

Obesidad y depresión

Obesity and depression

Diego Barttlet González

Residente de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia: dibarttl@uc.cl

Introducción

En la última década se ha desarrollado un interés creciente en la relación que tienen dos patologías de alta prevalencia e importancia en Salud Pública: obesidad y depresión; ambas se presentan frecuentemente en comorbilidad y existen factores comunes que pueden favorecer la progresión de ambas, con el consiguiente impacto en morbilidad y calidad de vida.

En este trabajo se realiza una revisión no sistemática de publicaciones recientes en que se aborda la relación de estas dos entidades, abordando aspectos epidemiológicos como fisiopatológicos y las implicancias clínicas derivadas de éstos.

Descripción de la asociación entre obesidad y depresión

La obesidad se ha constituido como una pandemia actual en los países occidentales; Chile no es la excepción, con un 67% de sobrepeso y un 25% de obesidad en población adulta según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de 2010 (MINSAL, 2010), con una tendencia al alza al comparar con la medición anterior, realizada en 2003. Algo preocupante también sucede con la depresión en nuestro país, ya que en la misma ENS de 2010, se consigna una prevalencia global de síntomas depresivos en el último año de 17%, alcanzando un 25% en mujeres.

Mucho se ha hablado sobre el impacto cardiovascular, metabólico y por ende, en la mortalidad por situaciones derivadas de la obesidad, pero no es sino hasta la última década en que se realizan estudios poblacionales a gran escala que dan cuenta de una relación estrecha entre obesidad y desarrollo de trastornos anímicos, y específicamente, depresión.

Existen estudios transversales que muestran la prevalencia de comorbilidad de depresión con distintos niveles de índice de masa corporal; uno de ellos, realizado en Australia (Carey et al, 2014), muestra una relación en curva con forma de “U”, en que las prevalencias de depresión aumentan tanto en desnutrición como en obesidad, encontrándose un 24% y 23% de pacientes deprimidos, respectivamente, mientras que en individuos con peso normal, un 11%.

Sin embargo, la relación entre ambas patologías ya se había sugerido en los años sesenta, en que se describe la tendencia de los sujetos “endomórficos” y de sus familiares de presentar estilos de ánimo depresivos (Leckie et al, 1967). Múltiples estudios transversales posteriores muestran una correlación variable entre depresión y obesidad o sobrepeso en ciertos subgrupos (Faith et al, 2002; Onyike et al, 2003; Stunkard et al, 2003).

Un meta-análisis publicado en 2010 (Luppino et al) seleccionó trabajos longitudinales en que se evaluó la relación bidireccional entre depresión y obesidad/sobrepeso. Se incluyeron 15 estudios (N=58.745), encontrando que la obesidad al inicio del seguimiento predice el desarrollo de depresión mayor (OR=1.55; IC 95% 1.22-1.98; $p<0.01$), lo mismo en el caso del sobrepeso (OR, 1.27; IC, 1.07-1.51; $p<.01$), siendo esta asociación significativa sólo en mayores de 20 años. Además se describe que la depresión o los síntomas depresivos al inicio del seguimiento predicen el desarrollo de obesidad (OR, 1.58; IC 95% 1.33-1.87; $P<.001$), sin modulación por subgrupos etarios u otros.

La presencia de obesidad durante la adolescencia como predictor de depresión a largo plazo fue evaluada en un estudio longitudinal finés (N=8451), en que se realizó una correlación entre antropometría a los 14 y 31 años y síntomas depresivos a los 31 años. Se encontró que ser obeso en la adolescencia se correlaciona significativamente con síntomas depresivos en la adultez en ambos sexos; que el uso de antidepresivos es 2.17 veces mayor en mujeres que se habían convertido en obesas durante el seguimiento respecto a las que mantuvieron peso normal; que la obesidad abdominal en hombres se correlaciona con un riesgo de padecer depresión clínica de 2.07 veces, y de usar antidepresivos de 2.63 veces respecto a hombres no obesos. Esta asociación con la obesidad abdominal no se observó en mujeres. (Herva et al, 2006).

