

# Estresa: depresioa izateko arrisku-faktorea

*Leire Echeazarra Escudero*

Farmakologia Saila, Farmazia Fakultatea.  
Vitoria-Gasteiz (UPV/EHU)

**Laburpena:** Gizarte aurreratuen bizimoduak egoera estresagarri askori arin erantzutera behartzen gaitu. Estresaren aurkako erantzuna neurritz gainekoa denean, oreka gal daiteke, eta batzuetan, hainbat gaixotasun eta arazo psikiatriko sor daitezke. Intzidentzia- eta prebalentzia-tasak kontuan hartuta, Depresio Nagusia da larriena. Gaur egun, egindako ikerketei esker, badaude estresaren, hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren kontrola galtzearen eta Depresio Nagusiaren arteko loturaren ebidentzia zientifiko sendoak.

**Abstract:** Many stressful situations arise from our modern life style and society, and we are forced to confront them. When the response to stress is excessive, the balance of our organism is upset, resulting sometimes in different illnesses, such as depression. There are clear indications that there is a relationship between stress, loss of regulation in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and major depression.

## DEPRESIOAREN INGURUKO OROKORTASUNAK

Nork ez du noizbait sentitu ilusio falta edo tristura? Noizean behin malenkoniatsu edo triste sentitzen gara guztiok baina, egun batzuen ondoren, sentimendu horiek desagertu egiten dira gehienetan. Hala ere, denbora luzeagoan manten daitezke, eta gogo-aldarte goibela nahaste emozional larri bilaka daiteke. Bi depresio mota bereiz daitezke: depresio erreaktiboa (gertakizun mingarri baten ondoren gertatzen dena) eta depresio endogenoa (barne arazoiengatik gertatzen dena). Gaur egun, Psikiatriako Elkarte Amerikarrak egindako Garuneko Gaitzen Gidaliburu Estatistiko eta Diagnostikoa (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DMS-IV*) erabiltzen da depresio gaitzak sailkatzeko. DMS-IV sistemaren arabera, nahaste afektiboak bi kategoriatan sailkatzen dira: asaldura bipolarrak (depresioa eta mania txandaka jasaten direnean) eta depresioa —Depresio Nagusia eta Distimia— (triste eta itxaropenik gabeko sentipenak gertatzen direnean). Beste fenomeno psikopatologiko batzuetan gertatzen den bezala,

depresio hitza hiru zentzutan erabili ohi da: sintoma, sindromea eta gaixotasuna. Sintoma gisa, banakako sentimendu eta pertzepzio subjektiboek esaten zaie depresioa. Sindrome gisa, ezaugarri klinikoekin lotuta dago (besteak beste, tristura, etsipena, norberarekiko sentimendu negatiboak, plazerra sentitzeko ezintasuna, negar-krisiak, loaren eta gosearen nahasteak, sexu-apatia eta neke handia). Gaixotasun gisa, azkenik, oinarri biologikoa duen desoreka bat da, asaldura biokimiko zein genetikoen lotua. Horrela izanda, etiologia (gaixotasunaren arrazoia), pronostikoa eta tratamendu espezifikoak finka daitezke.

Hurrengo lerroetan, depresio endogenoari edo «biologikoari» buruz hitz egingo dugu; Depresio Nagusiari buruz, hain zuzen ere.

