <p>-Síntomas clásicos o crisis de hiperglucemia con glucosa aleatoria <math>\geq 200</math>mg/dl.</p> <p>-Reporte médico.</p> <p>-Reporte verbal.</p>

<p><b>DEPRESIÓN</b></p>	<p>Trastorno del estado del ánimo, caracterizado por tristeza permanente y pérdida de interés en actividades que antes consideraban interesantes, que duran como mínimo 2 semanas y que no son provocadas por una sustancia farmacológica o un trastorno médico general.</p>	<p>Presencia y puntuación de síntomas anímicos, cognitivos, neurovegetativos o somáticos.</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa Ordinal</p>	<p><b>CES-D</b>  <b>≥ 16 puntos:</b> Síntomas clínicamente significativos.  <b>&lt;16 puntos:</b> Síntomas no significativos.</p> <p><b>CESD</b>  <b>0-1 puntos:</b> Sin /bajos síntomas.  <b>2-3 puntos:</b> Moderados síntomas.  <b>≥4 puntos:</b> Severos síntomas.</p> <p><b>PHQ-9</b>  <b>0-4 puntos:</b> Sin síntomas.  <b>5-9 puntos:</b> S. Leves</p>	<p>-Escala del Centro de Estudio Epidemiológico para la Depresión con 20 ítems (CES-D).</p> <p>- Escala del Centro de Estudio Epidemiológico para la Depresión con 8 ítems (CESD).</p> <p>-Cuestionario de Salud del paciente-9 (PHQ-9, por siglas en inglés).</p> <p>- Criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) para Trastorno Depresivo Mayor.</p> <p>-Mini Entrevista Internacional diagnóstica (MINI).</p>
-------------------------	--	---	----------------------	--------------------------------	---	--

					<p><b>10-14 puntos:</b> S. Moderados.</p> <p><b>15-19 puntos:</b> S. Moderadamente severo.</p> <p><b>20-27 puntos:</b> S. Severo.</p> <p><b>Criterios del DSM-IV para el Trastorno Depresivo Mayor (MDD, por las siglas en inglés):</b> Mínimo 5 de 9 síntomas persistentes a diario, por <math>\geq 2</math></p>	
--	--	--	--	--	--	--

					semanas.  <b>MINI</b>  ≥ 5 afirmaciones en el área de Depresión.	
<b>SEXO</b>	Característica biológica	Sexo indicado en la base de datos	Independiente	Cualitativa Nominal	Femenino o Masculino	Entrevista estructurada
<b>EDAD</b>	Años cumplidos por la persona.	Número de años cumplidos indicados en la base de datos	Independiente	Cualitativa Nominal	≥18 y ≤79 años.	Base de datos

## 5.4 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

La recopilación electrónica de estudios se ha realizado mediante la búsqueda con sintaxis para cada base de datos (Anexo N° 7). Realizándose la búsqueda entre el 12 de enero y el 20 de febrero del 2024.

Se seleccionaron las investigaciones que brindasen información completa y específica para las variables de interés, que permitiesen la extracción de datos con el manual Cochrane para revisiones sistemáticas (instrumento válido y confiable).

### Estrategia de búsqueda

Para la presente investigación se usó estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos: Pubmed, SCOPUS y EMBASE. Se usó los siguientes términos clave: *Prediabetic State, Depression*. El Anexo N°7 muestra el detalle.

Se seleccionó todos los trabajos resultantes de la búsqueda y originados de las bases de datos, revisándose su bibliografía.

### Selección de estudios

El *software* Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) facilitó la selección de estudios por los dos investigadores. Cada uno realizó de manera independiente la revisión de títulos y resúmenes de los artículos registrados por el software. El objetivo era hallar artículos que cumplieran los criterios de selección ya señalados.

Cuando los investigadores clasificaron los artículos, compararon las observaciones de cada uno de ellos. Solo se incluyeron artículos aceptados por acuerdo mutuo, en los casos en los que hubo discrepancias, un tercer investigador hizo la selección definitiva, luego de evaluar el artículo.

Posterior a la selección inicial, se evaluó el texto completo de los artículos seleccionados y se catalogó en una hoja EXCEL. Aquí se catalogó como “incluido” o no (en este último caso, se describió la razón de la exclusión).

El último paso fue la obtención de los artículos seleccionados para la revisión sistemática. Debido a la poca cantidad inicialmente encontrada, se decidió realizar una búsqueda de

las referencias bibliográficas, para encontrar artículos que pudieron no haber sido incluidos y que sin embargo eran útiles para el estudio, aplicando luego la metodología ya descrita

### **5.5 Recolección de datos**

Se utilizó una ficha de recolección de datos en Microsoft Excel 2019 para extraer y presentar datos de los artículos seleccionados. La información extraída fue: autor, año, país, tipo de estudio, muestra, medida de la variable dependiente e independiente y variables de ajuste

### **Evaluación de riesgo de sesgo**

La herramienta *New Castle Ottawa* modificada (41) se usó para identificar el riesgo de sesgo. Fue aplicado por dos investigadores independientes y uno tercero para los casos en los que hubo desacuerdos (este último tomó la decisión final).

### **Supervisión y monitoreo de actividades**

En el proceso inicial de estrategia de búsqueda se contó con la revisión previa del asesor principal, después se realizaron reuniones periódicas en las que se seleccionaron los estudios y se hizo seguimiento del avance del trabajo.

### **5.6 Técnicas para el procesamiento de información**

#### **Flujograma de recolección de datos**

Esta herramienta permitió mostrar todas las citas observadas y revisadas, también para los artículos que fueron incluidos, se hizo un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). Todo esto con la finalidad de observar el total de estudios que fueron seleccionados y los que no para la revisión.

#### **Análisis cualitativo**

Tras la selección de los artículos, se realizó la descripción de las características clínicas y metodológicas, fortalezas y debilidades de todos los estudios incluidos. Se ha indicado

las estructuras de los estudios que pudiesen haber generado sesgo de resultados, la relación con las características del estudio y los resultados descritos.

### **Análisis cuantitativo**

Durante el análisis estadístico del metaanálisis primero se evaluó la heterogeneidad de los resultados de los estudios a través del I cuadrado ( $I^2$ ). Donde se obtuvo un valor de  $I^2=83.9\%$ , indicador de heterogeneidad considerable según Cochrane(42), por lo cual se efectuó un modelo de efectos aleatorios (RAM por sus siglas en inglés) con el software R, que permitió obtener el valor de la asociación como Odd Ratio (OR) : OR 1.86 (IC95% 1.05-3.29). Los resultados se muestran en la Figura 2.

### **5.7 Aspectos éticos**

Este estudio consiste en un análisis secundario en base a estudios primarios publicados en revistas científicas; por lo que no requirió la solicitud de ningún consentimiento a los autores para el uso y procesamiento de información.

Este trabajo de investigación ha sido presentado para evaluación y juicio del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma (Código de comité: PG 282 2023).

Se busca que los resultados de este trabajo sean publicados en una revista científica indexada.

## **CAPITULO V: RESULTADOS**

### **6.1 Resultados**

#### **Estudios elegibles**

A través de la búsqueda se encontraron 2.376 publicaciones, luego de eliminar los duplicados (231), se evaluó el título y resumen de 2,145 artículos para decidir excluir 2,231 estudios, se eligieron 36 artículos para evaluarse como texto completo. Al aplicarse los criterios de selección, finalmente se concluyó la selección con 5 artículos (34,35,43–45) (Figura 1).

#### **Características de los estudios**

En la tabla 1 se pueden observar las características principales de los estudios. Con el total de estudios, se contó con una muestra total conformada por 333,134 participantes con PD al inicio (suma de las muestras de todos los estudios). Todos los estudios fueron longitudinales analíticos tipo Cohorte. La media de edad de los participantes fue de 55.8 años (media de las medias). Del total de investigaciones se identificó 430 personas que iniciaron con depresión y PD que desarrollaron TDM2. El punto de corte para definir al adulto mayor fue de 60 años de edad (3 artículos) y 65 años (dos artículos).

Un dato importante es la poca variedad racial en las investigaciones, 4 de ellas señalan que el 99% de su población era caucásica y solo 1 artículo presentó variedad racial (caucásica en su mayoría, seguido de la raza negra y asiática)

La Pre diabetes se identificó con uno de los criterios de la ADA 2022 (dosaje de HbA1c en 4 artículos), mientras que en el 5to se identificó el HOMA-IR (Índice usado para cuantificar la resistencia a la Insulina y la función de las células  $\beta$  en función del dosaje de Insulina y Glucosa en ayunas).

La depresión fue estudiada como Síndrome y descrita a través de distintos cuestionarios (4 artículos) o como Trastorno del estado del ánimo diagnosticado por un psiquiatra (1

artículo). Los niveles de depresión identificados fueron: Altos ( 1 artículo) , Altos y bajos (1 artículo), Altos, moderados y bajos (1 artículo).

La identificación del TDM2 como desenlace fue realizado mediante dosaje de HbA1c ( 2 artículos) , reporte telefónico ( 2 artículos). En el caso del seguimiento del incremento del HOMA-IR, se siguió midiendo Insulina y Glucosa sérica en ayunas.

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

Los 5 estudios seleccionados fueron evaluados usando la herramienta New Castle Ottawa para estudios de Cohorte (tabla 2). Todos los artículos tuvieron una confianza media de evaluación y todos presentaron sesgo de selección.

