

Aproximación al síndrome metabólico en el paciente psiquiátrico

Approach to the metabolic syndrome in psychiatric patients

Marco Antonio González Fuenmayor, MD^{1*} Liveth Monserrath Zumba Guerra, MD² Luis Andrés Robayo Sánchez, MD³ Angélica María Zhicay Manotoa, MD⁴ Jenny Viviana Sánchez Llamuca, MD⁵ Mónica Carolina Zúñiga Pailiacho, MD⁶ Andrea Gabriela González Fuenmayor, MD⁷

Carolina Estefanía LLangari Lliguin, MD⁸ Estefanía Belén Sánchez Bonilla, MD⁹

¹Médico general. Hospital General San Juan, Unidad de Cuidados Intensivos.

²Médico General. Hospital José María Velasco Ibarra, Servicio de Anestesiología.

³Médico General. Hospital General Puyo, Servicio Emergencia.

⁴Médico General. Hospital José María Velasco Ibarra.

⁵Médico General. Hospital José María Velasco Ibarra, Servicio de Neonatología.

⁶Médico General. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Unidad Provincial del Seguro Social Campesino, Chimborazo.

⁷Médico General. Hospital General Andino, Servicio de Emergencia.

⁸Médico General. Hospital General Riobamba, Servicio de Medicina Interna.

⁹Médico General. Hospital General Ambato IESS, Servicio de Neonatología.

*Autor de correspondencia: Marco Antonio González Fuenmayor. Médico general. Hospital General San Juan, Unidad de Cuidados Intensivos. República del Ecuador.

Correo electrónico: marcogonzalezfuenmayor@gmail.com

Received/Recibido: 02/22/2020 Accepted/Aceptado: 03/15/2021 Published/Publicado: 04/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5513594>

158

Abstract

El síndrome metabólico (SM) es una condición patológica caracterizada por la coexistencia de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperlipidemia, que se acompaña de disfunción endotelial, inflamación crónica, estados de hipercoagulabilidad y adiposopatía. Este conglomerado se relaciona con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades crónicas no transmisibles de elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad. Se ha demostrado que los pacientes con trastornos mentales tienen un riesgo mayor de padecer estas enfermedades cardiometabólicas, especialmente aquellos con depresión. Aunque anteriormente se atribuyó prominentemente esta problemática al uso de antipsicóticos atípicos, se ha observado que los pacientes con trastornos mentales que no consumen estos medicamentos también presentan un mayor riesgo cardiometabólico que la población promedio. Los fenómenos fisiopatológicos implicados engloban numerosas alteraciones neurohumorales con un impacto metabólico severo, especialmente a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y el sistema nervioso simpático. En esta revisión se exponen los mecanismos potencialmente implicados en la relación entre el desarrollo de SM y los trastornos mentales, con énfasis en la depresión.

Palabras clave: Síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, trastornos mentales, depresión.

Resumen

The metabolic syndrome (MS) is a pathologic condition characterized by the coexistence of abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and hyperlipidemia, accompanied by endothelial dysfunction, chronic inflammation, hypercoagulability states, and adiposopathy. This conglomerate is related with an increase in the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, and other chronic non-communicable diseases of high prevalence, morbidity, and mortality. Patients with mental disorders have also been demonstrated to exhibit a greater risk for these cardiometabolic disturbances, especially those with depression. Although historically these problems were prominently attributed to atypical antipsychotics, patients with mental disorders who do not receive these drugs also display higher than average cardiometabolic risk. The pathophysiologic phenomena implicated encompass numerous neurohumoral alterations with a severe metabolic impact, particularly through the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the sympathetic nervous system. This review exposes the mechanisms possibly involved in the relationship between MS and mental disorders, with an emphasis on depression.

Keywords: Metabolic syndrome, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, mental disorders, depression.

