



Α.Τ.Ε.Ι. ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση της διατροφής στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης



Εισηγήτρια: Χατζήραϊ Αουρόρα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Χαρωνιτάκη Αικατερίνη

Σητεία, 2015



**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTION
OF CRETE
SITIA DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS**

DIPLOMA THESIS

The effect of nutrition in depression treatment



Edited by: Haxhiraj Aurora

Supervisor: Xaronitaki Aikaterini

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια της πτυχιακής μου εργασίας, κα Χαρωνιτάκη Αικατερίνη, για την πολύτιμη βοήθεια της καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τα αδέρφια μου για την υποστήριξη τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	8
Summary.....	9
Εισαγωγή.....	10
Introduction.....	12
1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Κατάθλιψη	
1.1 Κατάθλιψη.....	14
1.2 Διαγνωστικά κριτήρια της κατάθλιψης.....	15
1.3 Διαφορική Διάγνωση.....	16
1.4 Κλινικές μορφές κατάθλιψης.....	17
1.5 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	20
1.5.1 Η επιδημιολογία των κλινικών μορφών κατάθλιψης.....	21
1.5.1.1 Η πορεία των διαταραχών της διάθεσης.....	23
1.6 Θεραπεία κατάθλιψης.....	25
1.6.1 Γνωστική - Συμπεριφορική Θεραπεία.....	26
1.6.2 Φαρμακευτική Παρέμβαση.....	28
1.6.3 Διαχείριση κατάθλιψης.....	31
2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Αιτιολογία Κατάθλιψης	
2.1 Παράγοντες αιτιοπαθογένειας.....	32
2.2 Η υπόθεση της μονοαμινεργικής ανεπάρκειας.....	33
2.2.1 Η σύνθεση των μονοαμινών.....	33
2.3 Η Σεροτονίνη στην αιτιολογία της Κατάθλιψης.....	34
2.3.1 Πολυμορφισμοί γονιδίων σεροτονίνης και κατάθλιψη.....	35

2.3.2 Πειραματικά Στοιχεία.....	36
2.4 Η νορεπινεφρίνη (NE) στην αιτιολογία της κατάθλιψης.....	37
2.5 Η ντοπαμίνη (DA) στην αιτιολογία της κατάθλιψης.....	39
2. 6 Χαρακτηριστικά προσωπικότητας – συμπεριφοράς.....	40
2.7 Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) στην αιτιολογία της κατάθλιψης.....	41
2.7.1 Πειραματικά Στοιχεία.....	42
2.8 Ενδοκρινικοί παράγοντες στην εμφάνιση κατάθλιψης.....	44
2.8.1 Πειραματικά Στοιχεία.....	46
2. 9 Στρεσογόνοι παράγοντες.....	48
2.9.1 Η αλληλεπίδραση γονιδίων – περιβάλλοντος στην εμφάνιση κατάθλιψης.....	49
2.10 Η «θεωρία των φλεγμονωδών κυτοκινών» στην αιτιολογία της Κατάθλιψης.....	52
3 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ : Ο ρόλος των νευροδιαβιβαστών στην κατάθλιψη	
3.1 Τι είναι οι νευροδιαβιβαστές.....	54
3.1.1 Η νευροδιαβίβαση των μονοαμινών.....	56
3.2 Οι πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεση των νευροδιαβιβαστών.....	58
3.2.1 Τρυπτοφάνη, πρόδρομη της σεροτονίνης.....	58
3.2.1.1 Ο ρόλος των πρωτεϊνών.....	59
3.2.1.2 Ο ρόλος των υδατανθράκων.....	60
3.2.1.3 Ο ρόλος της B ₆ στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών.....	62

3.2.1.4 Πειραματικά στοιχεία.....	63
3.3 Τυροσίνη και φαινυλαλανίνη, πρόδρομες των κατεχολαμινών.....	64
3.3.1 Πειραματικά Στοιχεία.....	66

4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Διατροφή και Κατάθλιψη

4.1 Μεσογειακή Διατροφή.....	68
4.2 Μεσογειακή Διατροφή, Φλεγμονή και Κατάθλιψη.....	70
4.2.1 Πειραματικά Στοιχεία.....	71
4.3 Διατροφικά πρότυπα, Φλεγμονή και Κατάθλιψη.....	73
4.3.1 Πειραματικά Στοιχεία.....	74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Λιπαρά οξέα και Κατάθλιψη

5.1 Πολυακόρεστα Λιπαρά οξέα (PUFAs).....	77
5.2 Η σχέση ω-3 λιπαρών οξέων και κατάθλιψης.....	79
5.3 Πειραματικές μελέτες που δείχνουν την σχέση ω-3 λιπαρών οξέων και κατάθλιψης.....	80
5.4 Ο ρόλος της χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων στην θεραπεία της κατάθλιψης.....	83
5.5 Συμπέρασμα.....	85

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Η σχέση μεταξύ Βιταμινών, Ιχνοστοιχείων και Κατάθλιψης