### **Metaanálisis de Depresión y desarrollo de TDM2**

Los estudios que presentaron asociación estadísticamente significativa entre depresión y el desarrollo de TDM2 en personas con Pre diabetes, fueron el estudio de Everson-Rose et al(43) ( OR 1.66; IC 95% 1.05 a 2.61), el de Deschenes et al(35) en el 2016 (OR=10.65; IC 95% 4.60 a 24.66) y en el 2023(34) (OR=8.29; IC 95% 5.58 a 12.32) y el de Graham et al(45) en el 2016 (HR 7.77; IC 95% 4.33 a 13.93), pero no en el de Nubel. ( $p=0.456$  y  $p=0.431$ , diferenciados según el sexo)(44). Para realizar el metaanálisis solo se trabajó con 4 artículos que compartían la misma medida de asociación: Odd ratio (OR), excluyéndose el estudio de Graham, donde se obtuvo el Hazard ratio. En el metaanálisis, de manera global se encontró asociación estadísticamente significativa entre ambas variables de interés (OR=1.86, IC95% 1.05 a 3.29,  $p=0,002$ ) y una heterogeneidad considerable ( $I^2 =83.9\%$ ). Esto muestra que las personas con depresión y pre diabetes tienen 1.86 veces más la probabilidad de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 en comparación con aquellas que no tienen depresión. Figura 2.

Figura 1. Diagrama de flujo

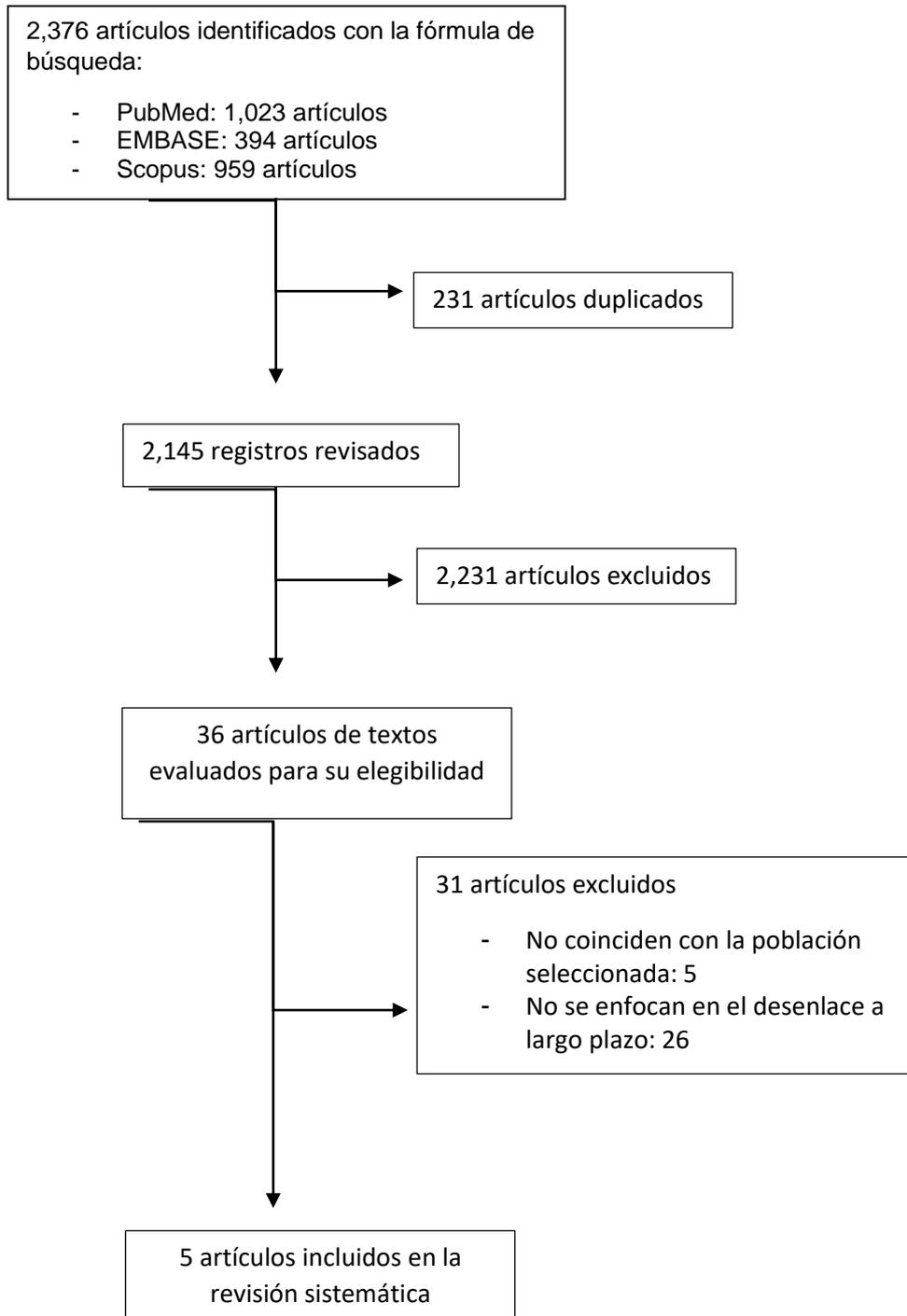


Figura 2. Forest Plott de la Depresión asociada al desarrollo de TDM2.

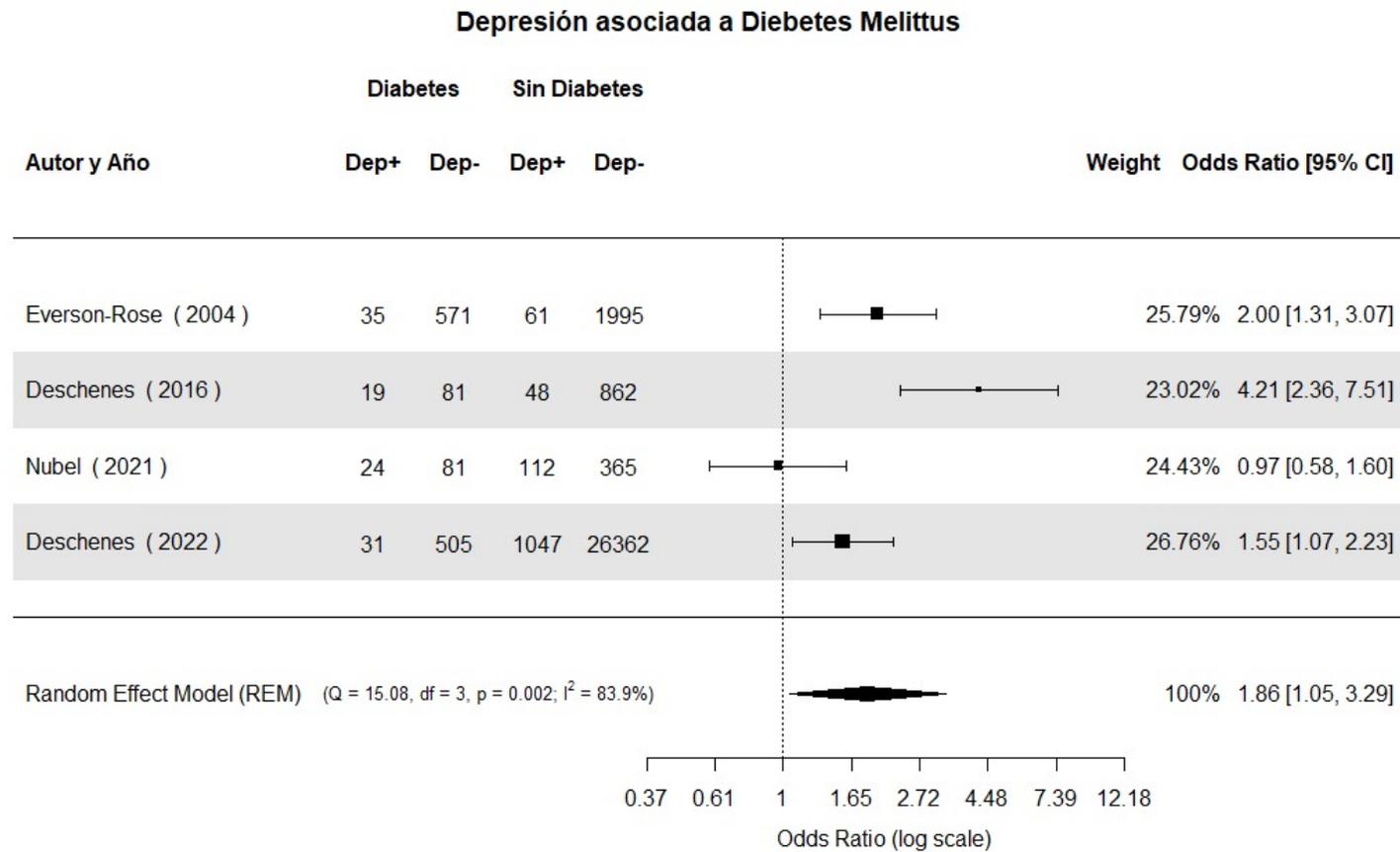


Tabla 1. Características y resultados de los artículos elegidos sobre la Depresión y el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2.

