

# La depresión mayor en la diabetes: mecanismos fisiopatológicos y su impacto sobre las conductas de autocuidado en las personas que viven con diabetes

*The major depressive disorder in diabetes: physiopathological processes and their impact on the self-care behavior of the people living with diabetes*

Humberto Cruzblanca Hernández\*

## Resumen

La diabetes y la depresión mayor constituyen dos problemas de salud pública; la primera es una pandemia y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la segunda es la principal enfermedad que provoca mayor tiempo de discapacidad (~ 15 años) en el orden laboral, escolar y social. La prevalencia de depresión mayor en la población que vive con diabetes es de dos a tres veces mayor respecto a la población que no padece esta enfermedad metabólica. La aparición de los síntomas depresivos afecta severamente la actitud, motivación y la toma de decisiones que requiere el individuo para enfrentar adecuadamente la diabetes y sus complicaciones. Pero también se dificulta el control de la glucemia porque algunos de los procesos fisiopatológicos asociados a la depresión mayor afectan los procesos que intervienen en la homeostasis de la glucosa. Por ejemplo, en la depresión melancólica el hipercortisolismo favorecerá la lisis del glucógeno hepático, o bien el déficit de serotonina en el cerebro afectará la percepción de saciedad y periféricamente la liberación de insulina. En este trabajo también se discute el papel de la obesidad como factor de riesgo para la diabetes y la depresión mayor y, desde un enfoque fisiológico, se propone que las citosinas proinflamatorias vinculan a la diabetes con la depresión mayor. Finalmente se discute cómo la depresión mayor impacta negativamente las conductas de autocuidado que debe seguir la persona con diabetes.

### Cómo citar este artículo

Cruzblanca Hernández, H. (2019). La depresión mayor en la diabetes: Mecanismos fisiopatológicos y su impacto sobre las conductas de autocuidado en las personas que viven con diabetes. *Entretextos*, 11(32), 1–14. <https://doi.org/10.59057/iberoleon.20075316.201932132>

\* Profesor-investigador titular de tiempo completo en el Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Colima. Doctor en Ciencias en Fisiología y Biofísica por el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

[cruzblan@uacol.mx](mailto:cruzblan@uacol.mx)

## Abstract

Diabetes and the major depressive disorder constitute huge challenges to the worldwide health public systems. Indeed, diabetes is a pandemic disease and according to the World Health Organization the major depressive disorder is the first illness producing more years (~15 years) living with disability. The prevalence of the major depressive disorder within the population living with diabetes is 2-3 times more than in the general population. When the person living with diabetes begins to express the depressive symptomatology, both its motivated behavior is turned-off and the decision making capabilities is disrupted, thereby affecting the activities required for the appropriate control of diabetes and its vascular, renal and neuronal complications. Besides, some pathophysiological processes underlying the major depressive disorder may affect the regulation of the glucose in blood. For instance, the hypercortisolism present in melancholic depression may promote the hepatic glycogenolysis or the brain serotonergic deficit might affect the perception of satiety during and the insulin release. The role of obesity as a risk factor for diabetes and depression is discussed and from a physiological approach it is proposed that inflammatory cytokines are the molecular messenger linking diabetes with the major depressive disorder. Finally, it is discussed how the major depressive disorder impact the self-care behavior of the person living with diabetes.

**Palabras clave:** diabetes, depresión, insulina, glucosa, cortisol, serotonina.

**Keywords:** Diabetes, Major depressive disorder, Insulin, Glucose, Cortisol, Serotonin.

## Criterios de diagnóstico para la diabetes y depresión mayor

La diabetes se define como la pérdida de la homeostasis de la glucosa por la insulina. El diagnóstico de esta enfermedad metabólica se hace cuando la glucosa venosa en ayuno es  $\geq 126$  mg/dl y la glucosa postprandial (2 h) es  $\geq 140$  mg/dl, y se confirma cuando la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es  $\geq 6.5$  %. Se reconocen dos tipos principales de diabetes: la tipo 1, la cual se debe a la incapacidad del páncreas para producir insulina y; la tipo 2, en donde las células de los tejidos insulinosensibles son incapaces de captar glucosa, como resultado de la resistencia a la insulina y la deficiente secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas. En este trabajo el término diabetes se refiere principalmente al tipo 2.

Por su parte, la depresión mayor (DM) se caracteriza por episodios en que las emociones y pensamientos negativos coexisten

La diabetes se define como la pérdida de la homeostasis de la glucosa por la insulina.