6.1 Φολικό οξύ, B12 και Κατάθλιψη.....	86
6.1.1 Πειραματικά δεδομένα.....	87
6.1.2 SAMe και Κατάθλιψη.....	89
6.2 Βιταμίνη D και Κατάθλιψη.....	90
6.2.1 Σχέση βιταμίνης D και Κατάθλιψης.....	90
6.2.2 Πειραματικά στοιχεία.....	92
6.3 Αντιοξειδωτικές βιταμίνες και Κατάθλιψη.....	93

6.3.1 Βιταμίνη E.....	94
6.3.1.1 Σχέση βιταμίνης E και Κατάθλιψης.....	94
6.3.2 Βιταμίνη C.....	95
6.3.2.1 Σχέση βιταμίνης C και Κατάθλιψης.....	96
6.4 Ψευδάργυρος και Κατάθλιψη.....	97
6.4.1 Η σχέση Ψευδαργύρου και Κατάθλιψης.....	97
6.4.2 Μελέτες σε πειραματόζωα.....	98
6.4.3 Μελέτες σε ανθρώπους.....	99
6.4.4 Συμπληρώματα ψευδαργύρου και Κατάθλιψη.....	100
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Πως επηρεάζει η κατάθλιψη την διατροφική κατάσταση του ατόμου	
7.1 Ακατάσχετη επιθυμία για υδατάνθρακες.....	101
7.1.1 Παράγοντες που ευθύνονται για την ακατάσχετη λήψη υδατανθράκων.....	103
7.2 Επιλογές τροφίμων στην Κατάθλιψη.....	104
7.3 Παράγοντες πρόβλεψης αλλαγής βάρους στην Κατάθλιψη.....	105
7. 3.1 Κατάθλιψη και Ανορεξία.....	106
7.3.2 Κατάθλιψη και Παχυσαρκία.....	108
7.4 Φαρμακευτική αγωγή και αύξηση βάρους.....	110
7.5 Δίαιτα και Κατάθλιψη.....	111
7.6 Συμπέρασμα.....	113
Βιβλιογραφία.....	115

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη είναι μια ασθένεια η οποία έχει επηρεάσει παγκοσμίως πάνω 120 εκατομμύρια άτομα συμβάλλοντας σημαντικά στην ποιότητα ζωής τους. Ο όρος κατάθλιψη αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα ψυχικών προβλημάτων με κύριο χαρακτηριστικό την απουσία θετικού συναισθήματος, και την απώλεια ενδιαφέροντος για απλά καθημερινά πράγματα. Ο διαχωρισμός της απλής αλλαγής της διάθεσης με την κλινική κατάθλιψη είναι πάντα δύσκολος αλλά πολύ σημαντικός. Ο συνήθης προσδιορισμός της μείζονος κατάθλιψης βασίζεται στη σοβαρότητα και τη διάρκεια των καταθλιπτικών συμπτωμάτων αλλά και στο βαθμό λειτουργικής και κοινωνικής ανεπάρκειας. Η αιτιολογία της μείζονος κατάθλιψης είναι πολυπαραγοντική καθώς μπορεί να οφείλεται σε περιβαλλοντικούς, ψυχολογικούς, γενετικούς και βιολογικούς παράγοντες αλλά και σε χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ατόμου. Ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση κατάθλιψης είναι ο τρόπος ζωής ενός ατόμου δηλαδή η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα και ο ύπνος. Στη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση θα αναλύσουμε συγκεκριμένα την σχέση διατροφής και κατάθλιψης η οποία φαίνεται να είναι αμφίδρομη. Η διατροφική συμπεριφορά ενός ατόμου μπορεί να αλλάξει κατά την βίωση κατάθλιψης και αντίστροφα ή ήδη υπάρχουσες διατροφικές συνήθειες μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση της. Συγκεκριμένα, έχουν γίνει πολλές μελέτες που υποδηλώνουν πως πολλές διατροφικές ελλείψεις επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία γι' αυτό και τονίζουν ιδιαίτερα τις θεραπευτικές ιδιότητες που παρουσιάζουν τα ω-3 λιπαρά οξέα, διάφορες βιταμίνες όπως εκείνες του συμπλέγματος Β, η βιταμίνη D, οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες Ε και C αλλά και διάφορα ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Λέξεις Κλειδιά: Κατάθλιψη, Διατροφή, Θεραπεία, ω-3 λιπαρά οξέα, Βιταμίνες,

SUMMARY

Depression is an illness that has affected globally more than 120 million people, contributing significantly to the quality of their life. The term depression refers to a broad range of mental problems with the main feature of the absence of positive emotion and loss of interest in simple everyday things. The discrimination of the simple change of mood to clinical depression is always difficult but very important. The usual definition of major depression is based on the severity and duration of depressive symptoms and the degree of functional and social failure. The etiology of major depression is multifactorial as it may be due to environmental, psychological, genetic and biological factors but also on personality characteristics of the individual. Another factor that may contribute to depression onset is the lifestyle of the individual i.e. diet, physical activity and sleep. In this literature review will specifically analyze the relationship between nutrition and depression which appears to be bidirectional. Eating behavior of an individual may change when experiencing depression and conversely, existing eating habits can lead to the appearance of depressive disorder. In particular there have been many studies that suggest that many nutritional deficiencies affect brain function and therefore they particularly emphasize the therapeutic properties of omega-3 fatty acids, various vitamins such as those of the complex B, vitamin D, the antioxidant vitamins E and C and various minerals such as zinc in the prevention and treatment of depression.

