

Asociación entre Depresión y Obesidad

Diversas alteraciones comunes a la obesidad y la depresión explican su asociación. Entre ellas se encuentran el hipercortisolismo, la resistencia a la leptina o anomalías en su actividad, la disfunción del sistema de recompensa dopaminérgico y el estado inflamatorio, puesto de manifiesto por el aumento en la expresión de caspasa-1 y del inflamasoma NLRP3.



Fuente: Molecular Psychiatry 24(1):18-33

Título original: Depression and Obesity: Evidence of Shared Biological Mechanisms

Autores: Milaneschi Y, Simmons W, Penninx B y colaboradores

Institución: VU University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; Laureate Institute for Brain Research, Tulsa, EE.UU.

Introducción

Estudios previos señalan una posible asociación entre la depresión y la obesidad. En este sentido, se ha postulado la existencia de adaptaciones anómalas en el funcionamiento de los mecanismos subyacentes a estos cuadros clínicos, los cuales se encuentran interrelacionados, y cuya permanencia en el tiempo se produciría por una potenciación recíproca. Por ello, es necesario evaluar las repercusiones de la información genética, los procesos metabólicos, los mensajeros químicos y de comunicación celular (hormonas y citoquinas), así como determinadas regiones o estructuras cerebrales, en dicha interrelación. Asimismo, la ubicuidad de la incidencia de la depresión y la obesidad y su aumento progresivo, en conjunto con la afectación del individuo y de los sistemas de salud, ponen de manifiesto la importancia fundamental del estudio de estas enfermedades en la práctica médica y en los ensayos clínicos. Cabe destacar que la depresión puede ser caracterizada a partir del criterio diagnóstico utilizado por el profesional médico para la identificación de los rasgos clínicos distintivos del trastorno depresivo mayor (TDM), o mediante el registro de la sintomatología que informa el paciente, en cuestionarios que califican la condición, respecto de la valoración de los puntajes asignados, bajo la consideración de un valor de corte. Por otra parte, el diagnóstico de obesidad responde a los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud, es decir que dicha afección se presenta en individuos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

El objetivo de la presente revisión fue describir los mecanismos biológicos subyacentes a la asociación entre depresión y obesidad.

Mecanismos compartidos en la obesidad y la depresión

Mediante la realización de metanálisis a partir de estudios transversales y longitudinales fue posible comprobar que un aumento en la incidencia de depresión se asociaba con mayor número de casos de obesidad. En particular, la evaluación de estudios longitudinales en metanálisis permitió determinar que los pacientes con obesidad eran más proclives a experimentar depresión, en forma equivalente a lo registrado en individuos con este trastorno del estado de ánimo que presentaban mayor predisposición a la obesidad; estos resultados ponen de manifiesto la reciprocidad en la aparición de ambas afecciones. Cabe destacar que se establece una correlación positiva, de mayor significancia, entre la depresión y la obesidad central – en la que se produce un exceso de tejido adiposo en la región abdominal–, respecto de la depresión y la obesidad difusa. Asimismo, se considera que diversos cuadros que se presentan en el contexto de la disfunción metabólica (resistencia a la insulina, dislipidemia, niveles elevados de proteína C-reactiva e hipertensión arterial) aumentan la propensión a presentar depresión en personas con obesidad, a diferencia de aquellos pacientes con esta afección que muestran un metabolismo equilibrado. Por otra parte, entre un 15% y 25% de los casos de TDM presentan alteraciones en el sistema nervioso autónomo, de manera que la manifestación de síntomas de depresión se produce en asociación con el aumento del apetito y del peso, lo cual determina mayor predisposición a presentar obesidad. Estos pacientes experimentan depresión atípica, en la que es posible registrar, asimismo, sensibilidad al rechazo o a las críticas, somnolencia excesiva, letargo y fatiga. Es importante mencionar que en la depresión melancólica el individuo pierde la capacidad de sentir satisfacción por la realización de actividades que antes disfrutaba (anhedonia), o de reaccionar de forma adecuada a los estímulos; experimenta disminución de sus capacidades cognitivas en combinación con alteraciones psicomotoras, cambios en el estado de ánimo y, de manera significativa, pérdida del apetito, con la consecuente reducción excesiva de peso (del 40% al 50% de los pacientes presentan estos dos últimos síntomas).