con déficit cognitivo y alteración en el apetito, sueño y libido. El diagnóstico de DM se basa en criterios subjetivos, siendo el instrumento preferido en los Estados Unidos de América y en México el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). El manual considera un núcleo de síntomas como: 1) estado de ánimo de tristeza, desesperanza o inutilidad; 2) nula motivación y 3) ausencia de placer. Cualquiera de estos síntomas debe acompañarse de déficit cognitivo, como dificultad para concentrarse, razonar y tomar decisiones, así como de un conjunto de síntomas somáticos como disminución o incremento del apetito, insomnio o hipersomnia, falta de energía o fatiga. Otros criterios de diagnóstico incluyen sentimientos de culpa, baja autoestima y pensamientos recurrentes de suicidio y muerte. La diagnosis se establece cuando cualquiera de los elementos del núcleo depresivo coexiste con al menos cuatro de los otros síntomas, por lo menos dos semanas, además de generar discapacidad en el ámbito laboral, escolar o social. El DSM-5 incluye al síndrome de ansiedad comórbida a la DM y excluye cualquier tipo de conducta de duelo; también debe excluirse que la persona se encuentre bajo la influencia de alguna droga o padezca alguna otra condición médica. Se reconocen dos subtipos de DM: 1) la melancólica y 2) la atípica. En la primera predominan los sentimientos de desesperanza y pesimismo; se ve acompañada de ansiedad, intenso alertamiento subjetivo que lleva al insomnio en la madrugada y hay hipercortisolemia. En la segunda predominan sentimientos de vaciedad, apatía, hay aislamiento social y los síntomas somáticos se caracterizan por hipersomnia, fatiga e hiperfagia. Otro tipo de síndrome es la distimia, que se caracteriza porque la conducta depresiva se manifiesta periódicamente, pero no precedida por una etapa de manía (como en el síndrome bipolar). Como puede apreciarse la ausencia de marcadores biológicos dificulta el estudio de la etiología, fisiopatología y tratamiento de la DM. Sin embargo, los avances en las neurociencias permitirán reformular desde bases más científicas, como sucede con la diabetes, la nosología y etiología de la conducta depresiva.

**La depresión mayor (DM) se caracteriza por episodios en que las emociones y pensamientos negativos coexisten con déficit cognitivo y alteración en el apetito, sueño y libido.**

De lo anterior es evidente en el primer nivel de atención médica que el profesional de la salud que atiende a personas con diabetes —también el educador— debe tener la habilidad suficiente para identificar si esta atraviesa o no por alguna etapa de duelo (diagnóstico reciente, amputación, etc.) para poder canalizarlo adecuadamente a la especialidad que corresponda (psicología o psiquiatría), ya que un estado de tristeza o desánimo no significa *per se* la presencia de DM.

## **Epidemiología y factores de riesgo de la diabetes y depresión mayor**

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut, 2016) reporta una prevalencia de diabetes del 9.4 %, no habiendo diferencia significativa entre géneros (10.3 % en mujeres y 8.4 % en hombres); a partir de los 50 años la prevalencia se incrementa significativamente (17.4-30.3 %) respecto a edades tempranas. Considerando la historia natural de la enfermedad esto implica que la resistencia a la insulina empieza a los 35-40 años de edad. El principal factor de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 es la obesidad, la cual se combina con cierta predisposición genética aso-

ciada a polimorfismos en genes que participan en la síntesis o liberación de insulina o en su señalización celular (Bonfont, 2015). En México 3 de cada 10 niños tiene sobrepeso y en la edad adulta se incrementa al 70%; de la misma manera, la prevalencia de los tres tipos de obesidad se ubica en un 70-75% (Ensanut, 2016). Cuando la estadística se realiza a partir de los 20 años de edad, México ocupa el primer lugar mundial en prevalencia de diabetes tipo 2.

En México la última encuesta de epidemiología psiquiátrica estimó una prevalencia de DM del 4.5 % en la población adulta y de 1.7 % antes de los 18 años (Belló, Puentes-Rosas, Medina-Mora y Lozano, 2005; Benjet, Borges, Medina-Mora, Fleiz-Bautista y Zambrano-Ruiz, 2004). En contraste con la diabetes la prevalencia en la mujer es mayor que en el hombre, en una proporción de dos a uno. Por ejemplo, la prevalencia en la mujer adulta es del 5.8 % mientras que en el hombre es de 2.5 %, y esta proporción se mantiene para edades más tempranas.

La DM se origina por la interacción de factores genéticos, epigenéticos y del medioambiente que gradualmente alteran la bioquímica, citoarquitectura y función de la corteza prefrontal (CPF) y de áreas del sistema límbico (Cruzblanca, Lupercio, Collas y Castro, 2016). Dentro de los factores genéticos se incluyen (McIntosh, Sullivan, & Lewis, 2019): el polimorfismo G1463A del gen para la enzima triptófano hidroxilasa tipo 2; el polimorfismo C(-1019)G en el promotor del gen del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, resultando en aumento de su expresión, como autorreceptor, en el núcleo *Raphe* dorsal. El aumento en la densidad del auto-receptor 5-HT<sub>1A</sub> se asocia con mayor frecuencia de ideación suicida en pacientes con DM (Sullivan et al., 2015). Dentro de los factores ambientales se considera al estrés crónico como un factor de riesgo; esto es consistente con el hecho de que factores psicosociales que se correlacionan con mayor riesgo de DM o distimia en la edad adulta, particularmente en la mujer, incluyen la violencia física o psicológica en la infancia (Ibarra-Alcantar, Ortiz-Guzmán, Alvarado-Cruz, Graciano-Morales y Jiménez-Genchi, 2010) o, en su caso, conflictos bélicos prolongados (Campo-Arias, Cenida Oviedo y Herazo, 2014). Estudios en roedores bajo estrés crónico, como la separación materna temprana o el rechazo social, indican que el grado de acetilación o metilación de las histonas es el mecanismo epigenético que vincula a los factores ambientales con la carga génica del individuo (Peña, 2014). Como se menciona en el siguiente apartado el estrés crónico provoca la desregulación del eje hipotálamo-pituitaria-corteza adrenal (HPA), y por ende hipercortisolemia, para desencadenar la cascada epigenética.

