

## Depresión y diabetes: de la epidemiología a la neurobiología

Jorge I. Castillo-Quan, Divia J. Barrera-Buenfil, Julia M. Pérez-Osorio, Fernando J. Álvarez-Cervera

**Introducción.** La diabetes mellitus y la depresión constituyen las enfermedades más prevalentes en el mundo, dentro de sus respectivas áreas de estudio, la metabólica y la psiquiátrica. Sin embargo, existe evidencia de que los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de padecer depresión.

**Objetivo.** Presentar una revisión actualizada acerca de los aspectos clinicoepidemiológicos, psicosociales, emocionales y neurobiológicos acerca de la relación de la diabetes y la depresión.

**Desarrollo.** Estudios epidemiológicos indican que no sólo existe mayor prevalencia de depresión en la diabetes, sino que su asociación incrementa la morbimortalidad de los pacientes. A pesar de que existe un considerable número de estudios clínicos que apoyan esta relación, poco se ha descrito acerca de los mecanismos neuroquímicos que constituirían sus bases neurobiológicas.

**Conclusión.** Alteraciones en el metabolismo de las aminas biógenas (serotonina y noradrenalina), del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (al aumentar el cortisol) y de agentes tróficos, como el factor de crecimiento derivado del cerebro, a través de la glucógeno sintasa cinasa-3, constituyen algunas de las anormalidades documentadas en modelos animales o en pacientes con diabetes que podrían explicar la asociación entre la depresión y la diabetes. Adicionalmente, se consideran de manera breve los factores psicoemocionales que pudieran subyacer a la relación entre la depresión y la diabetes, haciendo también un paréntesis en los efectos (en su mayoría deletéreos) de la terapia antidepressiva en el control glucometabólico.

**Palabras clave.** BDNF. Cortisol. Depresión. Diabetes. Distrés psicológico. GSK-3. Insulina. Serotonina.

### Introducción

La diabetes mellitus (DM) se ha asociado con una diversidad de trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos el trastorno depresivo mayor, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer [1-3]. Diversos estudios clinicoepidemiológicos, e incluso de neuroimagen, respaldan la asociación entre estas entidades neuropsiquiátricas y la DM [1,2,4]. Estudios de casos y controles, así como de cohorte, han documentado el aumento de prevalencia e incidencia de depresión en la DM [5,6]. La presencia de depresión asociada a diabetes se ha relacionado con pobre control metabólico, incremento de complicaciones e incluso aumento de mortalidad [5,7]. Aun cuando se han estudiado ampliamente las repercusiones de la diabetes en modelos animales, las bases neurobiológicas y neuroquímicas de esta interacción neuropsicoendocrinológica aún no se comprenden del todo, a pesar de que se han comunicado diversas alteraciones celulares y moleculares [1,2,8]. En la última parte de esta revisión se analizan posibles factores psicosociales y emocio-

nales que pudieran subyacer a la relación diabetes-depresión, discutiéndose también brevemente los efectos glucometabólicos deletéreos de la terapia antidepressiva.

### Epidemiología de la depresión

La depresión forma parte de los trastornos del estado del ánimo, los cuales son de las enfermedades mentales más prevalentes y afectan dos veces más a mujeres que a hombres [9,10]. Desde 1960, la depresión se ha diagnosticado como depresión mayor (trastorno depresivo mayor) basada en criterios sintomáticos preestablecidos por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4.ª edición, texto revisado* (DSM IV-TR), mientras que los casos leves se clasifican como distimia, aun cuando no existe una clara distinción entre ambos [10,11]. Para que se establezca el diagnóstico de depresión mayor se requiere un cambio en el estado de ánimo, caracterizado por tristeza o irritabilidad, acompañado de varios cambios psicofisiológicos, entre ellos alteraciones del sueño, apetito o deseo sexual, estre-

Departamento de Neurociencias; Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi (J.I. Castillo-Quan, F.J. Álvarez-Cervera). Servicio de Psicopedagogía; Facultad de Medicina (J.I. Castillo-Quan, D.J. Barrera-Buenfil, J.M. Pérez-Osorio). Grupo de Estudio de Neuropsicoendocrinología del Síndrome Metabólico; Facultad de Medicina; Universidad Autónoma de Yucatán (J.I. Castillo-Quan, D.J. Barrera-Buenfil, J.M. Pérez-Osorio). Mérida, Yucatán, México.

#### Correspondencia:

Fernando José Álvarez Cervera. Departamento de Neurociencias. Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán. Avda. Itzáes, 490, por C-59. Col. Centro. CP 97000. Mérida, Yucatán, México.

#### E-mail:

acervera@uady.mx

#### Financiación:

J.I.C.Q. contó con el apoyo del Programa de Impulso y Orientación a la Investigación (PRIORI) en sus modalidades 'Verano de investigación' y 'Beca tesis'. J.M.P.O. contó con la financiación de PRIORI FMED 06-004.

#### Agradecimientos:

A Z. González Castillo y J.L. Góngora Alfaro por su revisión y comentarios.

Aceptado tras revisión externa: 19.07.10.

#### Cómo citar este artículo:

Castillo-Quan JI, Barrera-Buenfil DJ, Pérez-Osorio JM, Álvarez-Cervera FJ. Depresión y diabetes: de la epidemiología a la neurobiología. Rev Neurol 2010; 51: 347-59.

© 2010 Revista de Neurología

English version available in [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

ñimiento, pérdida o incapacidad para presentar placer en el trabajo o con amigos (anhedonia), llanto, ideación suicida, bradialia y bradicinesia. Y estos cambios deben durar un mínimo de dos semanas e interferir considerablemente con las relaciones interpersonales y la actividad laboral [11,12]. La prevalencia de trastornos mentales varía del 4,3 al 26,4%, según datos epidemiológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recabados en 14 países de América, Europa, Oriente Medio, África y Asia. En estos estudios participaron 60.463 personas mayores de edad, y las alteraciones más frecuentes fueron las del tipo ansioso y del estado del ánimo. La prevalencia en el período 2001-2003 para las alteraciones del estado del ánimo fue del 0,8-9,6%, y el país con mayor índice fue Estados Unidos, con el 9,6%, en tanto que México y España comunicaron valores próximos a la media (4,8 y 4,9%, respectivamente), mientras que el país con menor prevalencia fue Nigeria (0,8%) [13]. Se ha notificado que una de cada cuatro personas tiene el riesgo de padecer alteraciones mentales a lo largo de la vida, con base en una muestra de 21.425 sujetos mayores de edad no institucionalizados de seis países europeos, y de los cuales el 12,8% comunicó haber padecido depresión mayor alguna vez [14]. En el Informe Mundial sobre la Salud del año 2001 se refiere que la prevalencia puntual de depresión en el mundo era del 1,9% en los hombres y del 3,2% en las mujeres [15]. Sin embargo, estas cifras podrían ser demasiado conservadoras, pues otros estudios indican valores del 3-5% para varones y del 8-10% para mujeres (del 6-9% de manera combinada) [9,15-17]. En ese mismo año, la OMS estimó que la prevalencia de depresión en el mundo es del 5-10%, y el riesgo de padecerla durante la vida es del 10-20% para las mujeres y sólo un poco menor para los hombres. Por ello, esta organización ubica a la depresión como la cuarta causa de discapacidad en el mundo, señalando que, para el año 2020, si no antes, estará en segundo lugar. Las personas menores de 45 años son las que más frecuentemente desarrollan depresión, en contraste con lo que sucede con las de mayor edad, es decir, es más probable que la enfermedad se manifieste durante los años de vida laboral productiva. La edad de inicio típica para la depresión es entre los 20-40 años [10,18]. Otros factores sociodemográficos vinculados al desarrollo de depresión son: el divorcio, la viudez, un nivel socioeconómico bajo o desfavorable y un bajo nivel educativo [18]. Es el motivo de consulta más habitual para los psiquiatras y uno de lo más comunes en general [15,19]. Además, de acuerdo con la OMS, sólo el 30% de los casos se diagnostica y se trata apropiadamente [18].