Diversos factores condicionan la asociación entre depresión y obesidad. Entre ellos, cabe destacar los genes múltiples, cuyos *loci* se encuentran en las proximidades de otros genes implicados en la determinación del IMC y que presentan altos niveles de transcripción, tanto en estructuras cerebrales que controlan el estado de ánimo (el sistema límbico) como en aquellas que regulan el equilibrio energético y el apetito (hipotálamo e hipófisis). Entre dichos genes es importante mencionar a *NEGR1*, necesario para la supervivencia y el desarrollo neuronal, cuyo producto participa en la regulación de la plasticidad sináptica de neuronas presentes en el hipotálamo, el hipocampo y la corteza cerebral, estructuras que desempeñan un papel central en el control del apetito y el estado de ánimo. Asimismo, entre las estructuras antes mencionadas, la amígdala y el hipocampo (sistema límbico), que están relacionadas con los estados depresivos y el estrés, son afectadas en su arquitectura (pérdida de neuronas) por acción del cortisol, secretado en forma sostenida por el aumento anómalo de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), durante períodos extensos. En este sentido, el hipercortisolismo no solo aumenta la incidencia de depresión (del 50% al 80% de los pacientes con síndrome de Cushing experimentan

TDM), sino que también se correlaciona con mayor propensión a presentar obesidad en la niñez y con la aparición de obesidad en aproximadamente el 50% de las personas adultas. Es importante mencionar que el incremento sostenido de cortisol promueve un aumento de tejido adiposo mediante el estímulo de la adipogénesis, la disminución del gasto energético (inhibición de la termogénesis a partir del tejido adiposo pardo) y el mayor consumo de alimentos de alto contenido calórico. Asimismo, el aumento en la actividad del eje HHA es inducido por citoquinas proinflamatorias, secretadas por diversas células inmunes y adipocitos blancos (infiltrados en otros tejidos por acción de los macrófagos). Por otra parte, el estado inflamatorio, puesto de manifiesto por el aumento en la expresión de caspasa-1 y del inflammasoma (complejo de proteínas) NLRP3, es característico en los adipocitos de individuos con obesidad y en las células mononucleares de la sangre periférica de personas con depresión.

En el estudio de los mecanismos implicados en la obesidad debe ser considerado el sistema leptina-melanocortina, ya que la primera es una hormona secretada por los adipocitos blancos, que interacciona con sus receptores localizados en las neuronas hipotalámicas liberadoras de melanocortina, péptido que permite activar otros núcleos del cerebro y, de esta forma, controlar el equilibrio energético mediante el aumento del gasto de energía y la inhibición del consumo de alimentos, respectivamente. En concordancia, en los cuadros graves de hiperfagia o de obesidad se observan mutaciones en los genes que codifican para el receptor de melanocortina 4 (MC4R), leptina o su receptor (*LEP* y *LEPR*), que alteran sus productos y suprimen su función biológica. Asimismo, la hiperfagia y el aumento de peso, presentes en manifestaciones de depresión atípica en el TDM, se correlacionan con niveles aumentados de leptina en sangre. En este sentido, se ha postulado que dicho incremento respondería a la presencia de resistencia a la leptina, debido a la disminución de su actividad en estructuras del sistema nervioso central, lo que aumentaría la propensión a experimentar depresión. Se ha propuesto que la leptina ejercería su control en el estado de ánimo mediante su acción en neuronas del hipocampo y de la corteza (modelos con animales), así como de la amígdala, y también en el eje HHA. Por otra parte, existen estructuras cerebrales que evalúan la información proveniente de los órganos internos, como la ínsula, cuya actividad ha sido asociada con la aparición de obesidad y depresión. En este sentido, en las neuroimágenes de personas adultas con obesidad se observa disfunción de la corteza insular, con reducción y aumento en la actividad inducida por la sensación de saciedad o el estímulo alimentario, respectivamente. Asimismo, tanto la ínsula como el hipotálamo presentan eferencias al sistema de recompensa dopaminérgico, conformado por las cortezas prefrontal medial y orbitofrontal (COF), y los núcleos estriado y pálido ventral, el cual permite, en la generación del apetito, vincular una experiencia placentera con la presencia del alimento. De esta forma, la hiperfagia en la depresión atípica se correlaciona con un exceso en la activación de los núcleos estriado y pálido ventral y de la COF.

Con respecto a los estudios efectuados en la determinación de la relación entre flora intestinal e incidencia de obesidad y depresión, se ha observado que la alteración de la proporción de bacteroidetes y firmicutes, y el aumento significativo de la abundancia de firmicutes respecto de otros filos de la microbiota intestinal se encontrarían asociados con la aparición respectiva de estas afecciones.

Conclusión

El estudio de los mecanismos biológicos (expresión de genes, actividad metabólica y neuroendocrina, activación neuronal y función de la microbiota) que subyacen a la aparición de la obesidad y la depresión, permitirá identificar la mayor propensión a presentar estos cuadros y la aplicación de estrategias terapéuticas específicas para cada caso clínico en particular.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020