**El principal factor de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 es la obesidad, la cual se combina con cierta predisposición genética asociada a polimorfismos en genes que participan en la síntesis o liberación de insulina o en su señalización celular (Bonfont, 2015).**

## **Fisiopatología básica de la diabetes y depresión mayor**

El conocimiento que se tiene sobre la fisiopatología de ambas enfermedades es muy complejo en cualquiera de sus niveles de organización biológica (molecular, celular y orgánico); por ello, aquí solo se describen algunos aspectos generales de los procesos fisiopatológicos que pueden converger en ambas enfermedades y que permitan establecer una hipótesis general biológica sobre su asociación epidemiológica.

Como ya se mencionó la insulina es la hormona responsable de amortiguar el aumento de la glucosa plasmática postprandial; en contraste, son varias las hormonas contrarreguladoras que durante los periodos de ayuno estimulan la lisis del glucógeno hepático incluyendo, en orden de acción, el glucagón, adrenalina, cortisol y la hormona de crecimiento. El acople metabolismo-excitación-secreción en las células  $\beta$  del páncreas se inicia cuando al aumentar la glucosa en el plasma esta es transportada al interior de las células  $\beta$  del páncreas, en donde se metaboliza para la síntesis de ATP. El resultado de ello es la despolarización de la membrana con la consecuente liberación de la insulina (Rorsman & Ashcroft, 2018). Una vez que se libera la insulina la hormona activa varios procesos, entre ellos en el hepatocito y músculo esquelético estimula el transporte de glucosa para la glucogénesis, en el adipocito estimula el transporte de glucosa y de ácidos grasos libres para la lipogénesis. En la obesidad varios procesos fisiopatológicos contribuyen a la resistencia a la insulina: 1) lipo- o glucotoxicidad (Poitout & Robinson, 2008); 2) citosinas proinflamatorias como las interleucinas 6 o  $1\beta$  (IL-6 e IL- $1\beta$ , respectivamente) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Valdearcos, Xu & Koliwad, 2015), y 3) estrés oxidativo. El resultado de estos procesos es una gradual mayor demanda de secreción de insulina que conduce a hiperinsulinismo y eventualmente a la apoptosis de las células  $\beta$  (Remedi & Nicholls, 2009); al perderse la funcionalidad de las células  $\beta$  y reducirse su masa pancreática se manifiestan los síntomas de la diabetes.

Respecto a la fisiopatología de la DM se han propuesto dos hipótesis complementarias: la monoaminérgica, la cual establece que el déficit de la transmisión por la serotonina o noradrenalina en el cerebro provoca los síntomas depresivos; la neurotrófica plantea que la disminución en la expresión del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) contribuye a la génesis del síndrome depresivo. Cualquiera que sea el mecanismo predominante este debe explicar los cambios morfofuncionales que se observan en el cerebro de personas con diagnóstico de DM. Los más frecuentes son: reducción del volumen del hipocampo, cambios en la estructura y función de la CPF dorsolateral y orbitofrontal y aumento en el metabolismo del área 25 de la corteza cingulada anterior (Cruzblanca, Lupercio, Collas y Castro, 2016).

Por tanto, la sintomatología depresiva puede ser causada por mecanismos diferentes o la combinación de ellos. Por ejemplo, los individuos que porten el polimorfismo G1463A del gen para la enzima triptófano hidroxilasa tipo 2, el déficit de la transmisión monoaminérgica se deberá a la menor síntesis de serotonina (5-HT); los portadores del polimorfismo C(-1019) G en el promotor del gen del receptor 5-HT<sub>1A</sub> verán atenuada la liberación de 5-HT en la CPF y sistema límbico; en aquellas que no porten los anteriores polimorfismos pero que muestren aumento en la expresión de la monoaminoxidasa A el déficit monoaminérgico se deberá a la mayor degradación de 5-HT y noradrenalina (NA).

Por su parte, el déficit neurotrófico está ligado a la desregulación del eje HPA. Normalmente este sistema neuroendócrino prepara al organismo, junto con el sistema adrenérgico, para conductas de competencia, defensa o escape. El eje HPA se origina en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN, por

**La exposición crónica del tejido nervioso a niveles altos de cortisol reduce la expresión del BDNF, una neurotrofina que estimula la neurogénesis, sinaptogénesis y sobrevivencia neuronal (Vialou, Feng, Robison & Nestler, 2013).**

sus siglas en inglés) en donde residen las neuronas que sintetizan el factor liberador de corticotropinas (CRF, por sus siglas en inglés), el cual es liberado al sistema portal de la eminencia media; en la pituitaria el CRF estimula la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH, por sus siglas en inglés); finalmente la ACTH al entrar a la circulación sistémica, en el riñón actúa en las células de la corteza adrenal para estimular la síntesis y secreción del cortisol. Este último elemento hormonal del eje HPA actúa en diferentes tejidos, por ejemplo: en el hígado estimula la lisis del glucógeno, aumentando la disponibilidad de glucosa para el cerebro y otros tejidos incluyendo el corazón y musculo esquelético; en el cerebro el cortisol, en conjunto con la NA liberada por las neuronas del *locus coeruleus*, aumenta el alertamiento subjetivo. Como cualquier elemento de un sistema de homeostasis, el cortisol regula al eje HPA vía el control de la síntesis de CRF (Peters et al., 2007). Sin embargo, el estrés crónico desregula al eje HPA provocando hipercortisolemia (Wong et al., 2000). La exposición crónica del tejido nervioso a niveles altos de cortisol reduce la expresión del BDNF, una neurotrofina que estimula la neurogénesis, sinaptogénesis y sobrevivencia neuronal (Vialou, Feng, Robison & Nestler, 2013). La asociación entre estrés crónico y DM se pone de manifiesto en la depresión melancólica en donde los pacientes muestran hipercortisolemia (Wong et al., 2000).