## **DEPRESIO NAGUSIA: ARAZO NAGUSIA**

Depresio Nagusia asaldura afektibo larriena izateaz gain [1], mende-baldeko herrietan gehien diagnostikatzen den patologia psikiatrikoa da. Epidemiologiari dagokionez, intzidentzia- eta prebalentzia- tasak nahiko handiak dira. Izan ere, 6 milioi gizakiri eragiten die Espainian; alegia, depresioaldi bat jasaten dute bizitzan behin gutxienez, emakume helduen ehuneko 20 inguruk eta gizon helduen ehuneko 10 inguruk. Paziente psikiatrikoengan askoz larriagoa da egoera, kasu horietan tasa ehuneko 50raino heltzen baita [2, 3]. Prebalentzia ere sexuaren araberkoa da. Hain zuzen ere, prebalentzia-tasa emakumeetan ehuneko 16,5koa da eta gizonetan ehuneko 8,9koa [4]. Zehaztapen horiek larriak badira ere, hainbat ikerketak egoera askoz larriagoa dela iradokitzen dute, icebergaren tontorra besterik ikusiko ez bagenu bezala [4, 5]. Hori gutxi balitz, suizidioarekin gehien uztartzen den gaitz neuropsikiatrikoa da depresioa [6]. Alde batetik, bere buruaz beste egiten duten pazienteen ehuneko 70ak Depresio Nagusia du, eta bestetik, suizidiorako arriskua ehuneko 15-19 ingurukoa da Depresio Nagusia duten pazienteen artean [8, 9]. Azkenik, esan beharra dago tratamendu farmakologikoa ez dela beti eraginkorra. Izan ere, depresioaren aurkako farmakoek pazienteen ehuneko 20ri ez diete eragiten [6] eta, gainera, maiz gertatzen da berriz gaixotzea.

## **ESTRESA, HIPOTALAMO-HIPOFISI-ADRENAL ARDATZAREN KONTROLA GALTZEA ETA DEPRESIO NAGUSIA**

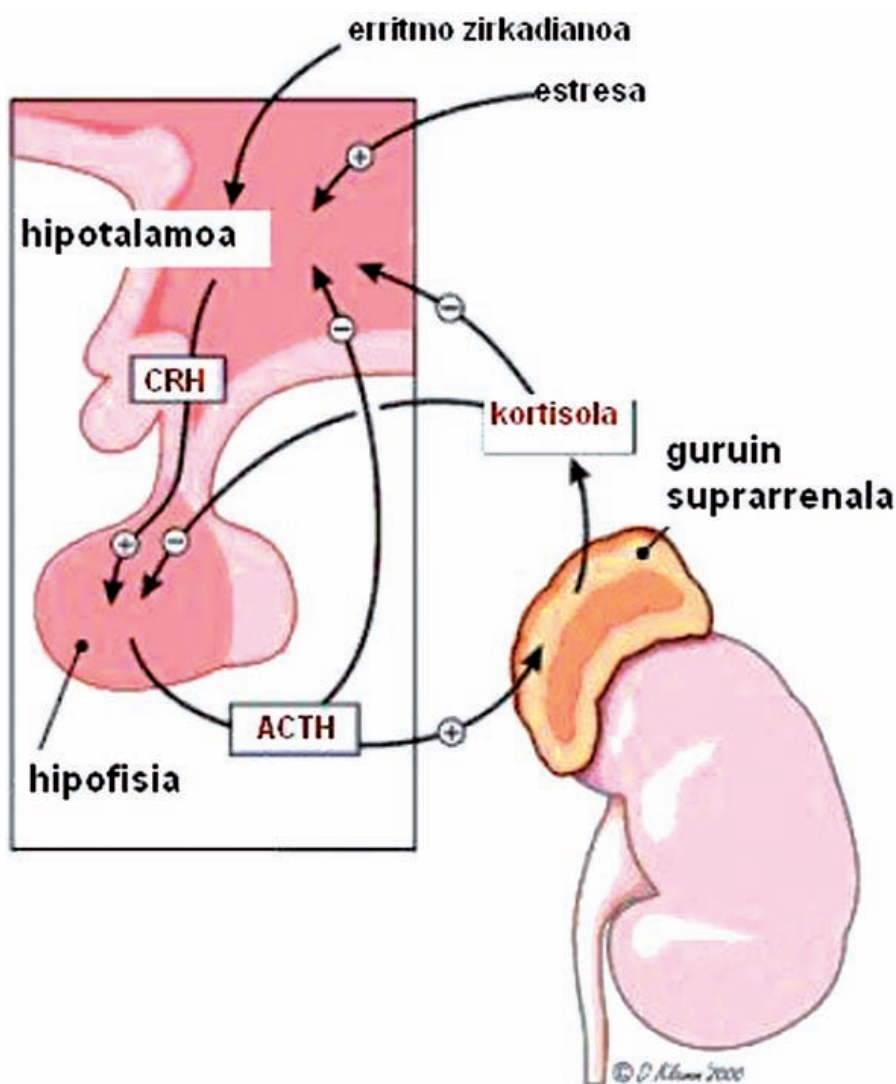
Azken hamarkadetan, aurrerapauso handiak eman dira depresioaren oinarri etiopatogenikoak finkatzeko prozesuan, baina hala ere, aurkikuntza neurobiologikoak heterogeneoak dira oraindik eta, batzuetan, kontraesankorrak. Hala eta guztiz ere, gaiaren inguruan egindako ikerketek egiaztatu dute neurotransmisore-sistemaren aktibitatearen hainbat aldaketak badutela