Key Words: Depression, Nutrition, treatment, omega-3 fatty acids, vitamins

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμάται ότι οι καταθλιπτικές ασθένειες έχουν επηρεάσει το 12% των γυναικών (πάνω από 12 εκατομμύρια γυναίκες) και σχεδόν το 7% των ανδρών (πάνω από έξι εκατομμύρια άνδρες). Πρόσφατα, έχει δοθεί πολύ προσοχή στον υψηλό επιπολασμό των ψυχικών διαταραχών στους ενήλικες, με το ήμισυ όλων των χρόνιων περιπτώσεων να ξεκινούν από την ηλικία των 14 ετών, ενώ το 9,5% παρουσιάζει διαταραχές της διάθεσης (Kohatsu, 2005). Η θνησιμότητα είναι υψηλή και το 15% περίπου των ασθενών με κατάθλιψη οδηγούνται στην αυτοκτονία (Simon & Korff, 1998). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) εκτιμά ότι πάνω από 120 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως υποφέρουν από κατάθλιψη και προβλέπεται ότι το 2020 η μονοπολική μείζονα κατάθλιψη θα είναι η δεύτερη κύρια ασθένεια μετά την ισχαιμική καρδιοπάθεια (Tassabehji, 2008; Rijavec & Grubic, 2012; Pora & Ladea, 2012). Μέχρι το έτος 2030, εκτιμάται ότι θα είναι η μεγαλύτερη αιτία αναπηρίας σε χώρες με υψηλό εισόδημα (Tamatam και συν., 2012). Η κατάθλιψη είναι μια συχνή υποτροπιάζουσα διαταραχή που προκαλεί σημαντική δυσφορία και εξασθένιση στην κοινωνική και επαγγελματική λειτουργία. Συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, όχι μόνο λόγω των αυτοκτονιών, αλλά επίσης λόγω σωματικών ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και η συννοσηρότητα της με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές είναι κοινή. Η ευπάθεια στην ανάπτυξη κατάθλιψης σχετίζεται με την παραμέληση και την σεξουαλική κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία, καθώς και χαρακτηριστικά της προσωπικότητας όπως είναι ο νευρωτισμός, οι χρόνιες κοινωνικές δυσκολίες και η απομόνωση. Σχετίζεται επίσης, με ψυχολογικούς παράγοντες όπως η χαμηλή αυτοεκτίμηση ενός ατόμου. Για να γίνει η αξιολόγηση της κατάθλιψης απαιτείται από τον θεράποντα γιατρό να καθορίσει τη διάρκεια, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, τον κίνδυνο αυτοκτονίας και τη λειτουργική ανεπάρκεια του τρέχοντος επεισοδίου, τις συνυπάρχουσες διαγνώσεις, το ιστορικό του ασθενούς όσον αφορά την διαταραχή της διάθεσης αλλά και το ιστορικό της θεραπείας, καθώς επίσης και το κοινωνικό και οικογενειακό ιστορικό. Η θεραπεία θα πρέπει να διέπεται από την σοβαρότητα της νόσου, και του ιστορικού του ασθενούς και περιλαμβάνει ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, φαρμακολογική θεραπεία και τον συνδυασμό τους. Η πρόληψη της υποτροπής είναι πρωταρχικής σημασίας και για αυτό θα πρέπει να αξιολογούνται οι

παράγοντες κινδύνου και να χρησιμοποιείται λήψη προληπτικών φαρμάκων αλλά και ψυχολογικής θεραπείας. Η κατάθλιψη συνήθως συνδέεται με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η διαταραχή του άγχους, η χρήση ουσιών και οι χρόνιες σωματικές ασθένειες, για παράδειγμα η συχνότητα εμφάνισης είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη στον διαβήτη, τη στεφανιαία νόσο, τη ΧΝΑ τελικού σταδίου και την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Symonds & Anderson, 2012).

Η πλειοψηφία των ερευνών στην θεραπεία της κατάθλιψης έχει αφιερωθεί στην φαρμακολογική παρέμβαση. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η διατροφή ενός ατόμου μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ψυχιατρικών ασθενειών. Οι διατροφικές ελλείψεις θα μπορούσαν θεωρητικά να έχουν κάποια επίδραση στην δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένης και της διαταραχής της διάθεσης (Kohatsu, 2005). Πολλές μελέτες υποδηλώνουν την θεραπευτική ιδιότητα που παρουσιάζουν τα ω-3 λιπαρά οξέα, διάφορες βιταμίνες του συμπλέγματος Β, η βιταμίνη D, οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες Ε και C όπως επίσης και διάφορα ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση ερευνών σχετικά με τον τρόπο που επιδρά η διατροφή στην παθογένεια και αντίστοιχα στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης αλλά και τον τρόπο με τον οποίο η εμφάνιση κατάθλιψης μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην διατροφική συμπεριφορά όπως είναι η αύξηση ή η μείωση του σωματικού βάρους.