La Organización Mundial de la Salud define al síndrome metabólico (SM) como una condición patológica caracterizada por la coexistencia de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperlipidemia¹. Aunque distintas autoridades en salud presentan ciertas variaciones en esta definición, tienden a asemejarse y englobar la conglomeración de factores de riesgo cardiometabólico. Adicionalmente, se acompaña de otros componentes, como la disfunción endotelial, inflamación crónica, estados de hipercoagulabilidad y adiposopatía, que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y otras enfermedades crónicas no transmisibles de elevada morbilidad y mortalidad².

En la actualidad, esta condición domina la atención de la comunidad científica debido a sus alarmantes cifras de prevalencia, que en años recientes ha incrementado en paralelo a la de la ECV y DM2. En efecto, en las sociedades occidentales, hasta un tercio de la población podría tener SM, alrededor del 10-12% tiene DM2, y la ECV ocupa el primer lugar en morbimortalidad invariablemente. En conjunto, esto se traduce en índices muy elevados de discapacidad debido a las complicaciones de estas alteraciones y otras relacionadas, como el cáncer, enfermedades hepáticas y trastornos mentales³.

El último punto es foco de investigación intensa, en tanto se ha demostrado que los pacientes con trastornos mentales tienen un riesgo mayor de padecer enfermedades cardiometabólicas⁴, con 60% de la mortalidad en estos pacientes psiquiátricos debiéndose a ECV⁵. Otras condiciones, como la DM2 y cada uno de los componentes del SM, tienden a ser comórbidas con diferentes enfermedades psiquiátricas como los trastornos depresivos⁶, del espectro de la esquizofrenia⁷, bipolar y relacionados⁸, y de ansiedad⁹, entre otras. Anteriormente, se atribuyó prominentemente esta problemática al uso de antipsicóticos atípicos. Si bien no deja de representar un factor de riesgo independiente e importante en enfermedades cardiometabólicas¹⁰, se ha observado que los pacientes con trastornos mentales que no consumen estos medicamentos también presentan un riesgo mayor que la población promedio. Por tanto, en esta revisión se exponen los mecanismos potencialmente implicados en la relación entre los trastornos mentales y el desarrollo de SM.

Enfermedad mental y síndrome metabólico

Debido a que el SM es casi ubicuo entre los diferentes trastornos mentales, se ha asumido la presencia de algún componente fisiopatológico primario que conecte estas enfermedades con el SM. Hablar de mecanismos generales que sean independientes de la enfermedad es lo primero que se debe abordar. Primeramente, los hábitos de estilo de vida del paciente psiquiátrico suelen involucrar

algunas conductas poco saludables^{11,12} que están directamente relacionadas con el SM, como fumar, consumo excesivo de alcohol, pésima higiene del sueño, sedentarismo y conductas dietéticas inapropiadas¹³. El problema de establecer la relación entre el estilo de vida de los pacientes psiquiátricos y el desarrollo de SM yace en que los instrumentos de recolección de datos comúnmente utilizados en este escenario son autorreportados, y por tanto puede existir cierto sesgo¹⁴. Sin embargo, es innegable que los pacientes con enfermedades mentales llevan estilos de vida menos sanos y dicho estilo de vida los predispone a padecer de SM¹⁵.

Por otro lado, los pacientes con problemas de salud mental podrían exhibir elementos moleculares que los sensibilicen al impacto de estos aspectos del estilo de vida. Se ha documentado que los pacientes que involucran elevado estrés, como con el trastorno depresivo mayor y el trastorno de estrés post-traumático, pueden presentar variaciones en la sensibilidad periférica a glucocorticoides, con desregulación significativa del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)¹⁶. La hiperestimulación adrenocortical está relacionada con la activación de vías lipolíticas que conllevan al aumento de ácidos grasos y triacilglicéridos libres, contribuyendo a la dislipidemia¹⁷. Este efecto es mucho más marcado en la adiposidad abdominal debido a la amplia expresión de receptores a glucocorticoides en este tejido¹⁸.