eragina (batez ere sistema monoaminergikoko aldaketek). Aldaketa horien arrazoiak faktore genetikoaren, asaldura neuroendokrinoen eta sistema immunologikoaren funtzionameduaren ondorioak dira [7, 8, 9]. Depresio Nagusia izateko arriskuaren ehuneko 40-50a genetikoa da [10, 11], eta beraz, gaixotasun heredagarria dela esan daiteke. Hala eta guztiz ere, ez da zehazki ezagutzen gaixotzeko arriskua handitzen diren geneak zeintzuk diren. Hainbat ikerketa genetikok nabarmentzen duten bezala, erabakiagarria da hainbat generen eta ingurunearen arteko elkarrekintza [12, 13]. Asaldura afektiboen etiopatogenia, beste patologia psikiatrikoetan gertatzen den bezala, eragile askoren ondorioa da, eta faktore genetiko, biologiko eta psiko-sozial ugarik hartzen dute parte. Horregatik, batez ere Depresio Nagusiaren intzidentzia- eta prebalentzia-tasak larriak direla kontuan hartuz gero, badakigu nahitaez ikertu behar direla depresioan zerikusia duten faktoreak, hala nola, birus-infekzioak, trauma egoerak eta estresa. Azken urteotan egindako ikerketek agerian utzi dute estresaren, hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren eta depresioaren arteko harremana.

### **Hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren fisiologia: estresa eta kortisolaren jariatzea**

Glukokortikoideoak (kortisola, kortisona eta kortikosteroia, alegia) gorputzean sintetizatzen diren biomolekulak dira. Gizakiongan, kortisola da estresaren aurkako glukokortikoide nagusia. Kortisola Kolesteroletik sortzen da, eta kortex adrenalean, hau da, giltzurrun gaineko guruinaren azalean sintetizatzen da. Kortisolaren jariatze- eta erregulazio-mekanismoa honako hau da: hipotalamoko nukleo parabentrikularrean Kortikotropinaren Askatze Faktorea (CRF<sub>a</sub>) jariatzen da, eta CRF<sub>a</sub>ren eraginez, guruin pituitarioa edo adenohipofisia (hipotalamoari lotua dagoen guruin endokrinoa) aktibatzen da. Ondorioz, adenohipofisiak hormona adrenokortikotropoa (ACTH) jariatzen du; honek, kortisolaren sintesia bultzatzen du giltzurrun gaineko guruinaren azalean (1. irudia). Gainera, CRF<sub>a</sub> hipotalamoan ez ezik, badago nerbio-sistema zentraleko beste atal batzuetan ere (kortex zerebralean, amigdalaren erdiko nukleoan eta garun-enborrean, alegia). Hortaz, badirudi CRF<sub>a</sub> faktore askatzaile gisa jokatzear gain, neurotransmisore moduan ere funtzionatzen duela. Kortisolaren jariatzearen kontrola atzerako elikadura edo «feed-back» mekanismo baten bidez egiten da; hots, kortisolaren jariatzea kortisolaren odoleko kontzentrazioak kontrolatzen du. Beraz, glukokortikoideoak dira atzerako elikadurako mekanismoa kontrolatzen dutenak. Izan ere, glukokortikoideo kontzentrazioa odolean altua denean hipotalamoko CRF<sub>a</sub>ren jariatzea eta adenohipofisiko ACTHren jariatzea jaitsi egiten dira. Horrez gain, kontuan izan behar da Kortisolaren kontzentrazioak egunean zehar aldatu egiten direla, loaldi-esnaldi zikloaren arabera. Erritmo zirkadianoaren eraginaz gainera, beste egoera batzuek ere kontrolatzen dute hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatza; estresa