Como es de esperarse, en el cerebro existe una compleja interacción entre las monoaminas, el BDNF y el cortisol. Por ejemplo, el BDNF promueve la diferenciación y sobrevivencia de las neuronas serotoninérgicas (Martinowich & Lu, 2008). Pero también la 5-HT ejerce función neurotrófica ya que vía distintos receptores estimula la proliferación y neurogénesis en el hipocampo y zona subventricular (Banar, Hery, Printemps & Daszuta, 2004). Por su parte, los glucocorticoides regulan a la baja la expresión del receptor postsináptico 5-HT<sub>1A</sub> (Chalmers, Kwak, Mansour, Akil & Watson, 2003), y cuya densidad se ve consistentemente disminuida en la CPF, hipocampo y amígdala de personas con DM (Savitz, Luki & Drevets, 2009). Asimismo, en pacientes con DM melancólica el hipercortisolismo está acompañado con hiperactividad del sistema noradrenérgico del cerebro (Wong et al., 2000). Puede ahora uno comenzar a imaginarse que individuos que sufrieron estrés crónico durante la infancia verán modificada la neuroquímica y citoarquitectura fina de su cerebro, volviéndolos altamente susceptibles a la DM. O en sentido contrario, portadores de polimorfismos en genes del metabolismo de las monoaminas tendrán mayor susceptibilidad a los efectos del estrés en la edad adulta.

Individuos que sufrieron estrés crónico durante la infancia verán modificada la neuroquímica y citoarquitectura fina de su cerebro, volviéndolos altamente susceptibles a la DM.

### **Prevalencia de DM en la población con diabetes: posible mecanismo fisiopatológico**

Se conoce que la prevalencia de DM en la población que vive con diabetes es mayor respecto a la población en general, en proporción 3:1 para la diabetes tipo 1 y de 2:1 para la diabetes tipo 2 (Roy & Lloyd, 2012). En esta sección se plantea la pregunta: ¿cuáles pueden ser los posibles sustratos



biológicos de esta asociación diabetes-DM? Quizá el mecanismo causal en la diabetes tipo 1 está relacionado con el hecho de que el aminoácido esencial triptófano es el precursor de la 5-HT; es decir, en el cerebro la síntesis de este neurotransmisor está ligada a la ingesta de alimentos que contengan triptófano. En este contexto se conoce que la insulina postprandial estimula la captación cerebral de triptófano y de esta manera vuelve la síntesis de 5-HT dependiente de la insulina (Lam & Heisler, 2007). Entonces, es posible que en la diabetes tipo 1 se pueda propiciar un déficit en la transmisión de serotonina del cerebro si el suministro de insulina exógena no se corresponde con la ingesta de alimentos ricos en triptófano, o bien se come menos por miedo a la hipoglucemia.

Respecto a la diabetes tipo 2, su asociación con la DM puede empezar a entenderse a partir del impacto que ejerce la obesidad sobre ambas enfermedades. Está fuera de duda que la obesidad es un factor de riesgo para la diabetes tipo 2, pero también hay estudios epidemiológicos reportando mayor riesgo de DM en personas con obesidad (Simon et al., 2006; Dixon, Dixon & O'Brien, 2003), o bien mayor riesgo de obesidad durante la juventud o adultez en personas con síntomas depresivos durante la infancia o adolescencia (Goodman & Whitaker, 2002; Liem, Sauer, Oldehinkel & Stolk, 2008). Aunque es incierto si la obesidad conduce a la depresión o viceversa, un proceso que puede vincular a ambas es la inflamación metabólica: una forma de inflamación crónica de bajo grado que se desarrolla por la ingesta recurrente de alimentos ricos en ácidos grasos (Valdearcos, Xu & Koliwad, 2015).

**Respecto a la diabetes tipo 2, su asociación con la DM puede empezar a entenderse a partir del impacto que ejerce la obesidad sobre ambas enfermedades.**

En la obesidad la expansión del tejido adiposo provoca que los adipocitos, y los macrófagos que infiltran al tejido adiposo, secreten citosinas proinflamatorias como la IL-6, IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$ , que contribuyen a la resistencia a la insulina en el propio adipocito. Pero además los ácidos grasos libres (AGL) liberados por el tejido adiposo alcanzan el tercer ventrículo cerebral y a nivel de la eminencia media, en donde la barrera hematoencefálica es porosa, son censados por las células de microglía residentes del núcleo arqueado (Arc) del hipotálamo. Este tipo de células de la glía tienen función inmunológica y responden a los AGL secretando TNF- $\alpha$ , generando un estado conocido como inflamación hipotalámica de mayor rapidez y lenta reversión que la propia inflamación metabólica periférica (Valdearcos, Xu & Koliwad, 2015).

El núcleo Arc contiene dos tipos de neuronas que participan en la regulación de la ingesta y el gasto energético al integrar señales periféricas hormonales (leptina, grelina e insulina) y metabólicas (glucosa): las neuronas AgRP/NPY, que son estimuladas por la grelina (la hormona del hambre) e inhibidas por la alta glucosa (> 5 mM) y las neuronas POMC/CART, que son estimuladas por la leptina, desencadenando la percepción de saciedad y estimulando la termogénesis. Pues bien, el TNF- $\alpha$  reduce la respuesta de las neuronas del Arc a estas señales periféricas y por ende provoca hiperfagia y menor gasto energético; además esta acción hipotalámica se traduce periféricamente en resistencia a la insulina y déficit en la secreción de la hormona (Arruda et al., 2011; Romanatto et al., 2007). Otro efecto del TNF- $\alpha$  en el Arc es inhibir la neurogénesis limitando en el adulto la generación de nuevas neuronas POMC/CART (Valdearcos, Xu & Koliwad, 2015). En resumen, este proceso inflamatorio local altera la estructura y funcionalidad del Arc modificando dramáticamente

la regulación central del balance energético, y en los tejidos periféricos la respuesta y secreción de insulina. En el adulto obeso la limitada capacidad de remodelación morfofuncional del Arc puede precipitar la evolución de la diabetes.