La correlación entre la obesidad abdominal y depresión también se ha encontrado en otros grupos etarios: por ejemplo, en un seguimiento comunitario de 5 años de ancianos varones inicialmente sanos y funcionales y el desarrollo de síntomas depresivos significativos (N=2540) (Vogelzangs et al, 2010).

Podría pensarse que la depresión se relaciona con las alteraciones metabólicas que acompañan a la obesidad; de hecho, un meta-análisis (Pan et al, 2012) en base a 29 estudios de diseño transversal (N=155.333) y 11 estudios prospectivos muestran una correlación significativa bidireccional entre síndrome metabólico y depresión. Sin embargo, se ha demostrado que incluso en obesos “metabólicamente sanos” existe un riesgo mayor de desarrollar depresión que en la población general (Jokela et al, 2013).

Si se descompone a la depresión en las dimensiones sintomáticas cognitivo-afectivas y somático-afectivas se encuentra que hay una correlación poco consistente entre la primera y diversas medidas antropométricas (IMC, circunferencia abdominal, razón cintura-talla, razón cintura-cadera), pero categórica con la segunda; esta observación podría respaldar un origen orgánico de al menos las manifestaciones somático-afectivas de la depresión, y que podrían correlacionarse con el riesgo cardiovascular aumentado en ésta. (Wiltink et al, 2013).

En cuanto al *outcome* más preocupante de la depresión, el suicidio, los estudios que relacionan obesidad y sobrepeso con suicidio consumado no son categóricos en mostrar un

aumento de riesgo en estos pacientes, y de hecho, hay resultados que muestran correlación negativa; sin embargo, si se analiza relación entre obesidad e ideación suicida, ésta es mayor en sujetos obesos y la tasa de intentos de suicidio es mayor en mujeres obesas respecto a controles con peso normal (Klinitzke et al, 2013)

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

La correlación antes descrita ha llevado a buscar modelos explicativos en los que se encuentran vías comunes para el desarrollo de ambas patologías: patrones dietarios poco saludables, alteraciones del sueño, traumas a temprana edad, sedentarismo, pueden contribuir independientemente a la ganancia de peso y a depresión (Lopresti et al, 2013); a su vez, y a modo de círculo vicioso, una vez instaladas, ambas entidades se favorecen recíprocamente, perpetuando la coexistencia de éstas.

Los factores psicológicos que vinculan obesidad con depresión pueden verse favorecidos por los convencionalismos sociales respecto a belleza en la sociedad occidental. De hecho, existe conciencia del deterioro de la autoestima en grupos de pacientes obesos, por ejemplo, en adolescentes mujeres (Lowry et al, 2007). En los jóvenes incluso se ha evidenciado que la percepción subjetiva de sobrepeso es un factor de riesgo independiente para desarrollar depresión, más que el índice de masa corporal en sí mismo. (Roberts et al, 2013). Pero la discordancia de resultados y la heterogeneidad de las circunstancias psicológicas que pueden correlacionar ambas enfermedades, no permiten elaborar hipótesis biológicas de esta asociación.

Desde un punto de vista fisiopatológico, se ha intentado explicar la influencia de la obesidad sobre la depresión y otros trastornos psiquiátricos a través de eventos metabólicos y endocrinos que pueden desencadenar cambios a nivel de neurotransmisión e incluso en la organización neuronal. Se cree que el estrés oxidativo, el estado pro-inflamatorio, alteraciones mitocondriales, desajustes en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y alteraciones en la síntesis y/o disponibilidad de neurotransmisores como dopamina o serotonina son los eventos mayores que relacionan aumento de peso con síntomas mentales (Lopresti et al, 2013).