kortisola askatzeko seinalea da, esate baterako. Ariketa fisikoa, antsietatea, edo gertaera traumatikoak bezalako beste estimulu estresagarrien ondorioz, kortisola igotzen da odolean, eta molekula-jarduera batzuk eragiten dira gorputzari indarra emateko, energiaz hornitzeko eta alerta bere horretan mantentzeko. Dena dela, kortisolaren maila neurritz kanpokoa denean (adibidez, estresa kronikoa denean), ondorio fisiopatologikoak ager daitezke, eta HHA ardatzaren erregulazioaren kontrola galtzea gerta daiteke. Ondorioz, hainbat gaixotasun ager daitezke, depresioa kasu [14, 15, 16].



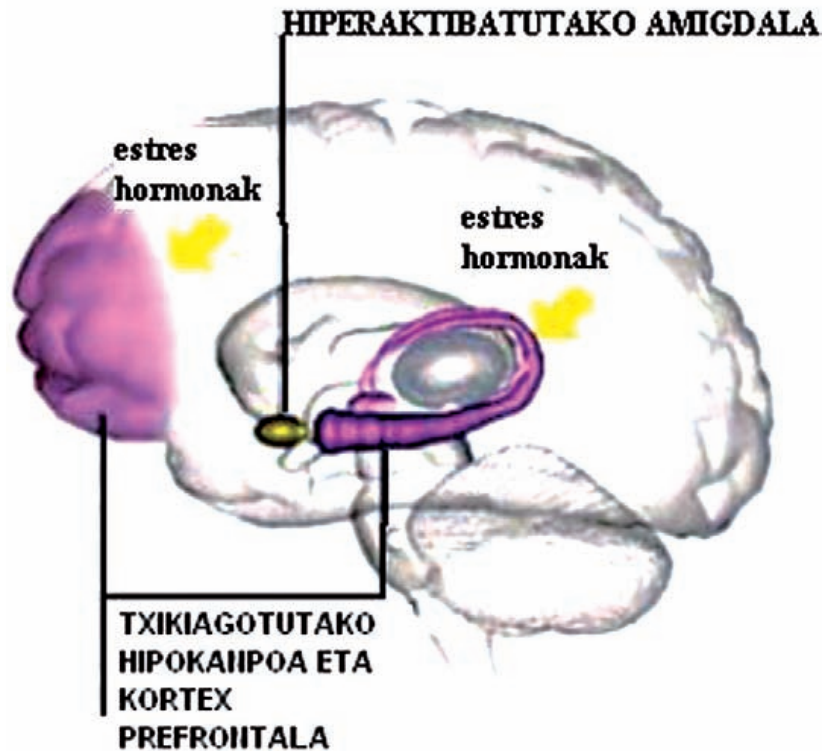
**1. irudia.** Hipotalamo-hipofisi-adrenal ardatzaren kontrola: hipotalamoak CRF askatzen du eta, ondorioz, adenohipofisia aktibatzen da. Behin aktibatuta, ACTH jariatzen du eta, ondoren, kortisolaren sintesia bultzatzen da giltzurrun gaineko azalean. Glukokortikoideoak dira «feedback» mekanismoa kontrolatzen dutenak (hipotalamoan CRF-aren jariapena jaitsiz, eta adenohipofisian ACTH hormona gutxituz). Kortisolaren jariapena erritmo zirkadianoaren eta estresaren araberakoa da.