Autor Año País	Diseño de estudio	Años de seguimiento	Muestra	Sexo	Media y mediana de edad.	Medida de Asociación	Objetivo Principal	Niveles de Depresión (cantidad de personas)	Consumo de Alcohol y Tabaco	Resultado estadístico	Resultado
Everson-Rose 2004 USA	Cohorte Prospectiva	3 años	2662	2662 mujeres	51.7 años(media), 47 años (mediana).	Análisis de regresión lineal con obtención de valor "T" y "P" para investigar si los síntomas depresivos predicen la variación del HOMA IR - Riesgo de DM2.	Evaluar la depresión y los cambios en la resistencia a la Insulina en 3 años y si la asociación varia según raza.	Con y sin síntomas	-	Niveles de HOMA-IR en mujeres con depresión son mayores que en aquellas sin depresión ( <b>p=0.038</b> ). Riesgo de DM2 en mujeres con depresión: <b>OR 1.66 (95% IC 1.05-2.61), p&lt;0.03</b> .	HOMA-IR

<p><b>Graham 2016 Canadá</b></p>	<p>Cohorte Prospectiva</p>	<p>6.7 años (media)</p>	<p>4129</p>	<p>2270 mujeres 1858 varones</p>	<p>72.4 (media), 70.5(media)</p>	<p>Hazard Ratio (HR) de PreDM2 y síntomas depresivos.</p>	<p>Número de meses desde la entrevista(inicio) hasta el diagnóstico de diabetes.</p>	<p>No/síntomas bajos: n=2888 Moderados: n=737. Altos: n=504.</p>	<p>Fumar y Alcohol</p>	<p>PreDM2 y síntomas depresivos <u>Moderados</u> con la incidencia de diabetes: <b>HR de 7.17 (95% CI 4.00– 12.88).</b> PreDM2 y síntomas depresivos <u>Altos</u>: <b>HR 7.77 (95% CI 4.33–13.93).</b></p>	<p>TDM2</p>
<p><b>Deschenes 2016 Canadá</b></p>	<p>Cohorte Prospectivo</p>	<p>4.6 años</p>	<p>2483</p>	<p>1060 varones 1426 mujeres</p>	<p>55 años (media), 54.5 años (mediana)</p>	<p>Odd Ratio (OR) de la incidencia de DM2 en la asociación entre Pre Diabetes y Síntomas de depresión y/o ansiedad.</p>	<p>La asociación que se encuentra entre la PreDM2 y el grado de síntomas depresivos con el desarrollo de DM2.</p>	<p>Altos y bajos</p>	<p>Fumar</p>	<p>Riesgo de TDM2 en el grupo de Pre DM2 y síntomas depresivos Elevados: <b>OR=10.65 (95% IC 4.60-24.66), p&lt;0.001.</b> Riesgo de TDM2</p>	<p>TDM2</p>

										en el grupo de Pre DM2 y síntomas depresivos leves: <b>OR 4.14 (IC 95% 2.17-7.88).</b>	
<b>Nubel 2021 Alemania</b>	Cohorte Prospectiva	11.9 años (media) (rango: 9.6–14.1 años)	1766	990 mujeres 776 varones	41.9(media), 41.5(media)	Radio de Riesgo Relativo (RRR) del impacto del Trastorno depresivo Mayor en los cambios glicémicos.	El impacto de MDD en los cambios glicémicos: Remisión (de PreDM2 a Normoglicemia), Estabilidad y Progresión (de PreDM2 a DM2 o de Normoglicemia a PreDM2).	-	-	Efecto del MDD en la incidencia de TDM2: Masculino: <b>OR 1.47(95% IC 0.53-4.08), p=0.456.</b> Femenino: <b>OR 0.74(95% IC 0.35-1.56), p=0.431.</b>	TM2

<b>Deschenes 2023 Irlanda</b>	Cohorte Prospectiva	9 años	72,428	42.008 mujeres 30.419 varones	54.4años (media)	Odds Ratio (OR) de la asociación entre Pre DM2 y síntomas depresivos y/o de ansiedad en el desarrollo de DM2.	La asociación que se encuentra entre la PreDM2 y el grado de síntomas depresivos con el desarrollo de DM2.	Síntomas elevados	Fumar y Alcohol	Riesgo de TDM2 en las personas con PreDM2 y síntomas depresivos: <b>OR=8.29 (95% IC=5.58-12.32) , p&lt;0.001.</b>	TDM2
---------------------------------------	------------------------	--------	--------	--	---------------------	---	---	----------------------	--------------------	--	------

**Tabla 2.** Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de Cohorte.

	Selección				Comparabilidad	Resultados			Puntaje	Juicio Final
	Representatividad de la Cohorte expuesta <sup>1</sup>	Selección de la Cohorte no expuesta <sup>2</sup>	Determinación de la exposición <sup>3</sup>	Resultado de interés <sup>4</sup>	Comparabilidad de las Cohortes <sup>5</sup>	Evaluación <sup>6</sup>	Longitud del seguimiento <sup>7</sup>	Adecuación del seguimiento <sup>8</sup>		
Everson-Rose, 2004	*	*	*	*			*		5	Mediano Riesgo No Satisfactorio
Graham, 2016.	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Bajo Riesgo Buen estudio
Deschennes, 2016.	*	*	*	*	*			*	6	Mediano Riesgo Satisfactorio
Nuble, 2021.	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Bajo Riesgo Buen estudio
Deschennes, 2023.	*	*	*	*	*	*	*		7	Bajo Riesgo Buen estudio

<sup>1</sup>Representatividad de la Cohorte expuesta: Se asignó una estrella si la cohorte representaba el promedio/prevalencia de la exposición en la comunidad.

<sup>2</sup>Selección de la Cohorte no expuesta: Se asignó una estrella cuando la cohorte no expuesta se obtuvo de la misma comunidad que la cohorte expuesta.

<sup>3</sup>Determinación de la exposición: Una estrella si existe un registro seguro o entrevista estructurada.

<sup>4</sup>El resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio: Se asigna una estrella si esto es demostrado.

<sup>5</sup>Comparabilidad de las Cohortes sobre la base del diseño o análisis: Se asignó una estrella si es que hay grupo control para el desenlace más importante del estudio o lo hay para cualquier factor adicional.

<sup>6</sup>Evaluación del resultado: Una estrella si se realizó una evaluación ciega independiente, independiente ciega declarada mediante documentación y/o registros seguros o una vinculación de registros.

<sup>7</sup>Seguimiento de los resultados: Una estrella si es que periodo de seguimiento fue adecuado para el resultado de interés.

<sup>8</sup>Seguimiento de las cohortes: Se asignó una estrella cuando se realizó un seguimiento completo a todos los sujetos contabilizados o cuando el número de sujetos perdidos era improbable que introdujesen sesgo.

## 6.2 Discusión de resultados

El presente trabajo es una revisión sistemática, donde se encontraron investigaciones que mostraron asociación entre la depresión y el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2 en personas con PD, la cual fue estadísticamente significativa solo en 4 de los artículos seleccionados. No fue significativo en el trabajo de Nübel, donde se halló un valor  $P=0.456$  sobre el efecto del Trastorno Depresivo Mayor (MDD) en la incidencia de TDM2 en el sexo masculino, mientras que con el sexo femenino tuvo un valor  $P=0.431$ , por lo que en ambos casos no hubo asociación.(44) Sin embargo existe sustento fisiopatológico para esta asociación(6,18) desde los mecanismos de inmunosupresión y proceso pro inflamatorio que lleva al desarrollo de TDM2 en pacientes con Pre Diabetes. Se ha intentado explicar el porqué de la asociación entre Depresión y el desarrollo de TDM2, a través de diferentes mecanismos. Se reconoce que las personas con depresión suelen presentar hábitos como el fumar, la inactividad física y alimentación desbalanceada, factores que contribuyen al desequilibrio metabólico, favoreciendo el riesgo de obesidad e inflamación sistémica(46,47), lo que a largo plazo puede alterar el metabolismo de la glucosa, de manera aún más perjudicial si es que la persona cuenta ya con la predisposición genética para la TDM2.(48)

En el caso del MDD, se ha identificado que polimorfismos dentro del gen *FKBP5* (manifestados por condiciones epigenéticas) generan disminución de la sensibilidad de los receptores de Glucocorticoides, produciendo una reducción del mecanismo de retroalimentación negativa, lo que lleva a un mayor estímulo a nivel central a favor de la producción de Glucocorticoides suprarrenales(6), esto sumado que la activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal, se asocia a la activación del Sistema Nervioso Simpático, llevando a una producción aumentada de Cortisol, Catecolaminas e Interleucina 6 (ILK-6). Factores Hiperglucemiantes e inflamatorios que crónicamente mediarían la aparición de la resistencia a la insulina y en caso de no revertirse este estado, al riesgo de TDM2.(6,49,50)

En los estudios incluidos, el sexo femenino fue el que tuvo mayor presencia de Depresión y Pre diabetes. Solo hubo un artículo que evaluó la asociación entre la depresión como trastorno diagnosticado y el desarrollo de TDM2, encontrando que esto variaba según el sexo: Las personas del sexo masculino con MDD tuvieron 1.47 veces la probabilidad de desarrollar TDM2, mientras que el sexo femenino tenía 0.74 veces la probabilidad(51,52). Esta diferencia según el sexo se puede comparar con el estudio de Everson-Rose, quién identificó que los niveles del HOMA-IR aumentaban más en aquellas mujeres con síntomas depresivos en comparación con aquellas que no los tenían, presentando 1.6 veces la probabilidad de desarrollar TDM2(43). Si bien la prevalencia de depresión alrededor del mundo es mayor en mujeres, en los varones se habla de un infra diagnóstico resultado de la expresión de síntomas y la reticencia a buscar ayuda, como manifestación del rol de género tradicional masculino; también se ha visto que la depresión en varones no suele ser detectada por los médicos, debido a un sesgo clínico hacia el género(51,52). Esto termina manifestándose en una menor utilización de los servicios de salud mental, lo que contribuye al impacto desfavorable de la depresión en los cambios glicémicos en el tiempo(53). No obstante, se necesitan más estudios que permitan identificar con mayor precisión esta diferencia entre la evolución hacia la enfermedad según el sexo, Everson-Rose solo evaluó mujeres, ejecutando sesgo de selección.