INTRODUCTION

In the United States, it is estimated that depressive disorders affect 12% of women (more than 12 million women) and nearly 7% of men (more than six million men). Recently, much attention has been raised at the high prevalence of mental disorders in adults, with half of all chronic cases beginning at the age of 14, while 9.5% deal with mood disorders (Kohatsu, 2005). The mortality is high and around 15% of depressed patients commit suicide (Simon & Korff, 1998). The World Health Organization (WHO) estimates that more than 120 million people worldwide suffer from depression and provided that by the year 2020 unipolar major depression will be the second leading disease after ischemic heart disease (Tassabehji, 2008; Rijavec & Grubic, 2012; Popa & Ladea, 2012). By the year 2030, it is estimated to be the largest cause of disability in countries with high income (Tamam al., 2012). Depression is a common relapsing disorder that causes significant distress and impairment in social and occupational functioning. It is associated with an increased risk of death, not only through suicide but also from physical illnesses such as cardiovascular disease. Its aetiology is multifactorial and comorbidity with other psychiatric disorders is common. Susceptibility to development of depression associated with neglect and sexual abuse during childhood, personality factors such as neuroticism, chronic social difficulties and isolation. Depression is also associated with psychological factors such as low self-esteem. Assessment of depression requires the clinician to determine the duration, symptom severity, suicide risk and functional impairment in the current episode, co-morbid diagnoses, past mood and treatment history, as well as social and family history. Treatment is guided by illness severity and prior history and includes psychosocial interventions, medication and their combination. Prevention of relapse is a priority and risk factors for this should be assessed and used to guide prophylactic drug and psychological treatment. Depression is commonly associated with other psychiatric disorders such as anxiety disorders, substance abuse and chronic physical illnesses, for example the frequency is 2-3 times higher in diabetes, coronary heart disease, the CRF end stage chronic and obstructive pulmonary (Symonds & Anderson, 2012). The majority of research in depression treatment has been devoted to pharmacologic intervention. However, there is a growing body of literature that

shows that a person's diet can influence the risk of suffering from psychiatric illness. Nutritional deficiencies could theoretically have an influence on brain structure and function, including mood (Kohatsu, 2005). Many studies suggest the therapeutic properties of omega-3 fatty acids, several B vitamins and vitamin D. In addition, various minerals like zinc seems to play an important role in the treatment of depression.

PURPOSE: The purpose of this paper is to review research literature on how nutrition affects the pathogenesis and treatment of depression as well as the way in which depression can cause changes in eating behavior, such as weight increase or weight loss.

1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

1.1 Κατάθλιψη

Ο όρος κατάθλιψη περιγράφει μια κοινή και μη παθολογική συναισθηματική εμπειρία. Περιγράφει όμως και μια συγκεκριμένη βιοψυχολογική διαταραχή. Δεν πρόκειται για το ίδιο πράγμα. Η νόσος κατάθλιψη πρόκειται για ένα σύνολο ειδικών σημείων, συμπτωμάτων και χαρακτηριστικών. Χρόνια διαταραχή με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα, εμφανίζεται στο 10-20% του πληθυσμού παγκοσμίως, επηρεάζει την εργασία και την οικογενειακή ζωή του ασθενούς και έχει ποσοστό θνησιμότητας περί το 15% (Runge, & Greganti, 2006). Η κατάθλιψη οφείλεται σε διαταραχές στη νευροδιαβίβαση μονοαμινών, συγκεκριμένα της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης. Μπορεί να συντηρηθεί μέσω δευτεροπαθών νευροορμονικών αλλαγών που αφορούν στον θυρεοειδικό και τον επινεφριδιακό άξονα. Ο συνδυασμός αυτών των αλλαγών τελικά οδηγεί σε αλλαγή της μεταγραφής νουκλεϊνικών οξέων. Ο ισχυρότερος αιτιολογικός παράγοντας της κατάθλιψης είναι η κληρονομικότητα. Ο κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης μπορεί να είναι και επίκτητος, μέσω ενός πρώιμου ψυχικού τραύματος, το οποίο επάγει υπερβολικές νευροορμονικές αποκρίσεις στο στρες. Διάφορες σωματικές παθήσεις, κυρίως ο υποθυρεοειδισμός, ή επεμβάσεις μπορεί να προκαλέσουν δευτεροπαθές καταθλιπτικό σύνδρομο, όπως συμβαίνει και με κάποια φάρμακα που επηρεάζουν την νευροδιαβίβαση των μονοαμινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ αντιυπερτασικά). Αρκετές ουσίες μπορεί να προκαλέσουν δευτεροπαθή κατάθλιψη κατά τη φάση τοξίκωσης ή απόσυρσης από αυτές, όπως το αλκοόλ, η κοκαΐνη και τα ψυχοδιεγερτικά (Runge, & Greganti, 2006). Αν και η κλινική κατάθλιψη εκδηλώνεται συνήθως κατά την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής, η κατάθλιψη μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης παιδικής. Η εικόνα της ποικίλει από άτομο σε άτομο και αναλόγως της ηλικίας, όμως τα πυρηνικά χαρακτηριστικά της κατάθλιψης υπάρχουν σε κάθε επεισόδιο. Το ενδεχόμενο κατάθλιψης δεν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο στους ασθενείς που προσέρχονται με καταθλιπτική διάθεση, αλλά και σε εκείνους που παραπονούνται για αϋπνία, άγχος, μειωμένη ενεργητικότητα ή αλλαγή των γνωστικών λειτουργιών. Η διάγνωση τίθεται αποκλειστικά βάσει του ιστορικού και της αναγνώρισης συμπτωμάτων και σημείων που αποτελούν μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων της κατάθλιψης. Υπάρχουν άριστα αυτοσυμπληρούμενα