## **Estresa: depresioa izateko arrisku-faktorea**

Estresaren, HHA ardatzaren kontrol-galeraren eta depresioaren arteko elkarrekintza agerian uzten dute hurrengo hiru ebidentzia zientifikok. Lehenik, depresioan agertzen diren sintoma nagusiak (besteak beste tristura, etsipena, plazerra sentitzeko ezintasuna, negar-krisiak edo neke handia) estimulu estresagarrien aurkako erantzunean ere azaltzen dira. Bigarrenik, estresak HHA ardatza aktibatzen du eta, ondorioz, glukokortikoideoen mailak gora egiten du odolean. Gainera, Cushingen sindromean, guruin adrenalak hiperaktibatuta dagoelarik, depresio-sintomak azaltzen dira. Hirugarrenik, estresaren aurkako erantzuna kontrolatzen laguntzen duten terapiak depresioaren aurkako ondorioa dakarte; edo are ageriagoa dena, depresioaren aurkako tratamendu farmakologikoei esker HHA ardatzaren oreka berreskuratzen da.

Azken urteotan, gero eta ebidentzia zientifiko gehiagok erakusten dute estresaren kontrako erantzunaren ondoriozko moldagarritasunak eragina daukala asaldura afektiboen garapenean, tratamenduan eta aurrezaintzan [14, 15, 16, 17]. Halaber, haurtzaroan eskarmentu traumatiko edo estresagarriak jasan dituztenengan, aldaketa iraunkorrak gertatzen dira zirkuitu neuroendokrinoetan; hauek, geroko bizitzan depresioa garatzeko arriskua handitzen dute [17, 18]. Estres kronikoak HHA ardatza etengabe aktibatzen du eta, azkenean, kontrol fisiologikoa galtzen da. Horrek asaldura afektiboen azpian dauden nerbio-sistemaren aldaketak piztu ditzake depresioa garatzeko joera dutenengan (ondare genetikoa dutenengan, estres kronikoa jasan dutenengan edo haurtzaroan trauma emozionalaren bat pairatu dutenengan). Beste era batean esanda, sistema sentikor bihurtzen da eta estresaren aurkako erantzuna neurritz kanpo gertatzen da. HHA ardatzaren etengabeko aktibazioak efektu neurotoxikoak eragiten ditu. Estres kronikoak sistema linbikoari erasaten dio eta, ondorioz, hainbat neurona galtzen dira [19, 20, 21]. Zehazki, estresak CRF jariarazten du eta gero, jariaturako CRFk handitzen du glukokortikoideoen maila odolean. CRF eta glukokortikoideoen gehiegizko mailak kalte egiten die neuronei (batez ere hipokanpoko neuronei) [22, 23]. Horren ondorioz, asaldura morfologikoak larriagotu egiten dira. Hipokanpoak HHA ardatzaren funtzionamendua kontrolatzen duenez, zonalde honetan sortutako kalteak ardatzaren hiperaktibitatea mantentzen laguntzen du edo larriagotu egiten du hiperaktibitatea. Azaldu den bezala, egoera estresagarriak luzaro mantentzen direnean, HHA ardatzaren kontrol fisiologikoa («feed-back») galdu egiten da eta estresaren aurkako erantzuna neurritz kanpokoa bihurtzen da. Hipokanpoan ez ezik, amigdalean eta kortex prefrontalean ere hainbat aldaketa morfologiko eta funtzional gerta daitezke, eta ondorioz, depresioan ikusi ohi diren asaldura afektiboak eta kognitiboak ager daitezke (2.irudia).