## DM y trastornos neuropsiquiátricos

La DM es un trastorno crónico degenerativo de origen metabólico caracterizado por defectos en la secreción y acción de la insulina que se traducen en hiperglucemia. El número de pacientes con DM se ha incrementado de manera desproporcionada en las últimas décadas. Aunado a la carga genética, los factores ambientales han desempeñado un papel decisivo en lo que se ha considerado la epidemia del siglo XXI [20]. La DM se clasifica en dos variedades: tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). En el primer caso, la hiperglucemia se produce por la ausencia de insulina sérica consecutiva a la destrucción inmunitaria de las células  $\beta$  del páncreas. En el caso de la DM2, su origen es multifactorial, y se han identificado como sus causas tanto la disminución de secreción de insulina por parte de las células  $\beta$ , como la resistencia del receptor de insulina (IR), y en la mayor parte de los casos se asocia a hiperinsulinemia [2,20].

Por muchos años, la relación entre la DM y algunos trastornos psicosociales ha sido objeto de innumerables investigaciones, relacionando alteraciones bioquímicas séricas con los efectos de éstas en trastornos emocionales. A su vez, se ha estudiado si estos últimos tienen alguna influencia en la perpetuación de las alteraciones metabólicas de la DM. Recientemente, los defectos cognitivos han acaparado la atención tanto de los investigadores biomédicos como de los clínicos [1-3]. Se ha propuesto que las alteraciones psicoemocionales de los pacientes con DM son el resultado de un estado perceptivo o mental por la carga emocional que acarrea esta enfermedad cronicodegenerativa, más que una alteración neuroquímica y biológica. Esto ha llevado a que muchos autores consideren que la depresión y las alteraciones de la memoria en la DM comparten los mismos mecanismos psicológicos de duelo, miedo, culpa e incertidumbre que acompañan a otras enfermedades degenerativas, como la artritis reumatoide o los cánceres terminales. Con esto se ha logrado desplazar el interés del investigador y del clínico de un campo biológico y neuroquímico a uno más psicológico. Sin embargo, en los últimos 50 años se han notificado avances en el estudio de los efectos de la DM en el sistema nervioso central que sugieren la existencia de alteraciones celulares y moleculares significativas, que contribuyen a aumentar el riesgo de padecer un amplio espectro de enfermedades neuropsiquiátricas [2,21,22].

## Prevalencia de depresión en la DM

Desde la década de los años ochenta, se condujeron

estudios controlados para evaluar la prevalencia del trastorno depresivo mayor en pacientes con DM. Kovacs et al llevaron a cabo la primera investigación prospectiva que evaluó la incidencia de desórdenes psiquiátricos en niños y jóvenes de 8-13 años ( $n = 92$ ) con DM1, que fueron seguidos desde su diagnóstico inicial. Hallaron que a los 20 años del diagnóstico de DM, el 47,6% había desarrollado algún padecimiento psiquiátrico; y, de manera notable, el 26,1% ( $n = 24$ ) fue diagnosticado con trastorno depresivo mayor o trastorno distímico. Sin embargo, este estudio no tuvo un grupo control, por lo que este porcentaje podría ser bastante menor [23,24]. Un estudio más reciente concluyó que, aunque existe un porcentaje importante de pacientes con DM que presentan síntomas depresivos (22%), la mayoría de ellos no tiene una depresión clínica, aunque estos síntomas se relacionan con altos niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), consumo de grasas saturadas e inactividad física [5]. De igual manera, se ha asociado a la depresión con alteraciones en el perfil de lípidos plasmáticos, falta de control de la tensión arterial y complicaciones crónicas propias de la enfermedad (retinopatía diabética, nefropatía, neuropatía, complicaciones macrovasculares y disfunción sexual) [7,25]. Se ha comunicado que la falta de apego al tratamiento es tres veces mayor en pacientes con DM y depresión que en aquéllos que no presentan esta última [26]. Lo anterior ha sido corroborado por González et al [6], quienes realizaron un metaanálisis de los estudios existentes hasta 2007 acerca de la asociación entre la adherencia al tratamiento en pacientes con DM y depresión. Se incluyeron 47 estudios con muestras independientes ( $n = 17.000$ ) y encontraron que los pacientes diabéticos con diagnóstico de depresión presentaban menor adherencia al tratamiento [6]. También se ha documentado que los pacientes con DM2 y depresión presentaban menor autocuidado (medidas dietéticas, conteo de carbohidratos, revisión de pies, ejercicio) que quienes no presentaban depresión asociada [27]. Más aún, el costo del tratamiento para pacientes con depresión asociada se elevaba en comparación con quienes no la presentaban, y las medidas de intervención resultaban beneficiosas no sólo al disminuir los síntomas depresivos sino, que al realizar estudios coste-beneficio, los gastos asociados a la enfermedad se reducían dramáticamente [24,28].

Se han realizado esfuerzos por intentar mejorar el estado del ánimo del paciente diabético para evaluar si tiene algún impacto benéfico en el control de la glucemia y las demás medidas metabólicas. Lustman et al [29] encontraron que aquellos

diabéticos tratados con fluoxetina no sólo mostraban regresión en los síntomas depresivos, sino que, además, presentaban tendencias a mejorar en sus niveles de glucemia. En un estudio en el que fueron evaluados síntomas depresivos y de ansiedad, se encontró que en los pacientes tratados con paroxetina o fluoxetina la gravedad de los síntomas se reducía desde la segunda semana de tratamiento, aunque la mejoría con fluoxetina era más significativa para el tratamiento de los síntomas depresivos. Más aún, después de 12 semanas de tratamiento antidepressivo, los diabéticos tratados con fluoxetina mostraron una mayor tendencia a mantener un adecuado control de la glucemia [30]. Recientemente, Lustman et al [31] trataron a pacientes con DM2 y trastorno depresivo mayor, y encontraron que, de manera aguda (10 semanas), el índice de masa corporal (IMC), grasa corporal total,  $HbA_{1c}$  y autocontrol mejoraron, aun cuando no hallaron una correlación entre la disminución de la glucemia y la mejora del estado del ánimo o el IMC. Quienes recibieron tratamiento crónico (24 semanas) mantuvieron el buen desempeño en IMC,  $HbA_{1c}$  y autocontrol. Es interesante señalar que el uso de antidepressivos se ha relacionado con una mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina [32], por lo que los pacientes con DM2 que presenten hiperinsulinemia como mecanismo compensatorio podrían beneficiarse de este tipo de fármacos. Se ha documentado que la coexistencia de depresión y DM aumenta el riesgo cardiovascular, encontrándose una elevación del 36-38% en la mortalidad, con un riesgo 2,3 veces mayor con respecto a la población general [33], lo cual justifica el tratamiento de ambas enfermedades.

Este breve panorama destaca el hecho de que, sea DM1 o DM2, el descontrol glucometabólico se relaciona con mayor prevalencia de síntomas depresivos, y que con el tratamiento farmacológico no sólo existen mejoras psíquicas, sino que éstas se traducen también en un mejor control de la glucemia y, con ello, en una disminución en la morbimortalidad asociada a ambas enfermedades.