ερωτηματολόγια όπως η κλίμακα Zung και η κλίμακα Beck για τη διάγνωση της κατάθλιψης (Runge, & Greganti, 2006). Η σημαντικότερη αρχή για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης είναι η θεώρησή της κατάθλιψης ως μιας ισόβιας νόσου, η οποία υποτροπιάζει σε ποσοστό τουλάχιστον 50% μετά από κάθε επεισόδιο. Τα ποσοστά υποτροπής αυξάνονται με κάθε νέο επεισόδιο, όπως συμβαίνει και με τα ποσοστά των χρόνιων υπολειμματικών συμπτωμάτων μεταξύ των μειζόνων επεισοδίων. Ο θεραπευτικός σχεδιασμός θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν του αυτά τα δεδομένα, καθώς αποτελούν σημαντικές παραμέτρους για την εκπαίδευση του ασθενούς και τη διάρκεια της θεραπείας. Η δεύτερη σημαντικότερη αρχή είναι ότι, παρότι τα αντικαταθλιπτικά γενικά έχουν παρόμοια ποσοστά αποτελεσματικότητας, οι ασθενείς διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά στην απόκριση στην αγωγή και την ανοχή. Πολλοί ασθενείς θα πρέπει να δοκιμάσουν περισσότερα του ενός αντικαταθλιπτικού πριν βρουν αυτό που τους ταιριάζει. Η ψυχοθεραπεία είναι εξίσου αποτελεσματική με τη φαρμακοθεραπεία στην ήπια έως μέτρια κατάθλιψη, όχι όμως στην σοβαρή κατάθλιψη. Ψυχοθεραπείες που είναι ειδικά σχεδιασμένες για την κατάθλιψη, και ιδίως η γνωσιακή –συμπεριφορική ψυχοθεραπεία και η διαπροσωπική ψυχοθεραπεία, έχουν τα υψηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας. Ο συνδυασμός ψυχοθεραπείας και φαρμακοθεραπείας παρέχει την καλύτερη κάλυψη (Runge, & Greganti, 2006).

1.2 Διαγνωστικά κριτήρια της κατάθλιψης σύμφωνα με το DSM-IV:

1. Καταθλιπτική διάθεση ή η ανηδονία,
2. Αυξημένη ή μειωμένη όρεξη,
3. Αυξημένος ή μειωμένος ύπνος,
4. Ψυχοκινητική επιβράδυνση,
5. Κόπωση,
6. Υπερβολικό αίσθημα αυτό-υποτίμησης, αναξιότητας ή ενοχής,
7. Μειωμένη γενετήσια ορμή,
8. Μείωση της μνήμης ή της προσοχής,
9. Επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου ή αυτοκτονίας (American Psychiatric Association, 1994).

Το DSM-IV θέτει ως προϋπόθεση για αναμφίβολη διάγνωση την ταυτόχρονη παρουσία 5 σημείων ή συμπτωμάτων για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί όμως αναγνωρίζουν πως η διάγνωση μπορεί να τεθεί ακόμη κι όταν υπάρχουν μόλις 3-4 από τα παραπάνω συμπτώματα. Η καταθλιπτική διάθεση δεν είναι πάντα το εντονότερο σύμπτωμα, ενώ μπορεί να μην υπάρχει καν. Συχνά οι ασθενείς προσέρχονται αιτιώμενοι αϋπνία, νευρικότητα ή προβλήματα μνήμης. Η κατάθλιψη συχνά συνοδεύεται από άγχος και μπορεί να επιπλακεί από ψυχωσικά συμπτώματα όπως ακουστικές ψευδαισθήσεις και ενοχικό παραλήρημα. Καταθλιπτικά επεισόδια είναι δυνατόν να εμφανιστούν με ή χωρίς στρεσογόνους παράγοντες, ενώ συχνά οι αναφερόμενοι στρεσογόνοι παράγοντες είναι στην πραγματικότητα αποτέλεσμα μιας προϋπάρχουσας υποκλινικής κατάθλιψης και όχι η αιτία (Runge, & Greganti, 2006).

1.3 Διαφορική Διάγνωση

Η διπολική και μονοπολική κατάθλιψη δεν μπορούν να διακριθούν κλινικά και η διάγνωση τους γίνεται ανάλογα με το ιστορικό υπομανίας ή μανίας.

Άλλες ψυχιατρικές διαταραχές όπως το άγχος και οι διαταραχές πρόσληψης τροφής μπορεί να έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με την κατάθλιψη, όπως η μειωμένη αίσθηση για διασκέδαση, η διαταραχή της όρεξης και η κοινωνική απόσυρση, αλλά επίσης συχνά συνυπάρχουν και μπορεί να είναι προγενέστερες της έναρξης της κατάθλιψης.