## **GARUN DEPRIMITUA**



**2. irudia.** Depresioan aurkitutako asaldura morfologiko nagusiak; hipokanpoan, kortex prefrontalean eta amigdalean. Garuneko azalera horiek guztiak sistema linbikoko eta sistema kortikaleko zonalde garrantzitsuak dira, eta hormona-jariaketan parte hartzen dute.

### **HIPOTALAMO-HIPOFISI-ADRENAL ARDATZAREN KONTROLAREN GALERA DEPRESIO NAGUSIAREN OINARRI ETIOPATOGENIKOA DA EDO BIGARREN MAILAKO FENOMENO BAT?**

Paziente depresiboen proportzio handi batean HHA ardatza hiperaktibatuta dago, baina horrek esan nahi ote du depresio-sintomak kortisolak eragiten dituen efektu «toxikoen» ondorioak direla? Edo kontrakoa, hau da, garunak kortisolaren efektuei erantzuten ez dienez, HHA ardatzaren hiperaktibazioa konpentsatzeko mekanismo bat ote da? Neurobiologiaren ikuspegitik, oraindik ez dakigu depresioa kausa edo ondorioa den, baina ondo frogatuta dago depresioaren eta HHA ardatzaren kontrolaren galeraren arteko harremana, eta gainera, kontrol-galera hori nahiko errepikatzen da depresio kasuetan. Horrez gain, zer gertatzen da lehenago? CRFren edo kortisolaren odol maila igoera? Gainera, zenbait gaixotasunetan kortisolaren

mailak handituta (Cushing sindromean) edo gutxituta (Addison sindromean) agertzen dira. Bi kasuetan, depresio-sintomak agertzen dira, hau da, garunean gertatzen diren asaldura morfologikoez eta funtzionalez ondorio bera ekartzen dute. Edo are nahasgarria dena: kortisol mailaren murrizteak bezala, kortisolaren administrazioak ere depresioaren aurkako eragina dauka. Lehenengo kasuan, kortisolaren maila murriztea izango litzateke gomen-dioa; bigarren hipotesiaren arabera, ordea, kortisola emango genuke. Egoera are konplexuagoa da. Izan ere, kortisol mailak ez luke efektu handiagorik ekarri beharko garunean, kortikosteroide-hartzaileen funtzionamenduaren eta hezi hematoentzefalikoen iragazkortasunaren arabera baita garunak erantzuteko duen gaitasuna. Edonola, argi dago HHA ardatzaren desorekak parte hartze garrantzitsua duela Depresio Nagusian. Izan ere, ikerketa askok baieztatu dute estresaren, HHA ardatzaren eta depresioaren agerpenaren arteko lotura dagoela. Estres kronikoak ardatzaren kontrol fisiologikoa galazten du, eta asaldura afektiboen azpian dauden nerbio-sistemaren aldaketak pizten dira. Depresioa garatzeko joera dutenengan aldaketa iraunkorrek sor daitezke zirkuitu neuroendokrinoetan eta, ondorioz, depresioa izateko arriskua handitu daiteke. Hortaz, HHA ardatza faktore etiologikotzat hartzen da Depresio Nagusian. Dena dela, kontuan hartzekoa da Depresio Nagusia oso asaldura konplexu eta heterogeneoa dela, eta hainbat paziente deprimiturengan HHA ardatzaren aktibitatea guztiz normala dela.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] ALONSO, J., ANGERMEYER, M.C., BERNERT, S., BRUFFAERTS, R., BRUGHA, T.S., BRYSON, H. *ET AL.* (2004): «Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project». *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 109: 38-46.
- [2] ANGST, J. (1992): «Comorbidity of recurrent brief depression». *Clin. Neuropharmacol*; 15 Suppl 1 Pt A: 9A-10A.
- [3] JUDD, L.L. (1995): «Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem». *Int. Clin. Psychopharmacol*; 10 Suppl 4: 5-10.
- [4] ANGST, J. (1995): «The epidemiology of depressive disorders». *Eur. Neuropsychopharmacol*; 5 Suppl: 95-8.
- [5] AYUSO-MATEOS, J.L., NIETO-MORENO, M., SÁNCHEZ-MORENO, J., VÁZQUEZ-BARQUERO, J.L. (2006): «The International Classification of Functioning, Disability and Health: applicability and usefulness in clinical practice». *Med. Clin.*; 126: 461-6.
- [6] HENRY, J.A. (1996): «Ecstasy and serotonin depletion». *Lancet*; 347: 833.
- [7] HRDINA, P.D. (1998): «Genetic association studies in psychiatry. Are we putting the cart before the horse? » *J Psychiatry Neurosci.*; 23: 211-213.