Se ha propuesto que un proceso inflamatorio puede contribuir a la fisiopatología de la DM (Raison & Miller, 2011). Esta hipótesis parte de la observación de que el 50 % de los pacientes con cáncer al ser tratados con interferon-alfa (INF- $\alpha$ ) presentan, durante los primeros tres meses, sintomatología que cumple los criterios de diagnóstico de DM; si se incluyen solo dos de los síntomas depresivos (siendo uno de ellos la fatiga) el porcentaje se incrementa al 90 %. La conducta depresiva inducida por INF- $\alpha$  se debe, en parte, al incremento en la señalización de la IL-6 y TNF- $\alpha$  (Prather, Rabinovitz, Pollock & Lotrich, 2009; Raison, Borisov, Woolwine, Massung & Miller, 2010). Hay evidencia de que el INF- $\alpha$  reduce el nivel de triptófano plasmático y que la magnitud del efecto se correlaciona con la severidad de la sintomatología depresiva (Capuron et al., 2002), sugiriendo que esta se debe a la depleción de la 5-HT en el cerebro tal y como lo establece el mecanismo monoaminérgico de la DM.

Una vez expuesto el papel que tienen las citosinas proinflamatorias en la resistencia a la insulina, así como su acción prodepresiva, aquí se propone que en la diabetes tipo 2 la sintomatología de la DM se origina por la desregulación del eje HPA. Este mecanismo se propone en personas con diabetes tipo 2 que sean obesas o cuya dieta continúe siendo rica en grasas. De esta manera, los AGL al alcanzar al tercer ventrículo cerebral también activarían a la microglía residente en el PVN liberando así citosinas proinflamatorias sobre las neuronas que expresan el CRF y desregulando al eje HPA. Lo anterior se infiere porque en pacientes con hepatitis C tratados agudamente (cuatro semanas) con INF- $\alpha$  solo aquellos pacientes que desarrollaron DM presentaron mayor nivel plasmático de cortisol y ACTH (Capuron et al., 2003). La actividad del eje HPA tiene un ritmo circadiano que se manifiesta con un incremento plasmático inicial de cortisol (o de ACTH) alrededor de las 11 p. m., alcanzando un pico cerca de las 7 a. m. del día siguiente; tiempo después el nivel de cortisol comienza a reducirse hasta mantenerse estable por la tarde y parte de la noche (Wong et al., 2000). La desregulación del eje HPA también se manifiesta cuando se modifica su ritmo circadiano, el cual también se ha asociado a la génesis de la sintomatología depresiva (Deuschle et al., 1997). Efectivamente, cuando el INF- $\alpha$  se administra crónicamente (8-12 semanas) la fase diurna de secreción de cortisol y ACTH se aplana y durante el anochecer aumenta el nivel de estas hormonas, siendo estos efectos correlacionados con la sintomatología depresiva (Raison, Borisov, Woolwine, Massung & Miller, 2010). Se desconoce si en el humano el estrés crónico está asociado a un proceso inflamatorio; sin embargo, en el modelo murino de separación temprana de la madre se observa aumento de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en el líquido cefalorraquídeo e, interesantemente, este efecto es revertido por el tratamiento con el antidepresivo imipramina (Réus et al., 2013).

**Desde luego, se desconoce si en la obesidad y diabetes las citosinas proinflamatorias liberadas en los núcleos Arc o PVN desregulan el eje HPA; sin embargo, esta es una hipótesis atractiva que permite comenzar a abordar las bases biológicas del vínculo entre diabetes y DM.**



Desde luego, se desconoce si en la obesidad y diabetes las citosinas proinflamatorias liberadas en los núcleos Arc o PVN desregulan el eje HPA; sin embargo, esta es una hipótesis atractiva que permite comenzar a abordar las bases biológicas del vínculo entre diabetes y DM. El mecanismo inflamatorio en el hipotálamo es interesante porque puede actuar en ambos sentidos, es decir, la conducta depresiva generada por este mecanismo puede derivar en obesidad o viceversa. Desafortunadamente los estudios globales de prevalencia de DM no incluyen en su diseño si la persona es obesa o vive con diabetes (Ferrari et al., 2013).

## Conductas de autocuidado y DM

La DM, o cualquier otra conducta depresiva, ejercen gran impacto en las actitudes y acciones que se requieren para el control eficaz de la glucemia y la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes. En este apartado se intenta sistematizar, sin proponer algún orden de importancia, algunas asociaciones directas de aquellos síntomas de la DM (figura 1) que pueden afectar las conductas de autocuidado propuestas por la American Association of Diabetes Educators: 1) alimentación saludable; 2) activación física y ejercicio; 3) automonitoreo (glucemia y presión arterial); 4) tratamiento farmacológico (fármacos o insulina); 5) complicaciones agudas (hipo- o hiperglucemia); 6) reducir riesgos (nefropatía, retinopatía, neuropatía, etc.); 7) actitud saludable.