Οι διαταραχές εθισμού στο αλκοόλ και στα ναρκωτικά μπορεί να προκαλέσουν επίμονη δυσφορία, αλλά η συννοσηρότητα τους με την κατάθλιψη είναι επίσης κοινή.

Σχιζοφρένεια: Τα πρόδρομα συμπτώματα μπορεί να μοιάζουν με την κατάθλιψη και τα αρνητικά συμπτώματα όπως η απάθεια μπορεί να μιμούνται τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Η πορεία της νόσου, η παρουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων κατά την ανάρμοστη διάθεση και η διαταραχή της σκέψης υποδεικνύουν έντονα μη-συναισθηματική αιτία.

Άνοια: Απώλεια ενδιαφέροντος η οποία μπορεί να εκληφθεί ως κατάθλιψη. Να αναφέρουμε όμως ότι η κατάθλιψη είναι κοινή στα αρχικά στάδια της άνοιας και, αντιστρόφως, η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους μπορεί να παρουσιαστεί μαζί με τη γνωστική δυσλειτουργία (ψευδό-άνοια).

Ιατρικές αιτίες από τις οποίες μπορεί να προκύψει κατάθλιψη, όπως ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing ή νόσος του Addison και τέλος η ιατρογενής κατάθλιψη προκαλούμενη από φάρμακα, όπως οι αναστολείς β-ή γ-ιντερφερόνης (Symonds & Anderson, 2012).

1.4 Κλινικές μορφές κατάθλιψης

Η Διαταραχή της διάθεσης είναι μία από τις πιο παλιές αναγνωρίσιμες γνωστές διαταραχές. Ακόμα και ο Όμηρος έχει περιγράψει τις νοητικές καταστάσεις που μπορεί να χαρακτηριστούν ως διαταραχές της διάθεσης. Η μελαγχολία και η μανία έγιναν αντιληπτές κατά τα πρώτα στάδια της επιστημονικής ιατρικής, ειδικά από τον Ιπποκράτη τον 5ο π.Χ. αιώνα. Ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος γιατρός που αναγνώρισε ότι οι διαταραχές της διάθεσης οφείλονται σε ασθένεια του εγκεφάλου, και αναφέρθηκε σε αυτές, μαζί με άλλες ψυχικές διαταραχές, ως «διαταραχές του εγκεφάλου». Ο έλληνας γιατρός Αρεταίος της Καππαδοκίας (ο οποίος έζησε τον 1ο αιώνα μ.Χ. στην Αλεξάνδρεια), ήταν ο πρώτος που έβαλε μαζί σε μια ομάδα την μανία και τη μελαγχολία ως δύο αντίθετες εκφάνσεις της ίδιας νόσου (δηλαδή αυτό που σήμερα αποκαλούν διπολική διαταραχή). Σήμερα, γνωρίζουμε ότι οι διαταραχές της διάθεσης είναι μια ομάδα διαταραχών, οι οποίες κατηγοριοποιούνται σε δύο

ογκώδης οντότητες σύμφωνα με τη συμπτωματολογία και την πορεία τους: ως μονοπολική και ως διπολική διαταραχή.

Οι δυο βασικές μορφές της κατάθλιψης είναι η μείζονα κατάθλιψη (μονοπολική διαταραχή) και η διπολική διαταραχή I. Υπάρχουν και άλλα σύνδρομα με διαφορετική επιδημιολογία και φυσική ιστορία που περιλαμβάνονται στην ομάδα των διαταραχών της διάθεσης (Marneros, 2006).

- 1. Μονοπολική κατάθλιψη:** Η Μονοπολική κατάθλιψη ορίζεται από επίμονη χαμηλή διάθεση και / ή έλλειψη απόλαυσης (ανηδονία) μαζί με άλλα συναισθηματικά, γνωστικά και σωματικά συμπτώματα και σημαντική λειτουργική βλάβη (Symonds & Anderson, 2012).
- 2. Διπολική διαταραχή II:** Είναι ένα σύνδρομο που αποτελείται από πλήρη επεισόδια της μείζονος κατάθλιψης συν την υπομανία (σε αντίθεση, με τη διπολική διαταραχή I που δείχνει τα πλήρη συμπτώματα της μανίας). (Marneros, 2006).
- 3. Δυσθυμία:** Είναι μια ήπια αλλά χρόνια κατάθλιψη που έχει πολλές ομοιότητες με την παλιά έννοια της «νευρωτικής κατάθλιψης». (Marneros, 2006). Περιγράφεται ως «μια χρονική περίοδος τουλάχιστον 2 χρόνων συνεχούς και διαρκώς επαναλαμβανόμενης καταθλιπτικής διάθεσης. Τα συμπτώματα δεν είναι τόσο σοβαρά ή επίμονα όπως η υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, αλλά η περίοδος οπου τα άτομα έχουν φυσιολογική διάθεση σπάνια διαρκεί για περισσότερο από μερικές εβδομάδες (Richards, 2011).
- 4. Κυκλοθυμία:** Είναι ένα ήπιο αλλά χρόνια είδος μανιοκαταθλιπτικής ασθένειας, η οποία είναι μερικές φορές δύσκολο να διαφοροποιηθεί από την κυκλοθυμική προσωπικότητα ή την κυκλοθυμική ιδιοσυγκρασία (Marneros, 2006).
- 5. Επαναλαμβανόμενη σύντομη κατάθλιψη:** Έχει τα κύρια συμπτώματα της μείζονος κατάθλιψης, αλλά το μήκος του κάθε επεισοδίου είναι πολύ μικρό (λιγότερο από 14 ημέρες, συνήθως 1-3 ημέρες), με πολύ συχνές υποτροπές.