Los niveles de depresión en personas con PD fueron variables , encontrando una mayor asociación positiva con el desarrollo de TDM2 en los casos en los que los síntomas fueron “Altos”: en el estudio de Deschênes (2016) este grupo tuvo 10.6 veces la probabilidad de tener TDM2, la cual disminuía en los casos de síntomas “leves” (4.1 veces la probabilidad).(35) La siguiente probabilidad más alta en el grupo con este grado de síntomas fue en el trabajo de la misma autora en 2023, quien encontró que el grupo con síntomas “Altos” tenía 8.2 veces la probabilidad y que además había “sinergia” estadísticamente significativa en la asociación (el efecto de ambas variables en conjunto fue mayor que en caso de presentarse separadas, con un  $p=0.049$ )(34). Esta diferencia de asociación según el nivel de los síntomas depresivos también se vio en el estudio de

Graham, quien encontró que aquellos con síntomas “Altos” tuvieron 7.7 veces la probabilidad, con síntomas “Moderados” 7.1 veces y con síntomas “Leves” 4.84 veces, lo que apunta a que la fuerza de asociación depende del nivel de los síntomas.(45) Esto puede explicarse porque en el caso de las personas con síntomas depresivos severos, las modificaciones en el estilo de vida requeridas para reducir el riesgo de transición de PD a TDM2 (alimentación balanceada, actividad física, etc.) pueden ser limitadas por la misma severidad de los síntomas (fatiga, anhedonia, alteraciones en el apetito y el sueño, etc.) (54,55), generando que persistan los factores de riesgo para el desarrollo de TDM2. Por otro lado, aunque en escasa proporción, se ha observado la mejora de los síntomas depresivos mediante agentes anti hiperglucemiantes tanto en personas con TDM2 y con PD, con lo que actualmente se desarrollan ensayos clínicos que buscan desentrañar la fisiopatología en este fenómeno. El mecanismo de resistencia cerebral a la insulina identifica 2 tipos de receptores de Insulina : IR-A (solo en el cerebro,) e IR-B(órganos metabólicos periféricos), suelen tener ubicaciones exclusivas excepto en el caso de los astrocitos, tipo de neuronas que expresan los dos tipos de IR con lo que en caso de presentarse un estado de Insulino Resistencia, estas también se verían afectadas(56). Evidencia de esto se ha visto en ensayos Preclínicos, donde comportamientos similares a los depresivos fueron desencadenados por la desactivación del receptor de insulina en el hipotálamo. (57,58)

En los estudios incluidos la media de los pacientes con PD y depresión fue de 55,8 años y la mediana fue de 54,4. Los estudios que se encontraron tuvieron como población a los adultos (mayoría) y adultos mayores con PD, en un rango de edad de  $\geq 18$  años a  $\leq 79$  años. Esto resulta adecuado, ya que la mayor prevalencia mundial de Pre diabetes se encuentra en personas de 20 a 79 años (el 48% son menores de 50 años)(7).

Como limitaciones en este trabajo, resalta la escasa cantidad de estudios con las que se realizó el metaanálisis, y la heterogeneidad alta entre estos que disminuye la certeza significativa. El hecho de no contar con los valores séricos con los cuales se hizo el

diagnóstico de TDM2, tenerlos permitiría correlacionarlos con los niveles de síntomas depresivos hallados previamente, pudiendo aumentar el poder estadístico de la asociación, además los niveles de los valores diagnósticos podrían correlacionarse con el riesgo microvascular a largo plazo, aportando información valiosa sobre el pronóstico y enfoque de tratamiento(59,60). Como cuarta limitación, es notable la escasa variedad racial en los estudios, donde hubo predominio caucásico.(7) Además se desconoce el tiempo con PD de los participantes, lo que podría haber aportado información sobre la relación entre la duración de la PD y el efecto de los síntomas psicológicos en la progresión a TDM2 . Finalmente resalta la falta de ajuste de la asociación ( solo en 3 de los 5 artículos ), por variables confusoras como la actividad física , existiendo estudios que respaldan que los niveles de actividad física se relacionan de manera inversamente proporcional con el riesgo de presentar depresión por mecanismos como la contribución a la neuro plasticidad y disminución de la inflamación de bajo grado(61,62) , que pueden modificar de manera considerable la asociación. En el estudio de Everson-Rose se vio que la asociación entre depresión y la incidencia de TDM2 resultaba no significativa (  $p=0.12$ ) luego de este ajuste(43), sin embargo en los otros dos estudios que si lo consideraron, no se vio diferencia alguna (35,45). En la misma línea esta el ajuste por “consumo de medicamentos antidepresivos” , que solo se realizó en dos de los cinco artículos, donde no modificó la asociación pero hubiese sido importante contar con la consideración de esto en todos, al ser de conocimiento que el usos de varios medicamentos antidepresivos se asocian a la desregulación de la glucosa(63,64).

La importancia de este trabajo está en que presenta y reúne información del cómo es que la depresión en personas con Pre diabetes se relaciona con el desarrollo de TDM2. Hasta el momento es la primera revisión sistemática y metaanálisis al respecto, y a pesar de sus limitaciones va a aportar conocimiento al lector profesional de la salud, dándole una visión más amplia de lo que significa el riesgo metabólico en una persona con depresión y así poder tomar medidas desde la Atención primaria, que en caso de ser efectivas podrían disminuir la incidencia de la TDM2.

Por todo lo anterior sugerimos identificar tempranamente síntomas de depresión en personas con alteraciones glucémicas, dar seguimiento y control en el tiempo para así evitar mayores complicaciones (65,66). Actuar mediante terapia farmacológica y/o psicoterapia en los diagnósticos de depresión (63). Promover más investigaciones del tipo Casos y controles, además de Cohortes, que busquen esclarecer con precisión las vías entre la depresión y la TDM2 para así ampliar las posibilidades de tratamiento. (67)

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **7.1 Conclusiones**

- Existe una asociación positiva entre la depresión con el desarrollo de la TDM2.
- Las personas con depresión y Pre diabetes, tienen 1.86 veces la probabilidad de desarrollar TDM2 en comparación a aquellas sin depresión.
- Las personas con PD y síntomas depresivos Altos tienen más riesgo de desarrollar TDM2.
- El sexo femenino tiene mayor presencia de PD y Depresión.
- La media de la edad de los pacientes con PD y Depresión fue de 55,8 años y la mediana fue de 54,4.

### **7.2 Recomendaciones**

Se recomienda la incorporación de estrategias de intervención y prevención de la depresión y la pre diabetes en la atención primaria, contemplando medidas para la salud mental tanto como las prescritas para la salud física, así se contribuye a aminorar el riesgo de que ambos factores se asocien perjudicialmente. Es importante que estas estrategias se adapten a la realidad sociocultural y laboral de los individuos, además de contemplar las limitaciones de su aplicación con un enfoque de respeto y concientización.

Es importante que se realicen estudios con el objetivo de estudiar este desenlace, tanto con cohortes más grandes, casos y controles, además de ensayos clínicos que aporten mayor conocimiento sobre las vías metabólicas implicadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* [Internet]. 15 de julio de 2023 [citado 15 de marzo de 2024];402(10397):203-34. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01301-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01301-6/fulltext)
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. febrero de 2018 [citado 16 de marzo de 2024];14(2):88-98. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151>
3. Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día [Internet]. [citado 16 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
4. Weikert B, Heidemann C, Rieckmann N, Paprott R, Maske UE, Scheidt-Nave C, et al. Association between glycemic status and current depressive symptoms-results from the German health interview and examination survey for adults. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2015;30(8):918. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72274819&from=export U2 - L72274819>
5. Organización Mundial de la Salud. Depresión [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
6. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 16 de febrero de 2024];142:S8-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032712700046>
7. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. 9na ed. 130 p.