## Neurobiología y neuroquímica de la depresión

### Hipótesis monoaminérgica de la depresión

Existen diversas teorías acerca de las bases neurobiológicas de la depresión. Sin embargo, la hipótesis de las monoaminas es la que ha prevalecido, puesto que su dogma central es resuelto por el mecanismo de acción de los antidepressivos [12,34].

Esta hipótesis sugiere que la depresión representa una disponibilidad menor de noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) o ambas [12,35]. La idea procede originalmente de la observación realizada por serendipia (en 1950) de que la reserpina, un alcaloide de la *rauwolfia* utilizado ampliamente como antihipertensivo, desencadenaba síntomas depresivos en el 15% de los pacientes tratados [10,35].

Estudios *post mortem* han identificado un aumento en la densidad de sitios de unión del receptor 5-HT<sub>2</sub> y disminución de sitios de unión al transportador 5-HT en el tejido cerebral de pacientes con trastorno depresivo mayor y en víctimas de suicidio. También se ha notificado un aumento de autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> en los núcleos del rafe dorsal de los pacientes con trastorno depresivo mayor que cometieron suicidio. Estos resultados se han apoyado en hallazgos mediante tomografía por emisión de positrones [10,34,35].

También se ha sugerido que existe una liberación reducida de NA en pacientes con trastorno depresivo mayor. El receptor presináptico noradrenérgico  $\alpha_2$  modula la liberación de NA por retroalimentación negativa, y se ha documentado un aumento en la sensibilidad de este receptor [12].

### Alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal: hipercortisolemia

La enfermedad depresiva se ha asociado con estrés crónico en el cual existe sobreactivación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), ya que éste consiste en un sistema de respuesta ante estímulos estresantes o estresores, ya sean físicos o psicológicos [36]. Existe evidencia significativa que indica que, en casos graves de trastorno depresivo mayor, hay una actividad incrementada del eje HPA, según puede verificarse por análisis en suero, orina y líquido cefalorraquídeo [37]. Esta actividad aumentada se relaciona con elevaciones periódicas del cortisol [10,12,36]. En efecto, se ha comunicado que entre el 20-40% de los pacientes deprimidos atendidos en la consulta externa y entre el 60-80% de los hospitalizados en instituciones psiquiátricas presentan hipercortisolemia. Los pacientes con trastorno depresivo mayor pueden presentar niveles séricos aumentados de cortisol, elevaciones en los niveles de hormona liberadora de corticotropina –CRH, secretada por el hipotálamo y encargada de dar la señal para la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la hipófisis, que es la responsable de ordenar a la glándula adrenal la liberación de cortisol–, disminución de la eficiencia de los receptores glucocorticoides en el sistema

nervioso central encargados de la retroalimentación negativa, así como incrementos del ARN mensajero (ARNm) de la CRH en la regiones límbicas [36-38]. Hasta el momento no se han encontrado explicaciones del todo satisfactorias para estas alteraciones. Sin embargo, la teoría que resulta más plausible implica la interacción de susceptibilidad genética y factores ambientales. El modelo sugiere que la exposición repetida y crónica a factores estresantes resulta en elevaciones prolongadas o extremas de glucocorticoides, lo que contribuye con el tiempo a una regulación a la baja de los receptores glucocorticoides en el lazo de retroalimentación negativa [38]. Esto es más factible en personas con susceptibilidad genética a una hipofunción de los receptores para glucocorticoides [36,38], que daría origen a un fenotipo susceptible a una hiperactivación del eje HPA y, en consecuencia, a depresión. Intervenciones con antidepresivos han mostrado algún efecto sobre estos elementos patogénicos. Por ejemplo, Calfa et al [39] comunicaron que el receptor de glucocorticoides se encuentra disminuido en las células mononucleares de pacientes con depresión, y que distintos antidepresivos podían aumentar su expresión, lo cual podría tomarse incluso como un indicador de utilidad terapéutica.

Se ha observado que la hipercortisolemia daña la estructura y fisiología del hipocampo [37,38]. Estudios de neuroimagen han documentado una atrofia hipocámpal en pacientes con trastorno depresivo mayor, con mayor afectación del lado derecho [10,12]. Por otra parte, la sobreactivación del eje HPA, en conjunto con la activación de la amígdala, lleva a un aumento en el tono simpático que promueve la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos. El aumento de citocinas circulantes se ha asociado con pérdida de la sensibilidad a la insulina y también a los glucocorticoides. Las citocinas también pueden disminuir el aporte de factores neurotróficos y la disponibilidad de neurotransmisores monoaminérgicos [36]. Por otra parte, las citocinas como la interleucina (IL)-1 e IL-6 pueden estimular la liberación de CRH por parte del hipotálamo, lo que, a su vez, perpetuaría la sobreactivación del eje HPA [38,40]. Adicionalmente, se sabe que estas citocinas (IL-1 $\beta$  e IL-6) se asocian con una mayor resistencia a la insulina en los pacientes con DM2 [41]. En conjunto, esto implica la disfunción neuroinmunoendocrinológica del trastorno depresivo mayor.

### Factores tróficos en la depresión

Aun cuando en los últimos 50 años ha predominado la hipótesis de las aminas biógenas para explicar la

fisiopatogenia de la enfermedad depresiva, la falta de universalidad y el retraso de dos a tres semanas para observar los efectos terapéuticos de los antidepresivos han llevado a la suposición de que el déficit de monoaminas no es el centro de la explicación patológica, sino sólo el reflejo de una disfunción neuronal. En consecuencia, han recibido mayor atención los factores tróficos, en especial el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), que es crítico para la regulación de la estructura neuronal y la plasticidad en el cerebro adulto. La hipótesis neurotrófica postula que existe una pérdida de BDNF, y esto es un elemento de extrema relevancia en la patogenia de la depresión [34,42]. En efecto, se ha evaluado el nivel sérico de la neurotrofina BDNF en la depresión y se ha encontrado significativamente disminuida en pacientes con trastorno depresivo mayor no tratado, en comparación con sujetos controles y con aquellos pacientes con trastorno depresivo mayor que han recibido antidepresivos [12,42].

El BDNF actúa sobre el receptor TrkB (de cinasas de la tirosina) activando diversas vías de señalización involucradas en distintos procesos celulares que no sólo regulan la neurogénesis promoviendo el crecimiento y la proliferación mediante la activación de la cinasa activada por mitógeno (MAPK), sino que también regulan la apoptosis y la supervivencia neuronal a través de la vía del inositol trifosfato/proteína cinasa B (PI3-K/PKB), por lo que su ausencia resulta desfavorable para la fisiología cerebral, en especial del hipocampo, lo que resulta en síndromas depresivos [12,42]. Se ha sugerido que el retraso en el efecto de los antidepresivos se debe a que necesitan aumentar la transcripción de factores tróficos, como el BDNF [42]. Aun cuando la ausencia de BDNF o la falta de señalización a través de su receptor no inducen conductas depresivas en modelos animales, sí parecen ser importantes en la respuesta a antidepresivos, y es posible que ésta dependa de la zona del hipocampo, ya que la ausencia de señalización por BDNF en el giro dentado atenúa la respuesta antidepresiva, mientras que en la región CA1 la respuesta es normal [43].