- Ομόλογό του είναι η επαναλαμβανόμενη σύντομη υπομανία (Marneros, 2006).
- 6. Μικτή κατάσταση:** Εμφάνιση των μανιακών και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ένα μεμονωμένο επεισόδιο (Marneros, 2006).
 - 7. Σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές:** Αποτελούν μια ανομοιογενή ομάδα ψυχώσεων που μοιάζει αρκετά με τις κοινές συναισθηματικές διαταραχές. (Marneros, 2006). Κατά την διαταραχή αυτή υπάρχει οξεία εμφάνιση κατάθλιψης αλλά και μανίας γι' αυτό και χωρίζεται σε δύο τύπους μονοπολική και διπολική διαταραχή. Τα κύρια σχιζοφρενικά συμπτώματα είναι οι παράξενες παραληρητικές ιδέες και οι συνεχείς ψευδαισθήσεις (Levinson και συν., 1999).
 - 8. Μελαγχολική κατάθλιψη:** Είναι πιο συχνή στους ηλικιωμένους και περισσότερο στους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Η κακή ψυχική διάθεση βιώνεται διαφορετικά από τη θλίψη, υπάρχει όρεξη αλλά και απώλεια βάρους, μειωμένος ύπνος με συχνές αφυπνίσεις νωρίς το πρωί, επίσης παρατηρείται σωματική βραδύτητα ή διέγερση (Marneros, 2006).
 - 9. Άτυπη κατάθλιψη:** Παρατηρείται προσωρινή βελτιωμένη διάθεση ως ανταπόκριση στα θετικά γεγονότα, έλλειψη μελαγχολικών χαρακτηριστικών με αυξημένη όρεξη (συχνά για υδατάνθρακες), αύξηση του σωματικού βάρους και υπερυπνία (Symonds & Anderson, 2012).
 - 10. Κατάθλιψη με ψυχωσικά συμπτώματα:** ακουστικές ψευδαισθήσεις και / ή παραληρητικές που συνήθως συνδέονται με σοβαρή και μελαγχολική κατάθλιψη. (Symonds & Anderson, 2012).
 - 11. Εποχιακή συναισθηματική διαταραχή ή (Seasonal affective disorder SAD)** έχει οριστεί ως μια "πάθηση που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια κατάθλιψης." Τα καταθλιπτικά συμπτώματα τυπικά αρχίζουν να

εμφανίζονται το φθινόπωρο και παραμένουν μέχρι την άνοιξη όσο η ημέρα μεγαλώνει. Ο Oren και ο Rosenmal το 1992 δήλωσαν ότι τα άτομα με SAD διαφέρουν από τα κλασικά καταθλιπτικά άτομα στο ότι βιώνουν αυξημένη κόπωση, μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου, αυξημένη όρεξη και αύξηση βάρους σώματος. Ωστόσο, ο Garvey και συν το 1988, διαπίστωσαν ότι η διαφορά υπήρχε μόνο όσον αφορά τη διάρκεια του ύπνου και την επιθυμία για κατανάλωση υδατανθράκων (Christensen, 1997).

12. Περιγεννητική κατάθλιψη: Αναφέρεται σε μεγάλα και μικρά επεισόδια κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ονομάζεται προγεννητική) και ή εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την παράδοση (που ονομάζεται μετά τον τοκετό ή τη μεταγεννητική). Η επικράτηση της προγεννητικής κατάθλιψης μπορεί να είναι τόσο υψηλή στο 20%, ενώ περίπου το 12% έως 16% των γυναικών βιώνουν κατάθλιψη μετά τον τοκετό (επιλόχεια κατάθλιψη) (Leung & Kaplan, 2009).

1.5 Επιδημιολογικά στοιχεία:

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη μείζονα κατάθλιψη ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τα επιδημιολογικά ευρήματα είναι:

- Η ευαισθησία των διαγνωστικών μέσων
- Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων
- Ο πολιτισμός
- Η εκπροσώπηση του πληθυσμού όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, την κοινωνική τάξη κλπ.