Es evidente que la DM va a bloquear cualquier actitud saludable para enfrentar los retos que implican el manejo de la diabetes. De inicio, un estado de ánimo de tristeza, desesperanza e inutilidad evitará que la persona con diabetes manifieste alguna motivación para el control eficaz de la glucemia. La carencia de motivación se va a reflejar, por ejemplo, en falta de interés por aprender la habilidad del automonitoreo de la glucosa o el cuidado de adquirir una alimentación saludable. Aun si se le enseñó a usar el glucómetro es posible que el déficit de memoria haga que la persona cometa errores en el proceso de medición (olvidar lavarse las manos, sacar las tiras reactivas antes de preparar el punzón, etc.). Otro síntoma de la DM es la incapacidad de la persona para tomar decisiones; esta habilidad es fundamental para saber manejar estados de hiperglucemia o hipoglucemia, o bien para saber qué hacer cuando se modificó la dieta o cuando ese día no se realizó actividad física. En suma, el manejo eficaz de la diabetes requiere procesar información diaria de los valores de la glucemia y tomar las decisiones correctas.

**De inicio, un estado de ánimo de tristeza, desesperanza e inutilidad evitará que la persona con diabetes manifieste alguna motivación para el control eficaz de la glucemia.**

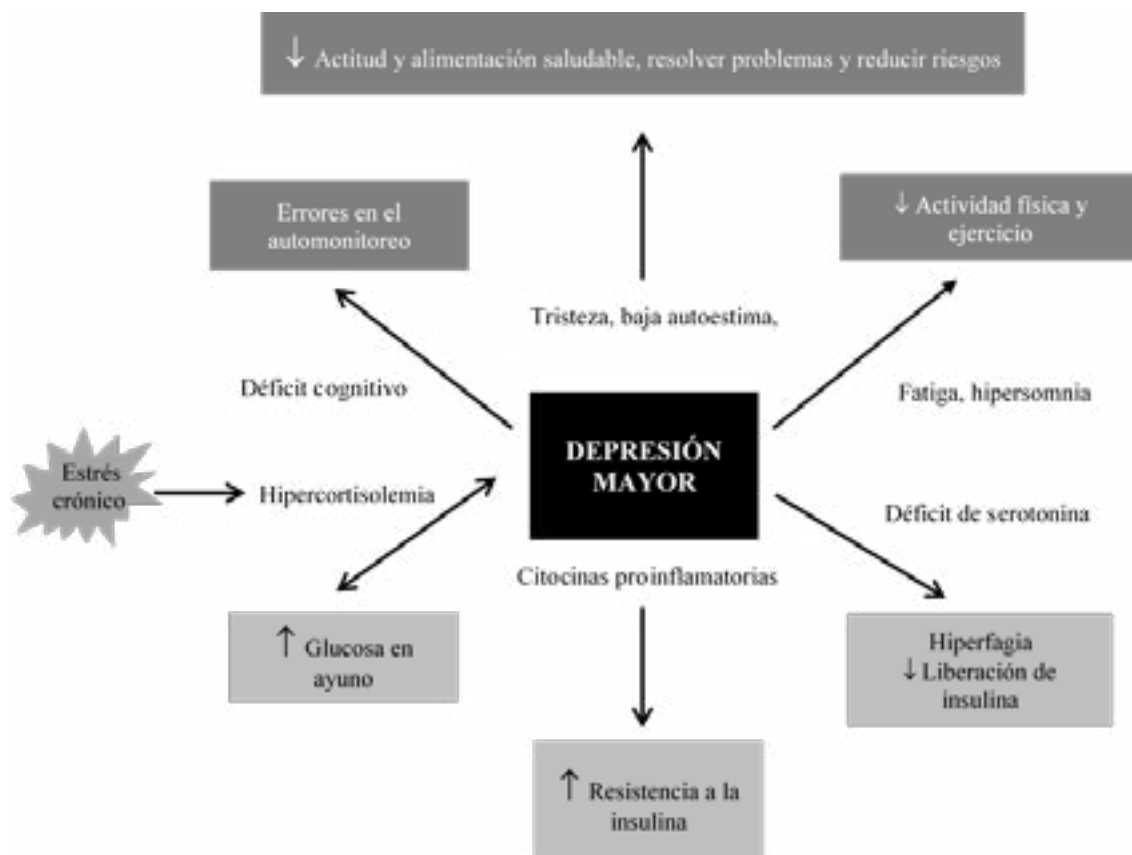


Figura 1. La depresión mayor en la diabetes. Se indica el efecto de los síntomas de la depresión sobre las conductas de autocuidado (recuadros superiores) y de los mecanismos fisiopatológicos sobre el control de la glucemia (recuadros inferiores). Nótese que el estrés crónico, al provocar hipercortisolemia, es un factor de riesgo tanto para la DM como para el control de la glucosa en ayuno; para mayor explicación véase el texto.

La fisiopatología asociada a la DM también puede afectar el control de la glucemia (figura 1). Por ejemplo, las personas con depresión melancólica tendrán dificultad para manejar su glucemia en ayuno por el exceso de cortisol; recuérdese que esta hormona contrarreguladora estimula la lisis del glucógeno hepático. Así también, en la célula adiposa la hipercortisolemia exacerbaría la liberación de ácidos grasos y de esta manera generaría mayor resistencia a la insulina. El insomnio presente en la DM melancólica sería otro factor que exacerbe la deficiente respuesta a la insulina; por ejemplo, en individuos sanos sometidos a 4 horas de sueño se reduce en cerca del 30 % la tolerancia a la glucosa, la respuesta aguda de la insulina a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, en comparación con aquellas personas con 12 horas de sueño (Hanlon & Van Cauter, 2011). Coincidiendo con lo anterior, un estudio realizado en adultos con diabetes tipo I y con periodos de sueño menor a 6 horas mostraron deterioro del control glucémico a juzgar por el aumento en la HbA1c (Borel, 2013).