La asociación entre la secreción aumentada de leptina en obesidad y efectos regulatorios hipofisarios se ha propuesto como un vínculo entre adiposidad elevada y desarrollo de depresión; además, habrían acciones extrahipofisarias de leptina a nivel central que podrían también explicar la correlación entre hiperleptinemia y síntomas depresivos en hombres con obesidad abdominal (Milaneschi et al, 2012). Se ha propuesto que la leptina podría regular la secreción de monoaminas, el funcionamiento del eje HHA y tener acciones neurotróficas con potenciales aplicaciones clínicas; hasta ahora, lo que más consistentemente se ha encontrado es que tanto la insuficiencia y la resistencia a leptina se asocian con depresión, lo que hace menos fiable el correlato clínico con los niveles plasmáticos de leptina.

Otros mediadores como grelina tendrían implicancias en la respuesta conductual de búsqueda de recompensa a través de la comida, en un modelo explicativo que vincula la

sobreingesta con trastornos depresivos y ansiosos, de forma semejante a una adicción (Shellekens et al, 2012). En situaciones de estrés crónico, aumentan los niveles de grelina, que hacen más apetecibles comidas de alto contenido calórico; la preferencia por éstas favorece obesidad, y con ello, aumentan los síntomas anímicos.

No sólo existen alteraciones fisiológicas en la comorbilidad de obesidad y depresión; se han descrito alteraciones morfológicas cerebrales en pacientes con obesidad/sobrepeso de diversos grupos etarios, como adolescentes (Yau et al 2012) y ancianos (Raji et al 2010). Destaca la disminución de volumen cerebral global, con reducción de materia gris al comparar con controles no obesos.

Siendo la asociación entre obesidad y depresión tan frecuente, incluso se ha sugerido la presencia de una tendencia genéticamente determinada que predispone a obesidad y a depresión; esto no ha podido ser comprobado en estudios genéticos actuales, de “randomización mendeliana”, en que se prueban alelos relacionados con tendencia a IMC elevado, y que no están significativamente presentes en pacientes obesos con depresión (Hung et al, 2014); un estudio más reciente cuestiona la validez de las variables genéticas utilizadas para este propósito y abre la puerta a nuevos trabajos en esta línea (Walter et al, 2015).

Uso de psicofármacos en depresión y obesidad

La prescripción de psicofármacos en depresión mayor puede tener impacto en el peso corporal, y constituir otra vía mediante la cual los pacientes deprimidos pueden ser más proclives a desarrollar obesidad. Entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fármacos de primera línea actualmente en el manejo de depresión y trastornos ansiosos, existen perfiles de influencia en el peso variables; destaca paroxetina que se asocia a incrementos significativos de peso (>7%), mientras que otros como fluoxetina y fluvoxamina podrían ser peso-neutrales o incluso útiles para inducir una discreta disminución de apetito; fármacos con perfil combinado como nefazodona y trazodona no producirían cambios de peso corporal. Otras familias de antidepresivos, como los tricíclicos, los inhibidores fijos de la monoaminoxidasa (MAO) y la mirtazapina se han asociado a aumento de peso. (McIntyre et al, 2010)

Otra clase de fármacos que se utiliza a menudo como coadyuvante en el manejo antidepresivo, es la de los antipsicóticos atípicos, con evidencia de aumento de peso en la mayoría de los miembros de esta categoría, siendo mayor en el caso de olanzapina y clozapina. (McEvoy et al, 2005).

Se plantea entre los mecanismos moleculares subyacentes a este fenómeno, que el antagonismo 5-HT_{2c} se relacionaría con un aumento en el apetito; a su vez, el incremento en los niveles sinápticos de serotonina induciría una *down-regulation* de receptores 5-HT_{2c}, que mimetizarían un efecto antagonístico global, constituyendo una vía de acción común entre algunos antidepresivos y antipsicóticos atípicos; por otro lado, el perfil antihistaminérgico explica el aumento de peso inducido por los tricíclicos y ciertos antipsicóticos, a través de la regulación de la homeostasis energética por histamina a nivel

hipotalámico, *craving* por carbohidratos y alteración de la conducta alimentaria a través del sistema leptinérgico. Los fármacos con perfil antagonista M-1, en simultaneidad con bloqueo 5-HT_{2c} y H-1, aumentarían el apetito y disminuirían la eficiencia del metabolismo de grasas. (Mc Intyre et al 2010).