Por otra parte, en modelos animales de estrés crónico por inmovilización, se ha notificado una reducción de la expresión del BDNF (ARNm) [42]. Como ya fue mencionado, el hipocampo requiere la señalización de BDNF para la neurogénesis, y los protocolos estresantes reducen ésta al disminuir los niveles de BDNF. Más aún, los antidepresivos inducen neurogénesis en el giro dentado [2,12], posiblemente al restaurar el BDNF, ya que diversos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa, inhibidores de la recaptura de serotonina y de NA, así

como tricíclicos) incrementan el ARNm y los niveles proteicos del BDNF en diversas áreas cerebrales. Sin embargo, es importante remarcar que estos cambios son dependientes del tiempo, ya que se producen sólo durante el tratamiento crónico [42]. La dinámica del BDNF se ha evaluado por métodos bioquímicos en los que se corrobora la activación del receptor TrkB y la de algunas vías de señalización [12,44]. Pero la evidencia concluyente vino de experimentos en animales, en los que la infusión directa de BDNF al hipocampo redujo la conducta depresiva, y este efecto era bloqueado en ratones *knock-out* 'inducibles' para el gen *BDNF* [12,35,42].

La reducción de factores tróficos como el BDNF tiene un impacto negativo en la morfología y fisiología de estructuras límbicas como el hipocampo. El BDNF resulta importante para procesos de supervivencia, maduración y plasticidad sináptica, por lo que su ausencia es perjudicial para el correcto funcionamiento cerebral [12,34]. Por ejemplo, en los núcleos del rafe (en el tallo cerebral), el BDNF regula la expresión de genes importantes en el funcionamiento serotoninérgico, como el transportador de serotonina y la triptofano hidroxilasa (la enzima limitante en la síntesis de 5-HT). Por el contrario, la activación de los receptores 5-HT por la serotonina liberada de las terminales neuronales del rafe estimula la expresión del gen del BDNF [12,35,42].

Sin embargo, también existen estudios básicos y clínicos que refutan la hipótesis neurotrófica de la depresión [42].

### Conducta depresiva en modelos de diabetes

El protocolo de nado forzado fue desarrollado por Porsolt en 1977. Se trata de un modelo conductual agudo que induce una desesperanza aprendida (*learned helplessness*) [44,45]. Este fenómeno consiste en que, después de aplicar estímulos repetidos que causan aversión y que no permiten el escape, se presentan algunos signos patognomónicos mayores y cuantificables de la enfermedad depresiva. La prueba de nado forzado se ha utilizado como un protocolo paradigmático para el estudio de la depresión, ya que responde a antidepresivos y predice la utilidad de sustancias candidatas a tener este efecto [44]. Consiste en poner a un roedor en un cilindro lleno con agua a una profundidad tal que obliga al nado constante sin posibilidad de escape. Los resultados de este protocolo se traducen en el período de inmovilidad, es decir, el tiempo que el animal de experimentación permanece quieto. A mayor tiempo, menor utilidad antidepresiva del fármaco en estudio

o mayor conducta depresiva. Los fármacos y otras medidas no farmacológicas que han mostrado utilidad también disminuyen el tiempo de inmovilidad (el animal lucha por más tiempo) [44,45].

Hilakivi-Clarke et al [46] evaluaron mediante diversos protocolos la conducta de ratones con diabetes inducida con estreptozotocina (STZ), un tóxico que induce apoptosis de las células  $\beta$ -pancreáticas cuando es administrado sistémicamente, y sólo encontraron significancia en los tiempos de inmovilidad, notificando mayores valores para los ratones diabéticos tras un período de inducción de 11 días. Adicionalmente, estudiaron el efecto de revertir la hiperglucemia mediante la administración de insulina y encontraron que los períodos de inmovilidad disminuían con respecto a los de los ratones diabéticos sin tratamiento, asemejándose a los de los controles [46]. Por su parte, Gómez et al [47] probaron el modelo de desesperanza aprendida en roedores diabéticos y hallaron que presentan inmovilidad por más tiempo en la prueba de nado forzado, lo que denota un comportamiento depresivo.

## Alteraciones neuroquímicas en la DM

### Monoaminas en la DM

Estudios en modelos animales han demostrado que existe una reducción en la síntesis de 5-HT en ratas con diabetes inducida con STZ y en ratas diabéticas tipo 1 BB (una cepa que desarrolla espontáneamente DM1 debido a una destrucción inmunitaria de las células  $\beta$ -pancreáticas). En estos modelos se han comunicado concentraciones alteradas de triptófano, 5-HT y 5-HIAA en el estriado, y una reducción del metabolismo de 5-HT en el sistema mesolímbico [48]. Otros autores han notificado que, a pesar de tener niveles bajos de triptófano, el contenido de 5-HT y 5-HIAA en las ratas diabéticas es normal, aunque se ha sugerido que los defectos son funcionales y que la anormalidad se halla en una disminución de la sensibilidad a los agonistas de la 5-HT en los efectos conductuales [49]. Bellush et al [50] mostraron una reducción del metabolismo de la 5-HT y de los niveles de dopamina (DA). Al someter a los animales a inmovilización, se produjeron aumentos equivalentes de DA en los animales con DM y en los controles, pero el aumento de 5-HT se atenuó en ratas diabéticas. Manjarrez-Gutiérrez et al observaron que, en la corteza cerebral de ratas con diabetes inducida, las concentraciones de L-triptófano, 5-HT y sus enzimas fueron significativamente menores, aunque en el tallo cerebral se encontró in-

cremento de las dos últimas. Cuando los animales fueron tratados con insulina, recuperaron los niveles de L-triptófano en el cerebro; la actividad de la triptófano 5-hidroxilasa permaneció elevada durante el tratamiento con insulina y persistió aumentada la síntesis del neurotransmisor tanto en el tallo cerebral como en la corteza [51]. Los resultados de Sandrini et al [52] apoyan la idea de que la diabetes inducida por STZ da lugar a una hiperglucemia crónica que se asocia con una disminución en la concentración de 5-HT (a los 30 días) y con un aumento paralelo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub> en la corteza y el tallo cerebral.

La síntesis de NA y DA se ha descrito como reducida en los modelos de DM. Se ha sugerido que en condiciones normales los niveles de tirosina y del resto de los aminoácidos neutros grandes (LNAA) no alteran el medio cerebral, pero, al ser sometido un sujeto a situaciones estresantes, cuando son necesarios mayores ritmos de síntesis y liberación, la reducción del precursor limita la disponibilidad de los neurotransmisores [48]. Se ha propuesto que la insulina es un regulador fisiológico de la síntesis y recaptura de NA y DA en el sistema nervioso central. De manera paralela, y al igual que en este estudio, se ha observado que la diabetes produce una disminución de la actividad de la tirosina hidroxilasa en los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas. De manera más general, se ha postulado que la insulina modula las concentraciones de catecolaminas en las sinapsis [53].

### Eje HPA y cortisol en la DM

Algunos estudios recientes han documentado a un subgrupo de pacientes con DM en el que se puede encontrar una alteración del eje HPA. Chiodini et al [54] notificaron tales alteraciones y determinaron que existe una hipercortisolemia subclínica (elevación de cortisol, sin presentar datos propios de este aumento, como serían hipertensión arterial sistémica descontrolada u osteoporosis, entre otras) que es 4,8 veces más frecuente en pacientes con DM (independientemente de la presencia de obesidad o hipertensión arterial sistémica) que en sujetos controles. Adicionalmente, encontraron que aquellos pacientes con hipercortisolemia presentaban una forma más agresiva de DM (con comorbilidades asociadas y complicaciones) [54]. Más adelante, este mismo grupo comunicó que la hipercortisolemia sólo estaba presente en el grupo de pacientes con complicaciones crónicas, y que el grado de hipercortisolemia de los pacientes con DM2 se relaciona directamente con la presencia y número de complicaciones [55].