8. Arias AJ, Medina CA, Huayta E, Seclén SN, Rosas ME. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. 2015 [citado 21 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/5289>
9. Epidemiología de la diabetes en el Perú.
10. Valdes S, Delgado E. Epidemiología de la prediabetes en España Epidemiology of prediabetes in Spain. *Av Diabetol.* 1 de enero de 2009;25.
11. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2 de septiembre de 2020 [citado 21 de enero de 2023];3(9):e2019686. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19686>
12. Jiménez-Molina Á, Reyes P, Rojas G, Jiménez-Molina Á, Reyes P, Rojas G. Determinantes socioeconómicos y brechas de género de la sintomatología depresiva en Chile. *Rev Médica Chile* [Internet]. abril de 2021 [citado 21 de enero de 2023];149(4):533-42. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-98872021000400533&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872021000400533&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
13. Ortega DML. Percepción de riesgo e impacto psicológico del covid-19 durante el periodo de cuarentena en población boliviana: Percepción de riesgo e impacto psicológico del COVID-19. *Rev Cient Cienc Medica* [Internet]. 14 de octubre de 2021 [citado 21 de enero de 2023];24(1):166-72. Disponible en: <http://www.rccm-umss.com/index.php/revistacientificacienciamedica/article/view/345>
14. Minsa: Más de 300 mil casos de depresión fueron atendidos durante el 2021 [Internet]. [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/575899-minsa-mas-de-300-mil-casos-de-depresion-fueron-atendidos-durante-el-2021>

15. Adriaanse MC, Dekker JM, Heine RJ, Snoek FJ, Beekman AJ, Stehouwer CD, et al. Symptoms of depression in people with impaired glucose metabolism or type 2 diabetes mellitus: The hoorn study. *Diabet Med* [Internet]. 2008;25(7):843-9. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-49649085878&doi=10.1111%2fj.1464-5491.2008.02464.x&partnerID=40&md5=07c8e6740eeafd16b5783a91cf9d78e4>
16. Tong A, Wang X, Li F, Xu F, Li Q, Zhang F. Risk of depressive symptoms associated with impaired glucose metabolism, newly diagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Acta Diabetol* [Internet]. 2016;53(4):589-98. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L608720742&from=export U2 - L608720742>
17. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2021 [citado 23 de octubre de 2023];42(1):59-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-090419-102644>
18. Li L, Shelton R, Chassan R. Major depressive disorder increases the risk for diabetes by impairing insulin sensitivity. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015;40:S324-5. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72133022&from=export U2 - L72133022>
19. Jeon E, Kim SW, Lee JH, Shon HS. Relationship between prediabetes and depression in Korean adults. *Diabetes* [Internet]. 2019;68. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629613719&from=export U2 - L629613719>
20. Watson KT, Simard JF, Henderson VW, Nutkiewicz L, Lamers F, Nasca C, et al. Incident Major Depressive Disorder Predicted by Three Measures of Insulin Resistance: A Dutch Cohort Study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2021;178(10):914-20. Disponible en:

[https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017042805&from=export U2 - L2017042805](https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017042805&from=export%20U2%20-%20L2017042805)

21. Al-Hakeim HK, Al-Kufi SN, Al-Dujaili AH, Maes M. Serum Interleukin Levels and Insulin Resistance in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. [citado 24 de enero de 2023];17(8):618-25. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/91862>
22. Departamento Académico. Líneas de Investigación URP 2021-2025 [Internet]. Universidad Ricardo Palma; 2021 mar. Disponible en: <https://www.urp.edu.pe/pdf/id/33876/n/lineas-de-investigacion-urp.-periodo-2021-2025-a.c.u.-n-0510-2021>
23. Instituto Nacional de Salud. Prioridades de Investigación en Salud en el Perú 2019-2023 [Internet]. 2019 jul. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/343478/Resoluci%C3%B3n\\_Ministerial\\_N\\_\\_658-2019-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/343478/Resoluci%C3%B3n_Ministerial_N__658-2019-MINSA.PDF)
24. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 25 de octubre de 2023];8(5):646-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583955/>
25. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [citado 21 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/38/5/793/37475/Peripheral-Neuropathy-and-Nerve-Dysfunction-in>
26. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* [Internet]. febrero de 2007 [citado 21 de octubre de 2023];24(2):137-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2267935/>

27. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* diciembre de 2016;33(12):1615-24.
28. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Med Kaunas Lith.* 29 de agosto de 2019;55(9):546.
29. Organización Panamericana de la Salud. Las dimensiones económicas de las enfermedades no transmisibles en América Latina y el Caribe [Internet]. 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/33994/9789275319055-spa.pdf?sequence=1>
30. Alzoubi A, Abunaser R, Khassawneh A, Alfaqih M, Khasawneh A, Abdo N. The Bidirectional Relationship between Diabetes and Depression: A Literature Review. *Korean J Fam Med [Internet].* mayo de 2018 [citado 17 de octubre de 2023];39(3):137-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975983/>
31. Austin AW, Gordon JL, Lavoie KL, Arsenault A, Dasgupta K, Bacon SL. Differential association of insulin resistance with cognitive and somatic symptoms of depression. *Diabet Med J Br Diabet Assoc [Internet].* 2014 [citado 1 de enero de 8d. C.];31(8):994-1000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754892/>
32. Pikkemaat M, Nymberg VM, Nymberg P. Structured assessment of modifiable lifestyle habits among patients with mental illnesses in primary care. *Sci Rep [Internet].* 19 de julio de 2022 [citado 25 de febrero de 2024];12(1):12292. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-16439-1>
33. Zadka Ł, Dzięgiel P, Kulus M, Olajossy M. Clinical Phenotype of Depression Affects Interleukin-6 Synthesis. *J Interferon Cytokine Res [Internet].* junio de 2017 [citado 25 de febrero de 2024];37(6):231-45. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jir.2016.0074>

34. Deschênes SS, McInerney A, Nearchou F, Byrne B, Nouwen A, Schmitz N. Prediabetes and the risk of type 2 diabetes: Investigating the roles of depressive and anxiety symptoms in the Lifelines cohort study. *Diabet Med* [Internet]. 2023;40(7). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2021671341&from=export>
35. Deschênes SS, Burns RJ, Graham E, Schmitz N. Prediabetes, depressive and anxiety symptoms, and risk of type 2 diabetes: A community-based cohort study. *J Psychosom Res*. octubre de 2016;89:85-90.
36. Khambaty T, Stewart JC, Muldoon MF, Kamarck TW. Depressive symptom clusters as predictors of 6-year increases in insulin resistance: Data from the Pittsburgh healthy heart project. *Psychosom Med* [Internet]. 2014;76(5):363-9. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L53141700&from=export> U2 - L53141700
37. Zhang X. The relationship between depressive symptoms and fasting plasma glucose: Findings from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Diabetes* [Internet]. 2016;65:A407. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620238405&from=export> U2 - L620238405
38. Eskola PJ, Auvinen JP, Jokelainen J, Liukkonen T, Sebert S, Ruokonen A, et al. Depressive symptom profiles and glucose tolerance status. *World Psychiatry* [Internet]. 2017;16(1):112. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614228267&from=export> U2 - L614228267
39. Tsai CH, Wu JS, Chang YF, Lu FH, Yang YC, Chang CJ. The relationship between psychiatric symptoms and glycemic status in a Chinese population. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2012;46(7):927-32. Disponible en:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52018963&from=export> U2 - L52018963

40. Poongothai S, Anjana RM, Pradeepa R, Ganesan A, Umapathy N, Mohan V. Prevalence of depression in relation to glucose intolerance in Urban South Indians - The Chennai Urban rural epidemiology study (CURES-76). *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2010;12(12):989-94. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L360150042&from=export> U2 - L360150042
41. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citado 20 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
42. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>
43. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torr ns JI, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* [Internet]. 2004;27(12):2856-62. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-9444295936&doi=10.2337%2fdiacare.27.12.2856&partnerID=40&md5=fb98aa4e6844a8e3f299e8548c921cc7>
44. N bel J, Truthmann J, Heidemann C, Du Y, Paprott R, Hapke U, et al. Sex-specific impact of major depressive disorder on 12-year change in glycaemic status: Results from a nationwide cohort study of adults without diabetes in Germany. *Diabet Med* [Internet]. 2022;39(3). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85121690485&doi=10.1111%2fdme.14767&partnerID=40&md5=6742a8299da66f97723995173dc21150>
45. Graham E, Au B, Schmitz N. Depressive symptoms, prediabetes, and incident diabetes in older English adults. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2017;32(12):1450-8. Disponible en:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613746906&from=export U2 - L613746906>

46. Virtanen M, Ferrie JE, Tabak AG, Akbaraly TN, Vahtera J, Singh-Manoux A, et al. Psychological distress and incidence of type 2 diabetes in high-risk and low-risk populations: The whitehall II cohort study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014;37(8):2091-7. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84905024057&doi=10.2337%2fd13-2725&partnerID=40&md5=482d9fc23caf329c66a3e39ad2812082>
47. Heraclides AM, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Work stress, obesity and the risk of type 2 diabetes: gender-specific bidirectional effect in the Whitehall II study. *Obes Silver Spring Md.* febrero de 2012;20(2):428-33.
48. Rosmond R, Björntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med.* febrero de 2000;247(2):188-97.
49. Champaneri S, Wand GS, Malhotra SS, Casagrande SS, Golden SH. Biological basis of depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep.* diciembre de 2010;10(6):396-405.
50. Menke A. Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Front Psychiatry.* 2019;10:101.
51. Smith DT, Mouzon DM, Elliott M. Reviewing the Assumptions About Men's Mental Health: An Exploration of the Gender Binary. *Am J Mens Health* [Internet]. enero de 2018 [citado 29 de febrero de 2024];12(1):78-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734543/>
52. Seidler ZE, Dawes AJ, Rice SM, Oliffe JL, Dhillon HM. The role of masculinity in men's help-seeking for depression: A systematic review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 29 de febrero de 2024];49:106-18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735816300046>

53. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. diciembre de 2008;31(12):2383-90.
54. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 1 de marzo de 2005;142(5):323-32.
55. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med*. 16 de agosto de 2005;143(4):251-64.
56. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 [citado 6 de marzo de 2024];234(6):8152-61. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.27603>
57. Grillo CA, Piroli GG, Kaigler KF, Wilson SP, Wilson MA, Reagan LP. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res* [Internet]. 12 de septiembre de 2011 [citado 6 de marzo de 2024];222(1):230-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432811002555>
58. Pomytkin I, Costa-Nunes JP, Kasatkin V, Veniaminova E, Demchenko A, Lyundup A, et al. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2018 [citado 6 de marzo de 2024];24(9):763-74. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cns.12866>
59. Rius Riu F. La hemoglobina glucosilada como criterio diagnóstico de diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 1 de abril de 2010 [citado 29 de febrero de 2024];57(4):127-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-la-hemoglobina-glucosilada-como-criterio-S1575092210000112>
60. Pereira Despaigne OL, Palay Despaigne MS, Rodríguez Cascaret A, Neyra Barros RM, Chia Mena M de los A. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. *MEDISAN*

- [Internet]. abril de 2015 [citado 29 de febrero de 2024];19(4):555-61. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1029-30192015000400012&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192015000400012&lng=es&nrm=iso&tIng=es)
61. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 21 de marzo de 2024];107:525-39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763419305640>
62. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry*. 1 de julio de 2018;175(7):631-48.
63. Mekonnen AD, Mills AA, Wilhite AL, Hoffman TK. Desvenlafaxine-associated hyperglycemia: A case report and literature review. *Ment Health Clin* [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 21 de marzo de 2024];10(3):85-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213951/>
64. Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm*. junio de 2011;33(3):484-92.
65. Nicolau J, Masmiquel L. Diabetes mellitus y trastorno depresivo, un mal binomio. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 1 de diciembre de 2013 [citado 6 de marzo de 2024];60(10):583-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-diabetes-mellitus-trastorno-depresivo-un-S1575092213000922>
66. Prigge R, Wild SH, Jackson CA. Depression, diabetes, comorbid depression and diabetes and risk of all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *Diabetologia* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 6 de marzo de 2024];65(9):1450-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05723-4>

67. IJMS | Free Full-Text | Clinical Evidence of Antidepressant Effects of Insulin and Anti-Hyperglycemic Agents and Implications for the Pathophysiology of Depression—A Literature Review [Internet]. [citado 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6969#B75-ijms-21-06969>

## ANEXOS

### ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDUC/D

**Facultad de Medicina Humana**  
**Manuel Huamán Guerrero**

Oficio electrónico N°2826-2023-FMH-D

Lima, 30 de octubre de 2023.

**Señorita**

**GARCÉS VIDAL, MILAGROS DE JESUS KATIUSKA**

Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento, que mediante el Acuerdo de Consejo de Facultad N°202-2023-FMH-D, de fecha 26 de octubre del presente año, se aprobó la primera relación de Proyectos de Tesis realizados en el marco del X Curso Taller de Titulación por Tesis, Modalidad Híbrida para Internos y Pre Internos 2023, dentro del cual se encuentra registrado en el N° 65, su Proyecto de Tesis Titulado Tesis "PRE DIABETES ASOCIADA A DEPRESIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS", teniendo como asesor al Mg. José Manuel Vela Ruiz.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular.

Atentamente,



**Mg. Hilda Jurupe Chico**  
Secretaría Académica

ANEXO 2: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS,  
FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA.



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
Facultad de Medicina Humana  
Manuel Huamán Guerrero



Carta electrónica N°027-2024-FMH-D.

Lima, 25 de marzo de 2023.

Señorita  
**GARCÉS VIDAL, MILAGROS DE JESÚS KATIUSKA**  
Presente. -

Asunto: Modificación del título de Proyecto de Tesis.

De mi mayor consideración:

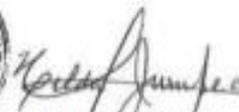
Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente e informarle que ha sido aprobado el registro de la modificación del título de su Proyecto de Tesis, quedando el siguiente **"DEPRESIÓN Y DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS."**, el cual ha sido realizado en el marco del X Curso Taller de Titulación por Tesis, Modalidad Híbrida para Internos y Pre Internos 2023.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular.

Atentamente,



  
**Mg. Hilda Jurupe Chico**  
Secretaría Académica

### ANEXO 3: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Oficina de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

#### Carta de compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente, acepto el compromiso para desempeñarme como Asesor de Tesis de la estudiante de Medicina Humana, Milagros de Jesús Katuska Garces de acuerdo a los siguientes

principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como el Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, director de Tesis, Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Lima, 12 de octubre del 2023.

Atentamente

Mg. José Manuel Vela Ruiz

Lima, 12 de octubre del 2023

## ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

**COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"  
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**



### **CONSTANCIA**

La Presidenta del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

**Título: DEPRESION Y DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 : REVISION SISTEMATICA Y METANALISIS**

**Código del Comité: PG 282 2023-C**

**Investigadora: MILAGROS DE JESUS KATIUSKA GARCES VIDAL**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría de REVISION EXPEDITA por el período de 1 año.

Exhortamos a la investigadora a la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 26 de marzo 2024

---

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz

## ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Unidad de Grados y Títulos  
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "DEPRESIÓN Y DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 : REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS", que presenta la Señorita MILAGROS DE JESUS KATIUSKA GARCÉS VIDAL para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

DR. JHONY ALBERTO DE LA CRUZ VARGAS  
PRESIDENTE

MG. RAFAEL MARTIN DE JESUS RODRÍGUEZ PICHARDO  
MIEMBRO

MG. SONIA INDACOCHEA CACEDA  
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
Director de Tesis

Mg. José Manuel Vela Ruiz  
Asesor de Tesis

Lima, marzo de 2023

ANEXO 6: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PRE DIABETES ASOCIADA A DEPRESIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS.					
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	H I P Ó T E S I S	OPERACIONALIZACIÓN		
			VARIABLES	METODOLOGÍA	POBLACIÓN Y SELECCIÓN

<p>¿Cuál es la asociación entre y Depresión el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo2(TDM2) descritas en estudios analíticos?</p>	<p><b>Objetivo general:</b> Realizar una revisión de las publicaciones que determinen la asociación entre la Depresión y el desarrollo de TDM2, mediante un meta-análisis y sus resultados.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b> -Determinar aquellos estudios analíticos que muestren la asociación entre Depresión y el desarrollo de TDM2.  -Identificar qué sexo tiene mayor presencia de Pre diabetes y Depresión en los estudios incluidos.</p>	<p><b>Hipótesis general:</b> -Existe asociación entre Depresión y el desarrollo de TDM2 Depresión.</p>	<p><b>Variable Independiente</b> Depresión</p> <p><b>Variable dependiente</b> Diabetes Mellitus tipo 2.</p>	<p><b>Diseño de investigación:</b> Estudio Secundario, debido a que su fuente de información principal serán artículos científicos.</p> <p>Cualitativa, puesto que la Revisión sistemática presentará información de manera descriptiva.</p> <p>Analítica, ya que a través del Metaanálisis</p>	<p><b>Población:</b> Estudios analíticos producto de la búsqueda en las bases de datos: Scopus, EMBASE, PUB MED y Web o Science, publicados entre el 24 de enero del 2018 y el 24 de diciembre del 2023.</p> <p><b>Unidad de análisis:</b> Estudio analítico sobre la asociación entre depresión y el desarrollo de TDM2.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Estudios analíticos que incluyan a adultos con Pre Diabetes y Depresión, encontrados en base a la sintaxis de búsqueda descrita previamente.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> -Estudios descriptivos. -Estudios que no tengan relación directa con nuestro tema. -Artículos que no consignen autor o Digital Object Identifier System (DOI).</p> <p><b>Instrumentos:</b> Software Rayyan Software Review Manager (REVMAN) versión 5.2</p> <p><b>Procesamiento de información:</b></p>
--	---	--	---	---	--

	<p>-Hallar cuáles son los niveles de Depresión asociados al desarrollo de TDM2.</p> <p>-Determinar la edad con mayor presencia de Pre Diabetes y Depresión en los estudios incluidos.</p>			<p>usando herramientas estadísticas, se podrá integrar cuantitativamente los resultados de los estudios incluidos.</p>	<p>Luego de obtener los artículos científicos de cada base de datos, se usará el software Rayyan para la selección de estos, posteriormente se realizará el análisis cualitativo y luego el cuantitativo usando el software Review Manager (REVMAN) versión 5.2, calculándose el Riesgo Relativo o las Medias Ponderadas, según sea necesario.</p> <hr/>
--	---	--	--	--	--

ANEXO 7: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO	NATURALEZA Y ESCALA	VALOR	MEDICIÓN
<p><b>DIABETES MELLITUS TIPO 2</b></p>	<p>Estado de hiperglucemia crónica con consiguiente daño microvascular, que resulta de la resistencia a la acción de la Insulina y una disminución de su secreción en el tiempo.</p>	<p>Aumento anormal de Glucosa Sérica en Ayunas (FGS) y/o anormalidad del Test de Tolerancia oral a la glucosa (TTOG) o elevación de Hemoglobina glicosilada (A1c). Se puede detectar niveles de resistencia a la Insulina que evolucionan en el curso de la enfermedad.</p>	<p>Dependiente</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p><u>NORMAL:</u> FGS: &lt; 100 mg/dl A1c:&lt; 5.7% TTOG: &lt; 140 mg/dl</p> <p><u>DIABETES:</u> <b>FGS:</b> Glucemia <math>\geq</math>126 mg/dl. <b>TTOG:</b> Glucemia luego de 2hr, <math>\geq</math> 200mg/dl <b>HbA1c:</b></p>	<p>-Análisis bioquímico de Glucosa sérica en ayunas (FGS). -Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). -Dosaje de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c). -Síntomas clásicos o crisis de hiperglucemia con glucosa aleatoria <math>\geq</math>200mg/dl. -Reporte médico. -Reporte verbal.</p>