Además, en la última década se han identificado varios genes pleiotrópicos que parecen conectar los trastornos mentales con las condiciones cardiometabólicas¹⁹, sugiriendo que existe una vulnerabilidad genética para padecer de SM en los pacientes con trastornos mentales. De forma interesante, una revisión reciente encontró que genes asociados a la obesidad como la leptina y genes del receptor de serotonina 2C podrían participar en la patogénesis tanto del SM como de la esquizofrenia²⁰. Otro aspecto a considerar es la participación de la microbiota intestinal en este contexto. Se ha determinado que esta puede modular la producción de distintas moléculas señalizadoras relacionadas con el desarrollo cerebral y su plasticidad, resultando en una inflamación crónica de bajo grado, característica compartida con el SM²¹.

Alteraciones endocrino-metabólicas en la depresión

El impacto metabólico de la salud y enfermedad mental parece ser especialmente prominente en la depresión. Casi un siglo tiene de establecida la relación entre el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y la mortalidad cardiovascular²², principalmente por el efecto del estrés, el cual se ha demostrado que es capaz de activar el sistema nervioso simpático (SNS)²³. Concretamente, en respuesta al estrés el hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina. Las neuronas que contienen CRH poseen proyecciones a los centros noradrenérgicos en el tallo y la médula espinal. Al estimular el locus coeruleus en el tallo cerebral, este directamente actúa sobre las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas en la médula espinal²⁴, activando las neuronas simpáticas por

estimulación de receptores adrenérgicos $\alpha 1$ e inhibiendo las parasimpáticas por estimulación de receptores $\alpha 2$. Esta activación del SNS estimula la liberación de CRH en el hipotálamo, creando un ciclo de retroalimentación positiva bidireccional²⁵.

En relación a la disfunción autonómica, se ha identificado mayor frecuencia cardíaca, un indicador de actividad simpática elevada, en los pacientes con TDM que en los pacientes control²⁶. También se ha observado variabilidad en la frecuencia cardíaca (VFC) estrecha, sugiriendo actividad parasimpática disminuida²⁷; junto con mayor variabilidad del intervalo QT²⁸, todo relacionado con mayor mortalidad cardiovascular²⁹. Es interesante destacar que la VFC reducida se ha descrito como factor predictor del desarrollo de DM2³⁰ debido a que estos individuos tienden a presentar niveles elevados de catecolaminas en reposo, lo cual se traduce en mayor activación de la lipólisis y por tanto, mayor circulación de AGL. Esto promueve la IR, además de directamente inhibir la secreción de insulina³¹.

Por otro lado, la elevación de CRH influye sobre el sistema inmune actuando sobre los macrófagos y estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias³² que contribuyen a un estado de inflamación de bajo grado, característica compartida con el SM³³. Este fenómeno es otro punto común entre la obesidad y el TDM³⁴. Se ha observado que los pacientes con TDM presentan niveles más elevados de reactantes de fase aguda, al igual que mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y de sus respectivos receptores tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo. Esto incluye niveles más elevados de IL-1 β , IL-10 y TNF- α en los pacientes con TDM al igual que niveles más bajos de IL-8³⁵. En particular, la elevación de IL-1 β y el TNF- α se ha relacionado con hiperactivación del eje HHA, con altos niveles de CRH, corticotropina (ACTH) y cortisol^{36,37}.

Adicionalmente, la hipercortisolemia es el sello distintivo del estrés crónico, ambos correlacionados con el TDM³⁸. Esta hormona estimula la lipólisis y la gluconeogénesis, propiciando estados hiperglucémicos en respuesta al estrés agudo. No obstante, la cronificación de los efectos del cortisol se vinculan con cambios en estos efectos, principalmente a nivel de la grasa visceral abdominal en donde al inhibirse la síntesis de la maquinaria que transporta los lípidos se genera un excedente de ácidos grasos libres (AGL). Estos son capaces de interferir con la señalización periférica de insulina e inducir insulinoresistencia (IR)³⁹. En efecto, la elevación crónica de cortisol interfiere con la movilización normal de lípidos, con la subsecuente acumulación visceral de los mismos, resultando en obesidad central⁴⁰.