- [8] COPPEN, A. (1967): «The biochemistry of affective disorders». *Br. J. Psychiatry*; 113: 1237-64.
- [9] BELMAKER, R.H., AGAM, G. (2008): «Major depressive disorder». *N Engl J Med.*; 358: 55-68.
- [10] SANDERS, A.R., DETERA-WADLEIGH, S.D., GERSHON, E.S. (1999): «Molecular genetics of mood disorders». In: CHARNEY, D.S., NEUFELD, K., BUNNEY, B.S., eds. *Neurobiology of Mental Illness*; 299-316.
- [11] SULLIVAN, P.F., NEALE, M.C., KENDLER, K.S. (2000): «Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis». *Am J Psychiatry*; 157: 1552-1562.
- [12] CASPI, A., SUGDEN, K., MOFFITT, T.E., TAYLOR, A., CRAIG, I.W., HARRINGTON, H., MCCLAY, J., MILL, J., MARTIN, J., BRAITHWAITE, A., POULTON, R. (2003): «Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene». *Science*; 301: 386-389.
- [13] PÉREZ-EDGAR, K., BAR-HAIM, Y., MCDERMOTT, J.M., GORODETSKY, E., HODGKINSON, C.A., GOLDMAN, D. (2010): «Variations in the serotonin-transporter gene are associated with attention bias patterns to positive and negative emotion faces». *Biol Psychol.*; 83: 269-271.
- [14] KESSLER, R.C. (1997): «The effects of stressful life events on depression». *Annual Review of Psychology*; 48: 191-214.
- [15] HOLSBOER, F. (2000): «The corticosteroid receptor hypothesis of depression». *Neuropsychopharmacology*; 23: 477-501.
- [16] LUPIEN, S., LECOURS, A.R., LUSSIER, I., SCHWARTZ, G., NAIR, N.P., MEANEY, M.J. (1994): «Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging». *J Neurosci.*; 14: 2893-2903.
- [17] MCEWEN, B.S. (2000): «Effects of adverse experiences for brain structure and function». *Biol Psychiatry*; 48: 721-731.
- [18] BROWN, J., COHEN, P., JOHNSON, J.G., SMAILES, E.M. (1999): «Childhood abuse and neglect: Specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*; 38: 1490-6.
- [19] MCEWEN, B.S. (1999): «Stress and the aging hippocampus». *Front. Neuroendocrinol.*; 20: 49-70.
- [20] SAPOLSKY, R.M. (2000): «Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders». *Arch. Gen. Psychiatry*; 57: 925-35.
- [21] SAPOLSKY, R.M. (2001): «Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 98: 12320-2.
- [22] HEIM, C., OWENS, M.J., PLOTSKY, P.M., NEMEROFF, C.B. (1997): «Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder». *Psychopharmacol. Bull.*; 33: 185-92.
- [23] MITCHELL, A.J. (1998): «The role of corticotropin releasing factor in depressive illness: a critical review». *Neurosci. Biobehav. Rev.*; 22: 635-51.