Estas anomalías también se han estudiado en modelos animales de DM y probablemente han revelado el mecanismo de este descontrol del eje HPA. Chan et al [56] realizaron un estudio del eje HPA en ratas con diabetes inducida mediante STZ. Este modelo representa a la DM1, ya que, al existir una destrucción de las células  $\beta$ -pancreáticas, se produce hipoinsulinemia. Encontraron que en estos animales ocurrían elevaciones significativas de la ACTH y la corticosterona, de los niveles de ARNm de CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo, así como del ARNm de receptores mineralocorticoides en todas las regiones del hipocampo (giro dentado y CA1 a 4). Al tratar a los animales diabéticos con insulina, la actividad del eje HPA se normalizaba, ya que los niveles de ACTH y corticosterona también lo hacían [56]. Por otra parte, también se ha demostrado que la hiperinsulinemia desajusta el eje HPA. El primer estudio comunicado que evaluó el efecto de la hiperinsulinemia en el contexto de *clamp* hiperinsulinémico euglucémico fue realizado por Fruehwald-Schultes et al, quienes estudiaron a hombres saludables en los que se documentaron aumentos significativos de ACTH y cortisol sérico [57].

Tomando en cuenta el hallazgo de Chiodini et al [55] y Fruehwald-Schultes et al [57], hemos propuesto que los pacientes con DM2 en los que existe una hiperinsulinemia compensatoria podrían presentar hipercortisolemia [58], y debido a que ésta se ha relacionado con las complicaciones propias de la DM [55], planteamos la posibilidad de que las complicaciones neuropsiquiátricas a las que se ha asociado a la DM (depresión, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer) pudieran ser secundarias a la hipercortisolemia que *per se* presentan los pacientes con estas patologías [21]. De tal manera que nuestra hipótesis plantea que uno de los posibles mecanismos por los que existe aumento de alteraciones de la memoria y del estado del ánimo se debe a una interacción de la insulina y el cortisol, en donde la elevación de la primera ocasiona un desajuste del eje HPA, el cual origina una hipercortisolemia que puede dañar estructuras específicas del cerebro y, en especial, las que afectan funciones fundamentales en áreas límbicas [2,22,58].

Chan et al [56] mostraron, como se ha mencionado previamente, que la ACTH y la corticosterona se encontraban elevadas en ratas con diabetes inducida con STZ, lo cual denota una hiperactivación del eje HPA. Debido a que este modelo induce hiperglucemia por hipoinsulinemia, es posible especular que una de estas dos anomalías puede estar originando la hiperactivación del eje HPA. Es ampliamente conocido que el hipotálamo posee sen-

sores de glucosa en el núcleo ventromedial y en la porción parvocelular del núcleo paraventricular que se distinguen por sus patrones de disparo característicos, de tal modo que, debido a su función reguladora de la ingesta y del balance metabólico, se pensaría primero en la glucosa como la sustancia responsable de este fenómeno. Sin embargo, en un estudio en el que se indujo DM bajo las mismas condiciones, se encontró que, reduciendo la glucemia sérica por glucosuria, no se normalizaba la actividad del eje HPA [59], en tanto que Chan et al notificaron normalización al tratar a sus animales con insulina [56]. Por esto, nos permitimos especular que la insulina desempeña un papel esencial en la regulación del eje. De esta manera, proponemos que, además de que la hiperinsulinemia pueda originar una hiperactivación del HPA, también es posible que ocurra descontrol por hipoinsulinemia. Sin embargo, debido a que el mantenimiento de un estado euglucémico-hipoinsulinémico resulta complicado aun en condiciones experimentales, se necesitarán otros métodos para dilucidar completamente la interacción de la insulina y el cortisol.

El síndrome de Cushing, una enfermedad endocrinológica en la que la anomalía patognomónica es el incremento de los niveles de cortisol, ha ayudado a entender los efectos del exceso de cortisol en el cerebro. En estos pacientes se han documentado anomalías neuropsicológicas que se asocian a atrofia hipocámpal [60]. Estudios en pacientes con DM también han documentado atrofia hipocámpal [4], por lo que es muy posible que el descontrol del eje HPA en los pacientes diabéticos desempeñe un papel importante en la alta prevalencia de depresión.

### Factores tróficos: BDNF e insulina

Recientemente se han publicado los primeros estudios acerca de las alteraciones séricas en los niveles de BDNF en la DM, lo cual ha llevado a especular acerca de su papel en la regulación glucometabólica. Fujinami et al [61] realizaron un estudio de casos y controles en el que midieron los niveles de BDNF de 112 sujetos con DM2 y 80 controles pareados por edad y sexo. Encontraron que los niveles séricos de BDNF estaban reducidos en los pacientes portadores de DM2. Este hallazgo era significativamente mayor en los hombres y se encontró relacionado con mayores índices de resistencia a la insulina. Krabbe et al [62] realizaron una evaluación similar, en la que adicionalmente realizaron mediciones dinámicas de insulina y glucosa, encontrando que los pacientes con DM2 presentaban niveles

séricos disminuidos de BDNF y que esto se relacionaba con los elevados niveles de glucosa. Sugirieron que estas alteraciones podían ser un factor patogénico en el riesgo incrementado de presentar demencia o depresión en este subgrupo de pacientes.

Por otra parte, animales alimentados con dietas hipercalóricas (altas en lípidos y carbohidratos) que desarrollan resistencia a la insulina muestran niveles reducidos de BDNF en el hipocampo [63]. A su vez, la administración repetida y sistémica de BDNF mejora la utilización de glucosa por el músculo [64], disminuye la glucemia sérica, mejora los niveles de insulina y protege la citoarquitectura del páncreas y sus células  $\beta$  [65].

Como se ha evidenciado, la DM altera los niveles de BDNF tanto en la periferia como en el sistema nervioso central, lo que se relaciona no sólo con efectos neuronales, sino también musculares y pancreáticos [65]. Quizá esto resulta sorprendente a primera vista, pero, al analizar la vía de señalización del BDNF, uno se puede percatar de la razón de su amplio espectro de acción. A pesar de que la insulina (asociada al IR) y el BDNF (a través del receptor TrkB) no ejercen su acción celular por un receptor común, sí comparten una misma vía de señalización: la del PI3-K/PKB [66,67].

Ante una carga de glucosa, la insulina se libera de las células  $\beta$ -pancreáticas y ejerce su efecto a través del IR, que consiste en un heterotetrámero ( $\alpha_2\beta_2$ ) con actividad tirosina cinasa en su porción intracelular [66]. Al unirse la insulina a las subunidades  $\alpha$  extracelulares, se induce un cambio en la conformación de las subunidades  $\beta$ , que inician una serie de fosforilaciones, activando, entre otras, la vía del PI3-K/Akt. La activación de la PKB o Akt inactiva la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3), que de manera constitutiva mantiene inactivada la glucógeno sintasa, la enzima responsable de la síntesis de glucógeno [66,67]. Por lo que uno de los fines de la señalización de la insulina es la inhibición de la GSK-3 para permitir la acción de la glucógeno sintasa [8,67]. El BDNF también activa esta vía de señalización y esto es fundamental [68], ya que la GSK-3, además de ser un regulador (*gatekeeper*) de la síntesis de glucógeno, es un relevo fundamental hacia el núcleo para la síntesis de diferentes proteínas y enzimas que en las neuronas son responsables del crecimiento, sobrevivencia y plasticidad sináptica [2,69].