Discusión

Existen varios estudios que muestran una relación significativa entre depresión y obesidad, aunque ésta no es lineal ni válida para todos los grupos. Queda de manifiesto que ambas entidades se favorecen mutuamente y se han propuesto varios mecanismos biológicos que podrían tener en común, especialmente a nivel neuroendocrino.

Considerando que la depresión acompañando a situaciones como enfermedad coronaria se comporta como un factor que aumenta la morbimortalidad (Barth et al, 2004) y que se ha encontrado como un factor de riesgo cardiovascular independiente (Van der Kooy et al, 2007), debería incorporarse a esta enfermedad como un actor más en los modelos predictivos multifactoriales, tal como se ha hecho con la obesidad. Algunos, incluso han planteado que la depresión podría ser considerada un tipo de síndrome metabólico (McIntyre et al 2007).

Pareciera existir una asociación consistente entre el sexo masculino, obesidad abdominal y depresión; la concurrencia de estos factores debe generar en los clínicos una actitud de alta sospecha de riesgo cardiovascular y tomar medidas de control y prevención para minimizar daños. A la hora de elegir el tratamiento más indicado para cada paciente, deben tomarse en cuenta el perfil de efectos adversos y preferir idealmente aquellas estrategias farmacológicas que tengan un menor impacto a nivel metabólico o de aumento de ingesta alimentaria.

Con la evidencia disponible actualmente también se valoran más las estrategias preventivas del sobrepeso y obesidad desde la infancia y adolescencia, ya no sólo por las consecuencias conocidas en cuanto a diabetes mellitus, hipertensión arterial y/o eventos vasculares, sino también para prevenir depresión en la etapa adulta, y con ello, la disminución de calidad de vida, discapacidad y riesgo de suicidio inherente a esta patología.

A su vez, en pacientes depresivos incluso no obesos, deberían aconsejarse activamente estilos de vida saludables como alimentación balanceada y actividad física regular, con el fin de revertir la tendencia aumentada que tienen estos pacientes a desarrollar obesidad y/o enfermedades metabólicas. Esta recomendación es especialmente útil en pacientes depresivos con síntomas atípicos, que se caracterizan por aumento de apetito y selectividad por carbohidratos.

Conclusión

Depresión y obesidad se correlacionan frecuentemente, y existirían mecanismos comunes aún no del todo esclarecidos que permiten la perpetuación de ambas entidades, con el

consecuente aumento en morbilidad, discapacidad y disminución de calidad de vida, específicamente a través de eventos cardiovasculares e intentos suicidas. El abordaje clínico de cada una de estas enfermedades por separado debería abrir una oportunidad de exploración de factores de riesgo en la esfera anímica y metabólica, con énfasis en la prevención primaria y reducción de daño.

Referencias

Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 66(6), 802-813.

Carey, M., Small, H., Yoong, S. L., Boyes, A., Bisquera, A., & Sanson-Fisher, R. (2014). Prevalence of comorbid depression and obesity in general practice: a cross-sectional survey. *British Journal of General Practice*, 64(620), e122-e127.

Faith, M. S., Matz, P. E., & Jorge, M. A. (2002). Obesity–depression associations in the population. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 935-942.

Herva, A., Laitinen, J., Miettunen, J., Veijola, J., Karvonen, J. T., Läksy, K., & Joukamaa, M. (2006). Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *International journal of obesity*, 30(3), 520-527.