El cortisol también interfiere con el patrón de secreción de citoquinas del adipocito, disminuyendo la síntesis de adiponectina. Esta es una adipocina conocida por sus efectos sensibilizantes a la actividad de la insulina y sobre la regulación del metabolismo oxidativo de la glucosa y lípidos⁴¹. Por el contrario, debido al establecimiento de obesidad visceral, la producción de leptina aumenta sus-

tancialmente en proporción a la cantidad de tejido adiposo. Esto genera un estado de leptinoresistencia (LR) asociado a la acumulación de triacilglicéridos en músculo, hígado y páncreas, contribuyendo aún más al estado de IR y a una secreción deficiente de insulina⁴².

Se han identificado otros aspectos fisiopatológicos de la leptina específicos a la depresión. Se ha establecido que, en condiciones fisiológicas, esta adipocina podría tener un efecto antidepresivo basal⁴³. No obstante, estos efectos se ven perturbados en el contexto de un paciente obeso debido a la diada de hiperleptinemia y LR; con un efecto neto resultante de anulación del efecto antidepresivo de esta hormona⁴⁴. Un estudio demostró que los ratones obesos mostraban más conductas depresivas en comparación con aquellos con dieta controlada, fenómeno que no mejoraba con la administración exógena de leptina. Sin embargo, al revertir a los ratones obesos a una dieta controlada, se reportaron reducciones de la sintomatología depresiva, con aparente restauración de los efectos antidepresivos de la leptina⁴⁵.

Finalmente, otra característica común entre los pacientes con TDM y SM es que debido a los estados proinflamatorios, se incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), las cuales son capaces de activar en mayor medida genes proinflamatorios tales como la vía del factor nuclear kB (NF-kB) o la vía de las MAPK^{46,47}. El estrés oxidativo está involucrado en la lesión directa de la célula β pancreática (CBP) y en la disfunción neuronal. Las neuronas son especialmente sensibles a los efectos de las ERO debido a su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados y a su alta tasa de metabolismo oxidativo⁴⁸. Por su lado, la CBP es especialmente susceptible debido a su menor expresión de enzimas antioxidantes. El daño generado en este grupo celular contribuye a la disminución de las reservas funcionales pancreáticas, favoreciendo un déficit en la secreción de insulina⁴⁹.

En el paciente con TDM, más allá de los problemas previamente mencionados, se agregan problemas conductuales como la mala adherencia al tratamiento, con una probabilidad 1.76 veces mayor de no adherirse al tratamiento en comparación con pacientes sin depresión⁵⁰. De igual forma, el TDM dificulta que el paciente genere cambios en el estilo de vida significativos para la prevención del SM, la DM2 y la ECV. Por ejemplo, al considerar el hábito tabáquico, se ha observado que los pacientes con TDM reportan mayores intentos de abandono del hábito, pero con mucha menor efectividad⁵¹.

Se ha establecido que las enfermedades mentales poseen componentes fisiopatológicos que van más allá del sistema nervioso central, al punto de poder establecer mecanismos comunes para entidades aparentemente distantes, como se ha documentado especialmente para el SM y la depresión. Debido a la estrecha relación entre estas condiciones, es importante que el trabajador de la salud considere las enfermedades mentales desde una perspectiva holística integral, considerando sus repercusiones en la salud general y la calidad de vida. En vista de la alarmante prominencia epidemiológica del SM, la ECV y la DM2, la evaluación endocrino-metabólica de los pacientes con problemas de salud mental debe ser un aspecto prioritario de su cuidado.