El receptor de insulina está ampliamente distribuido en el cerebro [8,69], y aun cuando su señalización no es necesaria para la utilización de la glucosa, sí parece cumplir funciones importantes en la fisiología neuronal. De manera que, al igual que el BDNF, la insulina funciona como un factor trófico

en el cerebro [69]. En la DM, sea de tipo 1 o 2, existe una hipofunción del receptor de insulina. En la DM1 existe una hipoinsulinemia, por lo que el receptor de insulina no recibe su sustrato y, por ende, no existe la señalización intracelular necesaria que permita el adecuado funcionamiento neuronal [2]. Por otra parte, en la DM2 existe una resistencia a la insulina en el receptor; por lo que, aun con su disponibilidad sérica, las células (o, en específico, las neuronas) son incapaces de activar, por ejemplo, la vía del PI3-K, que es necesaria para la inactivación de la GSK-3 [2,8,69].

Estudios en animales han mostrado que la hiperactivación de la GSK-3 aumenta el período de inmovilidad en el protocolo de nado forzado [70], y que su bloqueo farmacológico reduce la conducta depresiva [71]. Debido a que en la DM existe una pobre señalización a través del receptor de insulina [2], además de que los niveles de BDNF se encuentran reducidos [66,67], es posible que la falta de inactivación de la GSK-3 esté desempeñando un papel importante en la patogénesis de la depresión en la DM [8]. Aunque existen bloqueadores farmacológicos selectivos para la GSK-3, el litio, un catión ampliamente utilizado en el trastorno bipolar, ha probado ser efectivo para bloquear a la GSK-3 en el sistema nervioso central *in vivo* [72,73]. Recientemente evaluamos conductualmente el efecto de bloquear a la GSK-3 en un modelo de DM, y encontramos que la terapia farmacológica con litio logra reducir el período de inmovilidad en un modelo de DM [8].

Las anormalidades en los factores tróficos, insulina y BDNF pueden contribuir al aumento de prevalencia de la depresión en la DM encontrado en estudios epidemiológicos [8].

## Depresión y terapia psiquiátrica en el riesgo de diabetes

### La depresión como riesgo de desarrollar DM

Al igual que en el caso de los estudios que han establecido un aumento de prevalencia o riesgo de depresión en los pacientes con DM, también existen estudios que han asociado un riesgo aumentado de desarrollar DM, así como otras alteraciones metabólicas y cardiovasculares, en pacientes con historial de depresión [74]. Esto no es difícil de concebir si se evalúan algunos factores fisiopatológicos (aumento de cortisol sérico, alteraciones en factores neurotróficos, desequilibrio inmunológico que ocasiona resistencia a la insulina, etc.). Recientemente, Mezuk et al [75] realizaron un metaanálisis en el

que evaluaron los estudios disponibles en Medline desde 1950 hasta 2007, incluyendo únicamente aquellos en los que la prevalencia de la comorbilidad no fuera notificada como tal. Analizando sólo los estudios que respetaron este criterio de inclusión (incidencia en vez de prevalencia), comunicaron que el riesgo relativo de desarrollar depresión asociada a DM como patología de base es de 1,15, mientras que el riesgo relativo de desarrollar DM asociada a depresión como patología de base es 1,6. Por lo tanto, este metaanálisis sugiere que, aunque la diabetes sólo aumenta moderadamente el riesgo de desarrollar depresión, padecer ésta sí conlleva un mayor riesgo de desarrollar diabetes. Sin embargo, son necesarios más estudios que permitan corroborar estas asociaciones [75].

De cualquier manera, se evidencia que el riesgo de padecer una u otra enfermedad se incrementa de manera bidireccional [31].

### Antidepresivos: ¿aumentan el riesgo de DM y de obesidad?

Aun cuando la asociación de aumento de peso y de alteraciones de la glucemia sérica con el consumo de antipsicóticos ha sido ampliamente estudiada, son menos los estudios que han abordado la relación entre los antidepresivos y el riesgo de diabetes mellitus y obesidad [76,77]. Algunos estudios recientes han señalado la posible asociación entre el uso de antidepresivos y el desarrollo de DM. Sin embargo, también se han comunicado resultados contradictorios. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden tener un efecto benéfico sobre la DM, reduciendo la resistencia a la insulina en este tipo de pacientes [78]. Más aún, este efecto también se ha notificado para el antidepresivo tricíclico amitriptilina, el tetracíclico mirtazapina, el ISRS paroxetina y el inhibidor dual de NA/5-HT venlafaxina [79]. Además, se ha visto que la glucemia está mejor controlada en pacientes diabéticos en etapa de remisión de la depresión [78]. En esta clase de investigaciones es fundamental confirmar la presencia de diabetes en los sujetos de estudio y controlar posibles variables de confusión, como podría ser el ejercicio. Igualmente importante es especificar el tipo de terapia antidepresiva administrada y el período de su uso, pues la evidencia indica que los antidepresivos tricíclicos elevan la glucemia en pacientes diabéticos [79], y también que el empleo prolongado, ya sea de antidepresivos tricíclicos o basados en ISRS, incrementa el riesgo de diabetes [80].

Por otra parte, se ha notificado que los pacientes que consumen ya sea antidepresivos tricíclicos, ISRS

o inhibidores de la monoamino oxidasa tienden a aumentar de peso. Esto resulta en extremo importante cuando se pone de manifiesto que la terapia antidepresiva se encuentra dentro del tratamiento psicotrópico más prescrito [81]. Recientemente, Patten et al [76] notificaron los resultados de un estudio de seguimiento a 10 años en el que se evaluó a 6.498 individuos canadienses con IMC < 30 (no obesidad según los parámetros de la OMS), y encontraron que el uso de los ISRS aumenta casi dos veces el riesgo de desarrollar obesidad (índice de riesgo = 1,9; intervalo de confianza al 95% = 1,2-3,2;  $p = 0,01$ ), mientras que la venlafaxina lo quintuplica (índice de riesgo = 4,9; intervalo de confianza al 95% = 1,8-13;  $p < 0,001$ ). Sería importante mencionar que algunos trabajos apoyan la existencia de una asociación bidireccional entre la depresión y la obesidad [77], aun cuando hay estudios que no respaldan la relación en una u otra dirección. Esto resulta de suma importancia porque la obesidad y la DM se presentan como una comorbilidad altamente prevalente, donde en general se considera que el paciente con obesidad tiene un riesgo incrementado de padecer DM, y se ha comunicado que aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad tienen menor respuesta al tratamiento con antidepresivos [82].

De acuerdo con estos datos y los presentados previamente, los pacientes con DM que presentan depresión podrían beneficiarse con la terapia antidepresiva, que, por tratarse de la terapia farmacológica más empleada, es lógico considerarla de primera línea, y más aún cuando ha demostrado efectividad clínica en ensayos clínicos controlados [29]. Sin embargo, tomando en consideración que muchos de ellos pueden modificar el perfil metabólico del paciente, alterando no sólo la glucemia sérica, sino también ocasionando aumento de peso y alteraciones lipídicas, sería prudente considerar el perfil de afectación glucometabólica del antidepresivo que se debe prescribir, al igual que tomar en cuenta otras terapias, como el tratamiento psicoeducativo.