					$\geq 6.5\%$	
<b>DEPRESIÓN</b>	Trastorno del estado del ánimo, caracterizado por tristeza permanente y pérdida de interés en actividades que antes consideraban interesantes, que duran como mínimo 2 semanas y que no son provocadas por	Presencia y puntuación de síntomas anímicos, cognitivos, neurovegetativos o somáticos.		Cualitativa Ordinal	<p><b><u>CES-D</u></b>  <math>\geq 16</math> puntos: Síntomas clínicamente significativos.  <math>&lt;16</math> puntos: Síntomas no significativos.  <b><u>CESD-8 puntos</u></b>  <b>0-2 puntos:</b>  Sin /bajos síntomas.</p>	<p>-Escala del Centro de Estudio Epidemiológico para la Depresión con 20 ítems (CES-D).  - Escala del Centro de Estudio Epidemiológico para la Depresión con 8 ítems (CESD).  -Cuestionario de Salud del paciente-9 (PHQ-9, por siglas en inglés).</p>

	una sustancia farmacológica o un trastorno médico general.		Independiente		<p><b>2-4 puntos:</b> Moderados síntomas.</p> <p><b>≥4 puntos:</b> Severos síntomas.</p> <p><b><u>PHQ-9</u></b></p> <p><b>0-4 puntos:</b> Sin síntomas.</p> <p><b>5-9 puntos:</b> S. Leves</p> <p><b>10-14 puntos:</b> S. Moderados.</p> <p><b>15-19 puntos:</b> S. Moderadamente severo.</p> <p><b>20-27 puntos:</b> S. Severo.</p> <p><b><u>Criterios del DSM-IV para el Trastorno Depresivo Mayor (MDD, por las siglas en inglés):</u></b></p>	<p>- Criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) para Trastorno Depresivo Mayor.</p> <p>-Mini Entrevista Internacional diagnóstica (MINI).</p>
--	--	--	---------------	--	---	---

					Mínimo 5 de 9 síntomas persistentes a diario, por $\geq 2$ semanas.  <u>MINI</u> $\geq 5$ afirmaciones en el área de Depresión.	
<b>SEXO</b>	Característica biológica	Sexo indicado en la base de datos	Independiente	Cualitativa Nominal	Femenino o Masculino	Entrevista estructurada
<b>EDAD</b>	Años cumplidos por la persona.	Número de años cumplidos indicados en la base de datos	Independiente	Cualitativa Nominal	$\geq 18$ y $\leq 79$ años.	Base de datos



## ANEXO 8 : ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN MEDLINE

Database	Search strategy
PubMed: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	(("Prediabetic State"[Mesh] OR Prediabetic States*[tiab] State, Prediabetic*[tiab] OR States, Prediabetic*[tiab] Prediabetes*[tiab]) AND ("Depression"[Mesh] AND "Depressive Disorder"[Mesh] OR Depressive Symptoms*[tiab] OR Depressive Symptom*[tiab] Symptom, Depressive*[tiab] OR Emotional Depression*[tiab] OR Depression, Emotional*[tiab] Depressive Disorders*[tiab] OR Disorder, Depressive*[tiab] OR Disorders, Depressive*[tiab] OR Neurotic Depressive*[tiab] OR Depressive Neuroses*[tiab] Depressive Neurosis*[tiab] OR Neuroses, Depressive*[tiab] OR Depression, Endogenous*[tiab] OR Depression, Endogenous*[tiab] OR Endogenous Depression*[tiab] Endogenous Depressions*[tiab] OR Depressive Syndrome*[tiab] OR Depressive Syndromes*[tiab] Syndrome, Depressive*[tiab] OR Syndrome, Depressive*[tiab] OR Depression, Neurotic*[tiab] Depressions, Neurotic*[tiab] OR Neurotic Depression*[tiab] OR Neurotic Depressions*[tiab] OR Melancholia*[tiab] Melancholias*[tiab] OR Unipolar Depression*[tiab] Depression, Unipolar*[tiab] OR Depression, Unipolar*[tiab] OR Unipolar Depressions*[tiab])) AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh])
Scopus: <a href="http://www.scopus.com/">http://www.scopus.com/</a>	prediabetic AND state AND depression OR depressive AND disorder AND diabetes AND mellitus OR diabetes AND mellitus, AND type 2.
EMBASE: <a href="https://www.embase.com">https://www.embase.com</a>	("Prediabetic State" OR Prediabetic States OR States, Prediabetic OR States, Prediabetic OR Prediabetes) AND (Depression) AND (Depressive Disorder OR Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurotic Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depression, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndrome, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depression, Unipolar OR Unipolar Depressions)) AND ("Diabetes Mellitus" AND "Diabetes Mellitus, Type 2")

	<p>Depressive OR Disorders, Depressive OR Neuro  Depressive OR Depressive Neuroses OR Depres  Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depress  Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogen  Depression OR Endogenous Depressions OR Depres  Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndro  Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depress  Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depres  OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melanch  OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar  Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions) A  ("Diabetes Mellitus" AND "Diabetes Mellitus, Type 2")</p>
--	---

## FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo

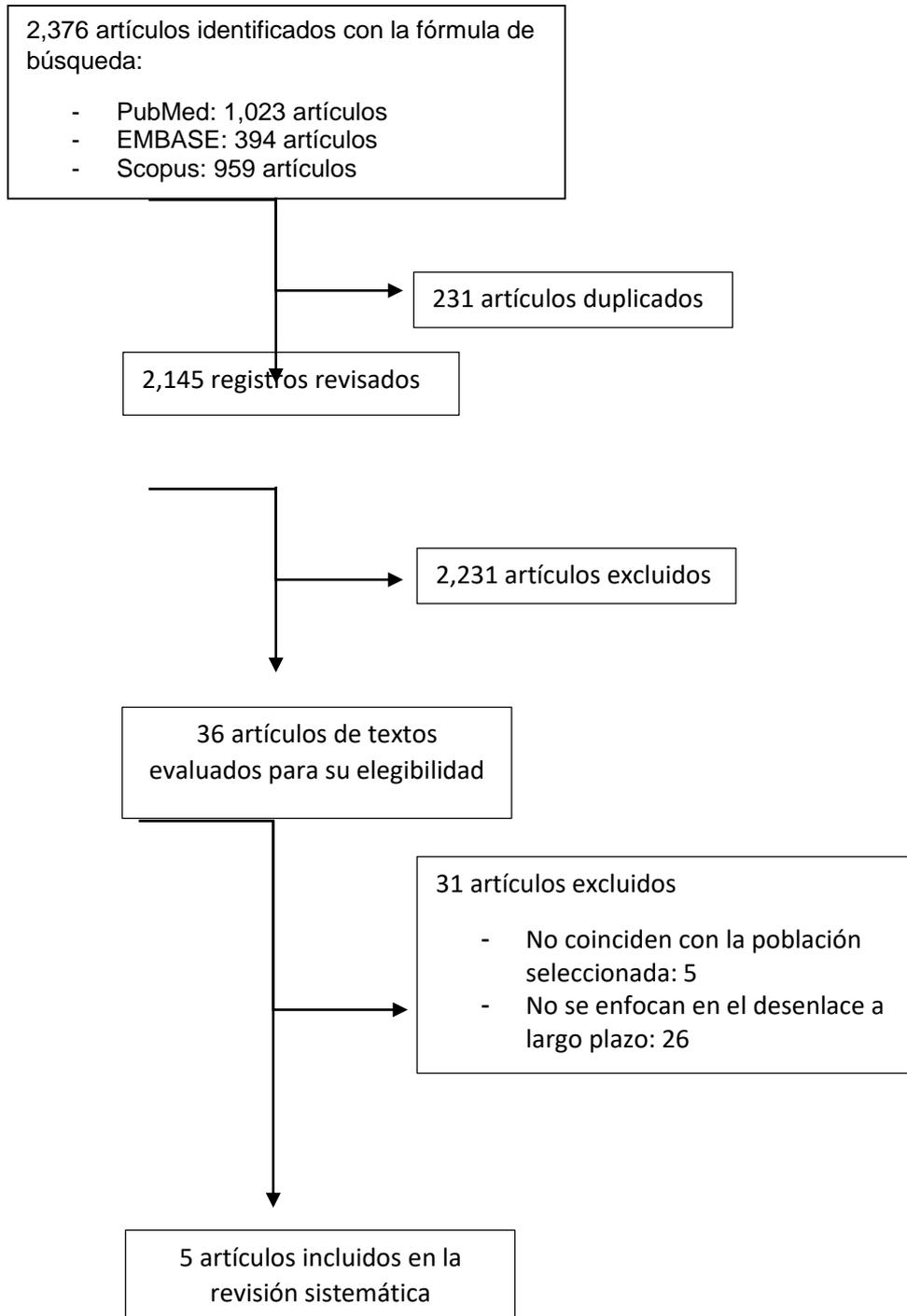
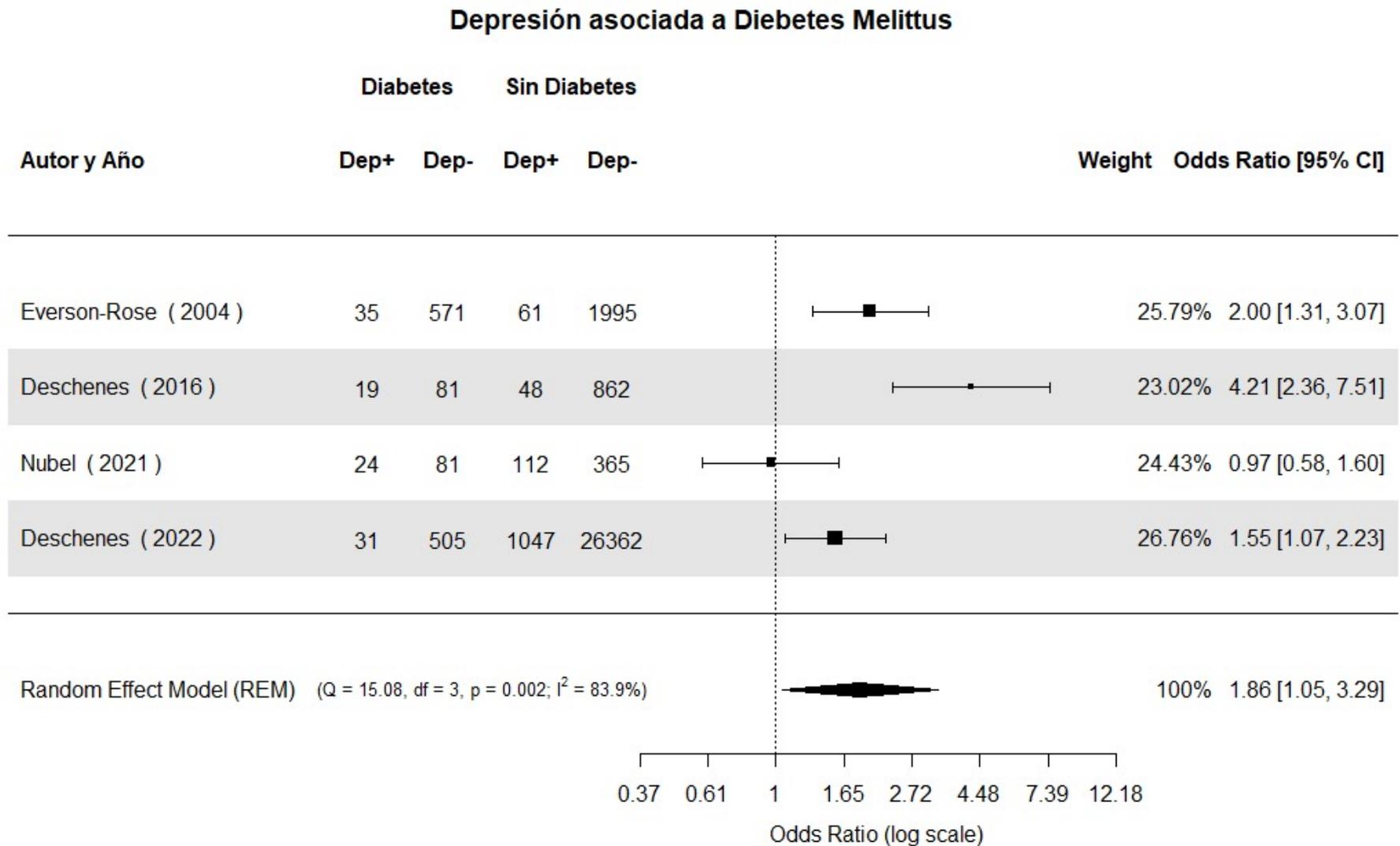