Hung, C. F., Rivera, M., Craddock, N., Owen, M. J., Gill, M., Korszun, A., ... & McGuffin, P. (2014). Relationship between obesity and the risk of clinically significant depression: Mendelian randomisation study. *The British Journal of Psychiatry*, 205(1), 24-28.

Jokela, M., Hamer, M., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., & Kivimäki, M. (2014). Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. *Molecular psychiatry*, 19(8), 910-914.

Klinitzke, G., Steinig, J., Blüher, M., Kersting, A., & Wagner, B. (2013). Obesity and suicide risk in adults—a systematic review. *Journal of affective disorders*, 145(3), 277-284.

Leckie, E. V., & Withers, R. F. J. (1967). Obesity and depression. *Journal of psychosomatic research*, 11(1), 107-115.

Lopresti, A. L., & Drummond, P. D. (2013). Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 92-99.

Lowry, K. W., Sallinen, B. J., & Janicke, D. M. (2007). The effects of weight management programs on self-esteem in pediatric overweight populations. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(10), 1179-1195.

Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 220-229.

McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., Sullivan, L., ...& Lieberman, J. A. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia research*, 80(1), 19-32.

McIntyre, R. S., Park, K. Y., Law, C. W., Sultan, F., Adams, A., Lourenco, M. T., ...& Kennedy, S. H. (2010). The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome. *CNS drugs*, 24(9), 741-753.

McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Konarski, J. Z., Woldeyohannes, H. O., Law, C. W., Miranda, A., ...& Kennedy, S. H. (2007). Should depressive syndromes be reclassified as "metabolic syndrome type II"? *Annals of Clinical Psychiatry*, 19(4), 257-264.

Milaneschi, Y., Simonsick, E. M., Vogelzangs, N., Strotmeyer, E. S., Yaffe, K., Harris, T. B., ...& Penninx, B. W. (2012). Leptin, abdominal obesity and onset of depression in older men and women. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(9), 1205.

MINSAL, Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (2010).

Onyike, C. U., Crum, R. M., Lee, H. B., Lyketsos, C. G., & Eaton, W. W. (2003). Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*, 158(12), 1139-1147.

Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., & Hu, F. B. (2012). Bidirectional Association Between Depression and Metabolic Syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*, 35(5), 1171-1180.

Raji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., ...& Thompson, P. M. (2010). Brain structure and obesity. *Human brain mapping*, 31(3), 353-364.

Roberts, R. E., & Duong, H. T. (2013). Perceived weight, not obesity, increases risk for major depression among adolescents. *Journal of psychiatric research*, 47(8), 1110-1117.

Schellekens, H., Finger, B. C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacology & therapeutics*, 135(3), 316-326.

Stunkard, A. J., Faith, M. S., & Allison, K. C. (2003). Depression and obesity. *Biological psychiatry*, 54(3), 330-337.

Van der Kooy, K., van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., & Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(7), 613-626.

Vogelzangs, N., Kritchevsky, S. B., Beekman, A. T., Brenes, G. A., Newman, A. B., Satterfield, S., ...& Penninx, B. W. (2010). Obesity and onset of

significant depressive symptoms: Results from a community-based cohort of older men and women. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(4), 391.

Walter, S., Kubzansky, L. D., Koenen, K. C., Liang, L., TchetgenTchetgen, E. J., Cornelis, M. C., ...& Glymour, M. M. (2015). Revisiting mendelian randomization studies of the effect of body mass index on depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(2), 108-115.

Wiltink, J., Michal, M., Wild, P. S., Zwiener, I., Blettner, M., Münzel, T., ...& Beutel, M. E. (2013). Associations between depression and different measures of obesity (BMI, WC, WHtR, WHR). *BMC psychiatry*, 13(1), 223.

Yau, P. L., Castro, M. G., Tagani, A., Tsui, W. H., & Convit, A. (2012). Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics*, 130(4), e856-e864.