### Factores psicoemocionales en la relación depresión-diabetes

En el texto se ha ahondado en el papel de las alteraciones bioquímicas propias o derivadas de la DM como factor desencadenante de alteraciones en la neuroquímica cerebral, pudiendo esto ser responsable del gran número de estudios epidemiológicos y clínicos que vinculan la DM con el riesgo de desarrollar depresión [24]. Sin embargo, ambas patologías conllevan factores emocionales y psicosociales

que podrían contribuir al aumento de riesgo de la DM en la depresión o viceversa. Por ejemplo, la DM impone al paciente una serie de ajustes psicosociales que probablemente lo lleven a disminuir su disfrute de la vida, lo que puede contribuir al desarrollo de alguna enfermedad del estado del ánimo. Por otra parte, la depresión se relaciona con cambios en la nutrición y el ejercicio que podrían ser causantes del aumento de riesgo de desarrollar DM [24]. La DM es una enfermedad cronicodegenerativa que tiene un gran impacto en el entorno sociocultural, lo que afecta directamente en la percepción de salud del paciente. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con DM2 presentan una alta percepción de su condición como una enfermedad crónica [83], en la que la adherencia al tratamiento farmacológico o no farmacológico es importante. Sin embargo, aun cuando el paciente sepa acerca de su enfermedad y de su posible evolución, con el paso del tiempo las estrategias, aunque se siguen percibiendo como útiles, ya no se ponen en práctica [84]. Esto podría relacionarse con la alta prevalencia de falta de apego al tratamiento (de cualquier tipo) que se ha visto en los pacientes con DM. A su vez, se ha comunicado que la coexistencia de depresión y diabetes se relaciona significativamente con esta falta de apego al tratamiento, en especial para hipoglucemiantes orales y dieta, lo que repercute directamente en el control glucémico del paciente [6,26].

Por otra parte, la DM se relaciona con un aumento de distrés psicológico [85], y se acepta generalmente que éste es un factor importante para el desarrollo de depresión y otras alteraciones neuropsiquiátricas [86]. Se ha comunicado que aquellos pacientes con complicaciones crónicas de la DM (como el pie diabético) también presentan índices elevados de estrés psicológico identificado con cuestionarios especializados. Esto resulta lógico debido a que las complicaciones crónicas generalmente aparecen por un desequilibrio metabólico, y éste también se ha relacionado con estrés psicológico [87]. Nuestra experiencia nos ha llevado recientemente a determinar que en los pacientes con DM y depresión, una gran parte de esta asociación puede atribuirse al distrés psicológico, aun cuando también hemos encontrado asociación con algunas alteraciones bioquímicas (manuscrito en proceso de elaboración).

## Conclusiones

A través de esta breve presentación de los datos encontrados en la literatura biomédica hemos evidenciado que, epidemiológicamente, existe un aumen-

to de la prevalencia de depresión en los pacientes con DM. Esta alteración en el estado del ánimo se asocia con un desequilibrio metabólico, falta de apego al tratamiento y de autocuidado, así como a complicaciones y al aumento de la mortalidad. Por su parte, existen suficientes estudios para sostener que existen alteraciones neuroquímicas en las aminas biógenas, el eje HPA y los factores neurotróficos. En conjunto, estos cambios podrían constituir el factor neurobiológico que subyace a un mayor riesgo de sufrir depresión en la DM. Sin embargo, el componente psicoafectivo de la patología no puede dejarse de lado, como también se ha evidenciado, ya que el distrés psicológico y la adaptación emocional y social de la enfermedad también pueden desempeñar un papel importante en la relación bidireccional de ambas enfermedades.

Aun cuando no se han mencionado en esta revisión, los factores genéticos pueden desempeñar un papel importante, en especial al tomar en cuenta que muchos de los mecanismos neurobiológicos que ocasionan las alteraciones neuropsiquiátricas también pueden favorecer patologías periféricas de carácter metabólico.

Con todo lo anterior se pone de manifiesto que el aumento de prevalencia o riesgo de desarrollar depresión en la DM, o viceversa, implica la participación de factores neurobiológicos relacionados con la neuroquímica cerebral (probablemente también genómicos), y factores psicoemocionales y sociales que, por separado o actuando sinérgicamente, pueden empeorar la salud y el bienestar de los pacientes.

## Bibliografía

1. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a life-span perspective. *Lancet Neurol* 2008; 7: 184-90.
2. Castillo-Quan JI, Barrera-Buenfil DJ, Pérez-Osorio JM. The role of insulin and cortisol on memory and Alzheimer's disease pathology: implications for diabetes mellitus. *Cambridge Med* 2008; 22: 31-5.
3. Castillo-Quan JI. Rosiglitazone effects to ameliorate Alzheimer's disease pathogenic features: focusing in the insulin signaling and neurotrophic factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 347-8.
4. Den Heijer T, Vermeer SE, Van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604-10.
5. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Areean P, Mohr D, Masharani U, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics. *Diabetes Care* 2007; 30: 542-8.
6. González JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga SJ, et al. Depression and diabetes treatment non-adherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2398-403.
7. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; 63: 619-30.
8. Castillo-Quan JI. La terapia farmacológica subaguda con litio mejora la conducta depresiva, memoria espacial y

- glucemia en ratas con diabetes inducida: efecto potencial sobre la glucógeno sintasa cinasa-3 [tesis]. Mérida: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán; 2009.
9. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095-105.
  10. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
  11. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 2003.
  12. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 55-68.
  13. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004; 291: 2581-90.
  14. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 420: 21-7.
  15. Bello M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Publica Mex* 2005; 47 (Supl 1): S4-11.
  16. World Health Organization. The World Health Report 2004: changing history. Annex Table 3: burden of disease in DALYs by cause, sex, and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002. Geneva: WHO; 2004.
  17. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 617-27.
  18. WHO South-East Asia Regional Office. Conquering depression. WHO, 2001. URL: [www.searo.who.int/LinkFiles/conquering\\_depression\\_ment-120.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/conquering_depression_ment-120.pdf). [12.05.2009].
  19. Simon GE, Katon WJ, Lin EH, Rutter C, Manning WG, Von Korff M, et al. Cost-effectiveness of systematic depression treatment among people with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 65-72.
  20. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global epidemic and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
  21. Castillo-Quan JI, Pérez-Osorio JM. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications: response to Chiodini et al. *Diabetes Care* 2007; 30: e49.
  22. Castillo-Quan JI. Insulin resistance, hypercortisolism, polycystic ovarian syndrome, and depression –nonrandom associations? *Fertil Steril* 2008; 89: 1029-30.
  23. Kovacs M, Goldsston D, Obrosky DS, Bonar L. Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors. *Diabetes Care* 1997; 20: 36-44.
  24. Eaton WW. Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J Psychosom Res* 2002; 53: 903-6.
  25. Martínez-Carpio PA, Barba J, Bedoya-Del Campillo A. Relación entre niveles de colesterol y trastornos neuropsiquiátricos. *Rev Neurol* 2009; 48: 261-4.
  26. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
  27. González, JS, Safren SA, Delahanty LM, Cagliero E, Wexler DJ, Meigst JB, et al. Symptoms of depression prospectively predict poorer self-care in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1102-7.
  28. Simon GE, Katon WJ, Lin EH, Ludman E, VonKorff M, Ciechanowski P, et al. Diabetes complications and depression as predictors of health service costs. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 344-51.
  29. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 618-23.
  30. Gülseren L, Gülseren S, Hekimsoy Z, Mete L. Comparison of fluoxetine and paroxetine in type II diabetes mellitus patients. *Arch Med Res* 2005; 36: 159-65.
  31. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007; 30: 459-66.
  32. Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, Heuser I, Deuschle M. Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1856-61.
  33. Katon W, Fan MY, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1571-5.
  34. Caruncho HJ, Rivera-Baltanás T. Biomarcadores de la depresión. *Rev Neurol* 2010; 50: 470-6.
  35. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.
  36. Mello AA, Mello MF, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25: 231-8.
  37. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 189-201.
  38. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31: 464-8.
  39. Calfa G, Kademian S, Ceschin D, Vega G, Rabinovich GA, Volosin M. Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: modulation by antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 687-701.
  40. Prieto-Moreno GA, Rosenstein Y. The links between the neuroendocrine and the immune systems: views of an immunologist. In Joseph-Bravo P, ed. *Molecular endocrinology*. Kerala: Research Signpost; 2006. p. 171-92.
  41. Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, Comuzzie AG. Macrophages, inflammation, adipose tissue, obesity and insulin resistance. *Gac Med Mex* 2007; 143: 505-12.
  42. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry* 2007; 12: 1079-88.
  43. Adachi M, Barrot M, Autry AE, Theobald D, Monteggia LM. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 642-9.
  44. Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol* 1997; 8: 523-32.
  45. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 238-45.
  46. Hilakivi-Clarke LA, Wozniak KM, Durcan MJ, Linnoila M. Behavior of streptozotocin-diabetic mice in test of exploration, locomotion, anxiety, depression and aggression. *Physiol Behav* 1990; 48: 429-33.
  47. Gómez R, Huber J, Tombini G, Barros HM. Acute effect of different antidepressants on glycemia in diabetic and non-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 57-64.
  48. Rowland NE, Bellush LL. Diabetes mellitus: stress, neurochemistry and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1989; 13: 199-206.
  49. Gómez R, Vargas CR, Wajner M, Barros HM. Lower in vivo brain extracellular GABA concentration in diabetic rats during forced swimming. *Brain Res* 2003; 968: 281-4.
  50. Bellush LL, Reid SG, North D. The functional significance of biochemical alterations in streptozotocin-induced diabetes. *Physiol Behav* 1991; 50: 973-81.
  51. Manjarrez-Gutiérrez G, Rocío Herrera-Márquez JR, Bueno-Santoyo S, González-Ramírez M, Hernández J. Changes in brain serotonin biosynthesis in rats with diabetes mellitus induced by streptozotocin: effect of insulin treatment. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 509-16.