Figura 2. Forest Plott de la Depresión asociada al desarrollo de TDM2.



## TABLAS

Tabla 1. Características y resultados de los artículos elegidos sobre la Depresión y el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2.

Autor Año País	Diseño de estudio	Años de seguimiento	Muestra	Sexo	Media y mediana de edad.	Medida de Asociación	Objetivo Principal	Niveles de Depresión (cantidad de personas)	Consumo de Alcohol y Tabaco	Resultado estadístico	Resultado
Everson-Rose 2004 USA	Cohorte Prospectiva	3 años	2662	2662 mujeres	51.7 años(media), 47 años (mediana).	Análisis de regresión lineal con obtención de valor "T" y "P" para investigar si los síntomas depresivos predicen la variación del HOMA IR - Riesgo de DM2.	Evaluar la depresión y los cambios en la resistencia a la Insulina en 3 años y si la asociación varia según raza.	Con y sin síntomas	-	Niveles de HOMA-IR en mujeres con depresión son mayores que en aquellas sin depresión ( <b>p=0.038</b> ). Riesgo de DM2 en mujeres con depresión: <b>OR 1.66 (95% IC 1.05-2.61), p&lt;0.03</b> .	HOMA-IR

<p><b>Graham 2016 Canadá</b></p>	<p>Cohorte Prospectiva</p>	<p>6.7 años (media)</p>	<p>4129</p>	<p>2270 mujeres 1858 varones</p>	<p>72.4 (media), 70.5(media)</p>	<p>Hazard Ratio (HR) de PreDM2 y síntomas depresivos.</p>	<p>Número de meses desde la entrevista(inicio) hasta el diagnóstico de diabetes.</p>	<p>No/síntomas bajos: n=2888 Moderados: n=737. Altos: n=504.</p>	<p>Fumar y Alcohol</p>	<p>PreDM2 y síntomas depresivos <u>Moderados</u> con la incidencia de diabetes: <b>HR de 7.17 (95% CI 4.00– 12.88).</b> PreDM2 y síntomas depresivos <u>Altos</u>: <b>HR 7.77 (95% CI 4.33–13.93).</b></p>	<p>TDM2</p>
<p><b>Deschenes 2016 Canadá</b></p>	<p>Cohorte Prospectivo</p>	<p>4.6 años</p>	<p>2483</p>	<p>1060 varones 1426 mujeres</p>	<p>55 años (media), 54.5 años (mediana)</p>	<p>Odd Ratio (OR) de la incidencia de DM2 en la asociación entre Pre Diabetes y Síntomas de depresión y/o ansiedad.</p>	<p>La asociación que se encuentra entre la PreDM2 y el grado de síntomas depresivos con el desarrollo de DM2.</p>	<p>Altos y bajos</p>	<p>Fumar</p>	<p>Riesgo de TDM2 en el grupo de Pre DM2 y síntomas depresivos Elevados: <b>OR=10.65 (95% IC 4.60-24.66), p&lt;0.001.</b> Riesgo de TDM2</p>	<p>TDM2</p>

										en el grupo de Pre DM2 y síntomas depresivos leves: <b>OR 4.14 (IC 95% 2.17-7.88).</b>	
<b>Nubel 2021 Alemania</b>	Cohorte Prospectiva	11.9 años (media) (rango: 9.6–14.1 años)	1766	990 mujeres 776 varones	41.9(media), 41.5(media)	Radio de Riesgo Relativo (RRR) del impacto del Trastorno depresivo Mayor en los cambios glicémicos.	El impacto de MDD en los cambios glicémicos: Remisión (de PreDM2 a Normoglicemia), Estabilidad y Progresión (de PreDM2 a DM2 o de Normoglicemia a PreDM2).	–	–	Efecto del MDD en la incidencia de TDM2: Masculino: <b>OR 1.47(95% IC 0.53-4.08), p=0.456.</b> Femenino: <b>OR 0.74(95% IC 0.35-1.56), p=0.431.</b>	TM2

<b>Deschenes 2023 Irlanda</b>	Cohorte Prospectiva	9 años	72,428	42.008 mujeres 30.419 varones	54.4años (media)	Odds Ratio (OR) de la asociación entre Pre DM2 y síntomas depresivos y/o de ansiedad en el desarrollo de DM2.	La asociación que se encuentra entre la PreDM2 y el grado de síntomas depresivos con el desarrollo de DM2.	Síntomas elevados	Fumar y Alcohol	Riesgo de TDM2 en las personas con PreDM2 y síntomas depresivos: <b>OR=8.29 (95% IC=5.58-12.32) , p&lt;0.001.</b>	TDM2
---------------------------------------	------------------------	--------	--------	--	---------------------	---	---	----------------------	--------------------	--	------

**Tabla 2.** Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de Cohorte.

	Selección				Comparabilidad	Resultados			Puntaje	Juicio Final
	Representatividad de la Cohorte expuesta <sup>1</sup>	Selección de la Cohorte no expuesta <sup>2</sup>	Determinación de la exposición <sup>3</sup>	Resultado de interés <sup>4</sup>	Comparabilidad de las Cohortes <sup>5</sup>	Evaluación <sup>6</sup>	Longitud del seguimiento <sup>7</sup>	Adecuación del seguimiento <sup>8</sup>		
Everson-Rose, 2004		*	*	*			*		4	Mediano Riesgo No Satisfactorio
Graham, 2016.	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Bajo Riesgo Buen estudio
Deschennes, 2016.	*	*	*	*	*			*	6	Mediano Riesgo Satisfactorio
Nuble, 2021.	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Bajo Riesgo Buen estudio
Deschennes, 2023.	*	*	*	*	**	*	*		8	Bajo Riesgo Buen estudio