Referencias

- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1999;16(5):442–3.
- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–25.
- Alshehri AM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Fam Community Med.* 2010;17(2):73–8.
- Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):63–73.
- Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* 2015;14(3):339–47.
- Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry.* 2016;7:33.
- Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust.* 2017;206(2):91–5.
- Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* 2011;23(1):40–7.
- Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(11):101.
- Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(3):171–9.
- Velten J, Bieda A, Scholten S, Wannemüller A, Margraf J. Lifestyle choices and mental health: a longitudinal survey with German and Chinese students. *BMC Public Health.* 2018;18(1):632.
- Velten J, Lavallee KL, Scholten S, Meyer AH, Zhang X-C, Schneider S, et al. Lifestyle choices and mental health: a representative population survey. *BMC Psychol.* 2014;2(1):58.
- Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K, et al. Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2707–15.
- Rosenman R, Tennekoon V, Hill LG. Measuring bias in self-reported data. *Int J Behav Healthc Res.* 2011;2(4):320–32.
- Garralda-Del-Villar M, Carlos-Chillerón S, Diaz-Gutierrez J, Ruiz-Canela M, Gea A, Martínez-González MA, et al. Healthy Lifestyle and Incidence of Metabolic Syndrome in the SUN Cohort. *Nutrients.* 2018;11(1):65.
- Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):104–14.
- Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Mol Psychiatry.* 2019;1–11.
- Lee RA, Harris CA, Wang J-C. Glucocorticoid Receptor and Adipocyte Biology. *Nucl Recept Res.* 2018;5:101373.
- Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1007.
- Malan-Müller S, Kilian S, van den Heuvel LL, Bardiën S, Asmal L, Warnich L, et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;170(1):1–17.
- Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):738–48.
- Malzberg B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psychiatry.* 1937;93:1231–8.
- Won E, Kim Y-K. Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):665–73.
- Jedema HP, Grace AA. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2004;24(43):9703–13.
- Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(1):67–84.
- Nabi H, Kivimäki M, Empana J-P, Sabia S, Britton A, Marmot MG, et al. Combined effects of depressive symptoms and resting heart rate on mortality: the Whitehall II prospective cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(9):1199–206.
- Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2016;41(2):89–104.
- Koschke M, Boettger M, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, et al. Autonomy of Autonomic Dysfunction in Major Depression. *Psychosom Med.* 2009;71(8):852–60.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2005;67(Suppl 1):S29-33.

30. Silva-E-Oliveira J, Amélio PM, Abranches ILL, Damasceno DD, Furtado F. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. *Einstein Sao Paulo Braz*. 2017;15(2):141–7.
31. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S508-518.
32. Barnes MA, Carson MJ, Nair MG. Non-traditional cytokines: How catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system. *Cytokine*. 2015;72(2):210–9.
33. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:99–106.
34. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Rev Médica Hosp Gen México*. 2017;80(2):101–5.
35. Miller ES, Sakowicz A, Roy A, Yang A, Sullivan JT, Grobman WA, et al. Plasma and cerebrospinal fluid inflammatory cytokines in perinatal depression. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(3):271.e1-271.e10.
36. Sirivelu MP, MohanKumar PS, MohanKumar SMJ. Interleukin-1 beta simultaneously affects the stress and reproductive axes by modulating norepinephrine levels in different brain areas. *Life Sci*. 2012;91(17–18):878–84.
37. Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:608–17.
38. Dienes KA, Hazel NA, Hammen CL. Cortisol secretion in depressed, and at-risk adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(6):927–40.
39. Boden G. 45Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(2):139–43.
40. Lee M-J, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):473–81.
41. Paredes S, Ribeiro L. Cortisol: the villain in Metabolic Syndrome? *Rev Assoc Médica Bras*. 2014;60(1):84–92.
42. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2013;417:80–4.
43. Lu X-Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(6):648–52.
44. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr*. 2014;19(4):293–304.
45. Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*. 2011;152(7):2634–43.
46. Lingappan K. NF- κ B in Oxidative Stress. *Curr Opin Toxicol*. 2018;7:81–6.
47. Martinez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Junior SAO, Damatto RL, Cezar MDM, et al. Modulation of MAPK and NF- κ B Signaling Pathways by Antioxidant Therapy in Skeletal Muscle of Heart Failure Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):371–84.
48. Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):201–5.
49. Wang J, Wang H. Oxidative Stress in Pancreatic Beta Cell Regeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1930261.
50. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttrop M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. octubre de 2011;26(10):1175–82.
51. Petroulia I, Kyriakos CN, Papadakis S, Tzavara C, Filippidis FT, Girvalaki C, et al. Patterns of tobacco use, quit attempts, readiness to quit and self-efficacy among smokers with anxiety or depression: Findings among six countries of the EUREST-PLUS ITC Europe Surveys. *Tob Induc Dis*. 2018;16:A9.