52. Sandrini M, Vitale G, Vergoni AV, Ottani A, Bertolini A. Streptozotocin-induced diabetes provokes changes in serotonin concentration and on 5-HT<sub>1a</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in the rat brain. *Life Sci* 1997; 60: 1393-7.
53. Figlewicz DP, Brot MD, McCall AL, Szot P. Diabetes causes differential changes in CNS noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat: a molecular study. *Brain Res* 1996; 736: 54-60.
54. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 837-44.
55. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care* 2007; 30: 83-8.
56. Chan O, Chan S, Inouye K, Vranic M, Matthews SG. Molecular regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in streptozotocin-induced diabetes: effects of insulin treatment. *Endocrinology* 2001; 142: 4872-9.
57. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Bong W, Wellhoener P, Kerner W, Born J, et al. Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic-pituitary-adrenal secretory activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3041-6.
58. Castillo-Quan JI, Herrera-González A, Pérez-Osorio JM. Insulin-cortisol interaction in depression and other neurological diseases: an alternative hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 854-5.
59. Chan O, Inouye K, Akirav EM, Park E, Riddell MC, Matthews SG, et al. Hyperglycemia does not increase basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity in diabetes but it does impair the HPA response to insulin-induced hypoglycemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: 235-46.
60. Forget H, Lacroix A, Somma M, Cohen H. Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 20-9.
61. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clin Biochem* 2008; 41: 812-7.
62. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 431-8.
63. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 568-78.
64. Yamanaka M, Tsuchida A, Nakagawa T, Nonomura T, Ono-Kishino M, Sugaru E, et al. Brain-derived neurotrophic factor enhances glucose utilization in peripheral tissues of diabetic mice. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 59-64.
65. Yamanaka M, Itakura Y, Inoue T, Tsuchida A, Nakagawa T, Noguchi H, et al. Protective effect of brain-derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice. *Metabolism* 2006; 55: 1286-92.
66. Cohen P. The twentieth century struggle to decipher insulin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 867-73.
67. Cohen P, Frame S. The renaissance of GSK3. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 769-76.
68. Johnson-Farley NN, Travkina T, Cowen DS. Cumulative activation of Akt and consequent inhibition of glycogen synthase kinase-3 by brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1062-9.
69. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177: 125-34.
70. O'Brien WT, Harper AD, Jové F, Woodgett JR, Maretto S, Piccolo S, et al. Glycogen synthase kinase-3beta haplo-insufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *J Neurosci* 2004; 24: 6791-8.
71. Silva R, Mesquita AR, Bessa J, Sousa JC, Sotiropoulos I, Leão P, et al. Lithium blocks stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal cell fate: the role of glycogen-synthase-kinase-3beta. *Neuroscience* 2008; 152: 656-69.
72. Li X, Friedman AB, Zhu W, Wang L, Boswell S, May RS, et al. Lithium regulates glycogen synthase kinase-3beta in human peripheral blood mononuclear cells: implication in the treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 216-22.
73. Gould TD, Chen G, Manji HK. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 32-8.
74. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 837-45.
75. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383-90.
76. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Brown L, McLaren L, Eliasziw M. Major depression, antidepressant medication and the risk of obesity. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 182-6.
77. Herva A, Laitinen J, Miettunen J, Veijola J, Karvonen JT, Läksy K, et al. Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 520-7.
78. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59: 241-50.
79. Weber-Hamann B, Gilles M, Schilling C, Onken V, Frankhauser P, Kopf D, et al. Improved insulin sensitivity in 51 nondiabetic depressed inpatients remitting during antidepressive treatment with mirtazapine and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 581-4.
80. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 591-8.
81. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev* 2004; 5: 115-21.
82. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 321-6.
83. Searle A, Norman P, Thompson R, Vedhara K. Illness representations among patients with type 2 diabetes and their partners: relationships with self-management behaviors. *J Psychosom Res* 2007; 63: 175-84.
84. Searle A, Norman P, Thompson R, Vedhara K. A prospective examination of illness beliefs and coping in patients with type 2 diabetes. *Br J Health Psychol* 2007; 12: 621-38.
85. Hislop AL, Fegan PG, Schlaeppi MJ, Duck M, Yeap BB. Prevalence and associations of psychological distress in young adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 91-6.
86. Poleshuck EL, Bair MJ, Kroenke K, Damush TM, Tu W, Wu J, et al. Psychosocial stress and anxiety in musculoskeletal pain patients with and without depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 116-22.
87. Adriaanse MC, Pouwer F, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Diabetes-related symptom distress in association with glucose metabolism and comorbidity: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 2268-70.

### Depression and diabetes: from epidemiology to neurobiology

**Introduction.** Worldwide, diabetes mellitus and depression are among the most prevalent diseases in their respective fields, metabolism and psychiatry. However, there is evidence that patients with diabetes are at increased risk of developing depression, although a bidirectional relationship might also exist.

**Aim.** To present a comprehensive review of the clinical, epidemiological, psychosocial, emotional, and neurobiological basis of the relation between diabetes and depression.

**Development.** Epidemiological studies indicate that there is not only an augmented risk of developing depression in diabetic patients, but that this association increases the morbidity and mortality of these patients. While there is a considerable number of clinical studies that support this relation, little is known about the neurochemical mechanisms that would constitute its biological basis.

**Conclusion.** Alterations in monoamines (serotonin and noradrenaline), the increases in cortisol by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, and trophic agents such as the brain-derived neurotrophic factor, through glycogen synthase kinase-3, constitute some of the abnormalities documented in diabetic patients and in animal models that could explain the association between depression and diabetes. Additionally, we briefly consider the psychoemotional factors that might underlie the depression-diabetes relation. The effects (most of them deleterious) of the antidepressive therapy in glucometabolic control are also discussed.

**Key words.** BDNF. Cortisol. Depression. Diabetes. GSK-3. Insulin. Psychological distress. Serotonin.