Por otro lado, si una persona con diabetes presenta DM cuya raíz sea el déficit de la transmisión de serotonina presentará dificultades en el manejo de su glucemia y predisposición a comer en

exceso. Lo segundo se debe a que la 5-HT tiene los mismos efectos que la leptina sobre las neuronas POMC/CART (excitación) y AgRP/NPY (inhibición) y por ende promoviendo la saciedad y el gasto energético (Heisler et al., 2006). De hecho, se considera al sistema serotoninérgico del Arc como blanco terapéutico para el tratamiento de la obesidad (Garfield & Heisler, 2009); además de que a diferencia de la leptina, que en el obeso adulto hay resistencia a la hormona, el sistema serotoninérgico no se desensibiliza (Burke et al., 2014).

Respecto a la acción periférica de la 5-HT se sabe que el páncreas recibe inervación serotoninérgica de los núcleos del *Rafé dorsal* y del *Rafé pallidus*, constituyendo una vía parasimpática a través del núcleo motor dorsal del nervio vago (*Rafé dorsal*) y una ruta simpática (*Rafé pallidus*) vía la columna intermedio lateral de la medula espinal; la primera estimula la secreción de insulina mientras que la segunda la inhibe (Lam & Heisler, 2007). En principio, el déficit de la transmisión serotoninérgica en la DM se atribuye a la menor liberación de 5-HT del *Rafé dorsal* hacia la PFC; este déficit se trasladaría al páncreas reduciendo la secreción de insulina. Coincidiendo con lo anterior, el antidepresivo e inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT, fluoxetina, mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en humanos con diabetes (Breum, 1995).

## Conclusión

La depresión mayor tiene efectos perniciosos sobre el manejo de la diabetes; sus síntomas inciden negativamente sobre las conductas de autocuidado y sus mecanismos fisiopatológicos favorecen la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.

## Referencias bibliográficas

- Adeghate, E., Ponery A. S., Pallot, D., Parvez, S. H., & Singh, J. (1999). Distribution of serotonin and its effect on insulin and glucagon secretion in normal and diabetic pancreatic tissues in rat. *Neuroendocrinol Lett*, 20, 315-322.
- Arruda, A. P., Milanski, M., Coope, A., Torsoni, A. S., Ropelle, E., Carvalho, D. P., Carnevali, D. P., & Velloso, L. A. (2011). Low-grade hypothalamic inflammation leads to defective thermogenesis, insulin resistance, and impaired insulin secretion. *Endocrinology*, 152(49), 1314-1326.
- Banasr, M., Hery, M., Printemps, R., & Daszuta, A. (2004). Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology*, 29, 450-460.
- Belló, M., Puentes-Rosas, E., Medina-Mora, M. E., y Lozano, R. (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México*, 47(1), S4-S11.
- Benjet, C., Borges, G., Medina-Mora, M. E., Fleiz-Bautista, C., y Zambrano-Ruiz, J. (2004). La depresión con inicio temprano: prevalencia, curso natural y latencia para buscar tratamiento. *Salud Pública de México*, 46(5), 417-424.
- Bonnefont, A. & Froguel, P. (2015). Rare and common genetic events in type 2 diabetes: what should biologist know? *Cell Metabolism*, 21, 357-368.

- Borel, A.-L., Baguet, J.-P., Pépin, J.-L., Netter, S., Nasse, L., & Benhamou, P.-Y. (2013). Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 36, 2902-2908.
- Breum, L., Bjerre, U., Bak, J. F., Jacobsen, S., & Astrup, A. (1995). Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor activity. *Metabolism*, 44, 1570-1576.
- Burke, L. K., Doslikova, B., D'Agostino, G., Garfield, A. S., Farooq, G., Burdakov, D., Low, M. J., Rubinstein, M., Evans, M. L., Billups, B., & Heisler, L. K. (2014). 5-HT obesity medication efficacy via POMC activation is maintained during aging. *Endocrinology*, 155(10), 3732-3788.
- Campo-Arias, A., Cenida Oviedo, H., y Herazo, H. (2014). Prevalencia de síntomas, posibles casos y trastornos mentales en víctimas del conflicto armado interno en situación de desplazamiento en Colombia: una revisión sistemática. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 43(4), 177-185.
- Capuron, L., Raison, C. L., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2003). Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1342-5.
- Capuron, L., Ravaut, A., Neveu, P. J., Miller, A. H., Maes, M., & Dantzer, R. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry*, 7(5), 468-473.
- Chalmers, D. T., Kwak, S. P., Mansour, A., Akil, H. & Watson, S. J. (2003). Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNA expression. *J Neurosci*, 13(3), 914-923.
- Cruzblanca Hernández, H., Lupercio Coronel, P., Collas Aguilar, J., y Castro Rodríguez, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Mental*, 39(1), 47-58.
- Deuschele, M., Schweiger, U., Weber, B., Gotthard, U., Korner, A., Schmider, J., Standhardt, H., Lammers, C.-H. & Heuser, I. (1997). Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(1), 234-8.
- Dixon, J. B., Dixon, M. E., & O'Brien, P. E. (2003). Depression in association with severe obesity: changes with weight loss. *Arch Intern Med*, 163(17), 2058-2065.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut, 2016). Recuperado de <http://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>.
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. F., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age and year: findings from the global burden disease study 2010. *PLOS Medicine*, 10(11), doi: 10.1371/journal.pmed.1001547.
- Garfield, A. S., & Heisler, L. K. (2009). Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *J Physiol* 587(1), 49-60.
- Goodman, E., & Whitaker, R. C. (2002). A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics*, 109(3), 497-504.
- Hanlon, E. C., & Van Cauter, E. (2011). Quantification of sleep behavior and of its impact on the cross-talk between the brain and peripheral metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(3), 15609-16, doi: 10.1073/pnas.1101338108.

- Heisler, L. K., Jobst, E. E., Sutton, G. M., Zhou, L., Borok, E., Thornton-Jones, Z.,... Cowley, M.A. (2006). Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron*, 51(2), 239-249.
- Ibarra-Alcantar, M. C., Ortiz-Guzmán, J. A., Alvarado-Cruz, F. J., Graciano-Morales, H., y Jiménez-Genchi, A. (2010). Correlatos del maltrato físico en la infancia en mujeres adultas con trastorno distímico o depresión mayor. *Salud Mental*, 33(4), 317-324. Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252010000400003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252010000400003&lng=es&tlng=es)
- Lam, D. D., & Heisler, L. K. (2007). Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med*, 9(5), 1-24.
- Liem, E. T., Sauer P. J. J., Oldehinkel A. J., & Stolk, R. P. (2008). Association between depressive symptoms in childhood and adolescence and overweight in later life. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 162(10), 981-988.
- Martinowich, K., & Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 73-83.
- McIntosh, A. M., Sullivan, P. F., & Lewis, C. M. (2019). Uncovering the genetic architecture of major depression. *Neuron*, 102(1), 91-103.
- Peña, C. J., Bagot, R. C., Labonté, B., & Nestler, E. J. (2014) Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *J Mol Biol*, 426(20), 3389-412.
- Peters, A., Conrad, M., Hubold, C., Schweiger, U., Fischer, B., & Fehn, H. L. (2007). The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback. *Am J Physiol Regul Comp Physiol*, 293(1), R83-R98.
- Poitout, V., & Robinson, R. P. (2008). Glucolipotoxicity: fuel excess and  $\beta$ -cell dysfunction. *Endocrine Rev*, 29(3), 351-366.
- Prather, A. A., Rabinovitz, M., Pollock, B. G., & Lotrich, F. E. (2009). Cytokine-induced depression during IFN- $\alpha$  treatment: the role of IL-6 and sleep quality. *Brain Behav Immun*, 23(8), 1109-116.
- Raison, C. L., Borisov, A. S., Woolwine, B. J., Massung, B., & Miller, A. H. (2010). Interferon- $\alpha$  effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry*, 15(5), 535-547.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2011). Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep*, 13(6), 467-475.
- Remedi, M. S., & Nicholls, C. G. (2009). Hyperinsulinism and diabetes: genetic dissection of  $\beta$  cell metabolism-excitation coupling in mice. *Cell Metabolism*, 10(6), 442-453.
- Réus, G. Z., Dos Santos, M. A. B., Abelaira, H. M., Ribeiro, K. F., Petronilho, F., Vuolo, F., Colpo G. D., Pfaffensteller, B., Kapczinsky, F., Dal-Pizzol, F., & Quevedo, J. (2013). Imipramine reverses alterations in cytokines and BDNF levels induced by maternal deprivation in adult rats. *Behav Brain Res*, 242, 40-46.
- Romanatto, T., Cesquini, M., Amaral, M. E., Roman, E. A., Moraes, J. C., Torsoni, M. A., Cruz-Neto, A. P., & Velloso, L. A. (2007). TNF- $\alpha$  acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient-effects on leptin and insulin signaling pathways. *Peptides*, 28(5), 1050-8.
- Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic  $\beta$ -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiol Rev*, 98(1), 117-214.

- Roy, T., & Lloyd, C. E. (2012). Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affective Disorders*, 142, S8-S21.
- Savitz, J., Luki, I., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol*, 88(1), 17-31.
- Simon, G. E., Korff, M. V., Saunders, K., Migliorietti, D. L., Crane, P. K., Van Belle, G., & Kessler, R. C. (2006). Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, pp. 824-830.
- Sullivan, G. M., Uquendo, M. A., Milak, M., Miller, J. M., Burke, A., Ogden, R. T., Parsey, R. V., & Mann, J. J. (2015). Positron emission tomography quantification of serotonin<sub>1A</sub> receptor binding in suicide attempters with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*, 72(2), 169-178.
- Valdearcos, M., Xu, A. W., & Koliwad, S. K. (2015). Hypothalamic inflammation in the control of metabolic function. *Annu Rev Physiol*, 77, 131-160.
- Vialou, V., Feng, J., Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2013). Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 53, 59-87.
- Wong, M-L., Kilng, M.A., Munson, P.J., Listwak, S., Licino, J., Prolo, P., Karp, B., McCutcheon, I. E., Geraciotti, T. D., DeBellis, M. D., Rice, K. C., Goldstein, D. S., Veldhuis, J. D., Chrousos, J. P., Oldfield, E. H., McCann, S. M., & Gold, P.W. (2000). Prolonged and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features; relation to hypercortisolism and corticotrophin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(1), 325-330.

Artículo recibido: 31-3-2019

Aceptado: 6-6-2019