Η Ευρωπαϊκή Μελέτη της επιδημιολογίας των Ψυχικών Διαταραχών (ESEMeD), βασισμένη σε 21, 425 ολοκληρωμένες συνεντεύξεις, διαπίστωσε ότι το 14% του πληθυσμού ανέφεραν ιστορικό κατά την διάρκεια της ζωής τους οποιασδήποτε διαταραχής της διάθεσης. Η μείζονα κατάθλιψη και η ειδική φοβία ήταν οι πιο κοινές ψυχικές διαταραχές. Οι γυναίκες είχαν διπλάσιες πιθανότητες από τους άνδρες να πάσχουν από 12-μηνη διαταραχή διάθεσης και διαταραχή άγχους, ενώ οι άνδρες είχαν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν από άλλη διαταραχή όπως

η κατάχρηση αλκοόλ. Οι παράγοντες που βρέθηκαν να σχετίζονται με την συννοσηρότητα της διάθεσης και την αγχώδη διαταραχή ήταν το γυναικείο φύλο, η μικρότερη ηλικία, το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, ο υψηλός βαθμός αστικοποίησης, η μοναχική συμβίωση και η ανεργία (Alonso και συν., 2004). Η αμερικανική μελέτη (National Comorbidity Survey) βρήκε μια επικράτηση των διαταραχών της διάθεσης στο 20,8%, με ηλικία έναρξης περίπου τα 30 χρόνια ζωής (Kessler, 2005; Marneros, 2006).

1.5.1 Η επιδημιολογία των κλινικών μορφών κατάθλιψης

- 1. Μείζονα Κατάθλιψη:** Σύγχρονες μελέτες έχουν βρει μια επικράτηση της μείζονος κατάθλιψης στο 4-19% του πληθυσμού. Ενδιαφέρουσα εξαίρεση αποτελούν τα ευρήματα στη Ταϊβάν με 1,5% και τη Κορέα με 2,9%, αν και στις δύο αυτές χώρες, άλλες ψυχικές διαταραχές βρέθηκαν επίσης να εμφανίζονται πιο σπάνια από ό, τι στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι γυναίκες υποφέρουν από μείζονα κατάθλιψη σε διπλάσιο βαθμό απ' ότι οι άντρες (Marneros, 2006).
- 2. Δυσθυμία:** Η επικράτηση της δυσθυμίας βρέθηκε να είναι περίπου στο 3-7% του πληθυσμού. Η αναλογία μεταξύ αντρών και γυναικών ήταν πολύ παρόμοια με εκείνη της μείζονος κατάθλιψης, αλλά φαίνεται ότι δεν υπάρχει αρχή στην ηλικίας έναρξης, η οποία εκτιμάται μεταξύ 30 και 65 ετών. Μερικές μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της δυσθυμίας είναι υψηλότερος στους ηλικιωμένους.
- 3. Διπολική διαταραχή:** είναι πιο εύκολο να διαγνωστεί, όταν ορίζεται στενά (δηλαδή ως διπολική I ή μανιοκατάθλιψη). Ο επιπολασμός της διπολικής διαταραχής φαίνεται να είναι κατώτερος από εκείνο των μονοπολικών διαταραχών (περίπου στο 1%). Λαμβάνοντας υπόψη τους ευρύτερους ορισμούς της διπολικής διαταραχής που αφορούν την κυκλοθυμία, επαναλαμβανόμενες σύντομες υπομανίες, άτυπες μορφές, κλπ η επικράτηση

τους πιστεύεται ότι είναι 3-6% στο πληθυσμό. Η αναλογία στα δύο φύλα είναι σχεδόν ίση. Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή ασθενούν νωρίτερα από εκείνους που έχουν μονοπολική διαταραχή (κατά μέσο όρο, ηλικίας 16-26 ετών) (Marneros, 2006).

4. **Κυκλοθυμία:** Πολύ λίγα είναι γνωστά όσον αφορά την επιδημιολογία της κυκλοθυμίας. Μερικοί ερευνητές έχουν βρει μια επικράτηση του 0,5% αλλά κλινικές μελέτες ανάμεσα σε εξωτερικούς ασθενείς αποκάλυψαν μια επικράτηση του 3-4% (Marneros, 2006).
5. **Επαναλαμβανόμενη σύντομη καταθλιπτική διαταραχή:** Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η περιοδική σύντομη καταθλιπτική διαταραχή (recurrent brief depressive disorder RBD) είναι τουλάχιστον τόσο διαδεδομένη, όσο η δυσθυμία (2,6% έναντι 2,3%), και σχετίζεται με σημαντική κλινική εξασθένηση καθώς επίσης έχει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι απόπειρες αυτοκτονίας ασθενών αναφέρθηκαν στο 7,8% της (RBD), η οποία δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (11,9%) (Marneros, 2006).
6. **Επαναλαμβανόμενη σύντομη υπομανία:** Ο επιπολασμός είναι περίπου 3,5% (Angst και συν., 2005).
7. **Μικτό επεισόδιο:** Περίπου το 40% των ασθενών με διπολική διαταραχή αναπτύσσει τουλάχιστον ένα μικτό επεισόδιο. Παρ'όλα αυτά, τα μικτά επεισόδια κατά την πορεία της διπολικής διαταραχής είναι σπάνια σε σύγκριση με τα καταθλιπτικά ή τα μανιακά επεισόδια (Marneros, 2006).
8. **Σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές:** δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με σχιζοσυναισθηματικές διαταραχές, αλλά η συχνότητά τους έχει εκτιμηθεί στο 20% των ασθενών με ενδογενή ψύχωση (Marneros, 2006).

15.1.1 Η πορεία των διαταραχών της διάθεσης

- Ηλικία κατά την έναρξη
- Τύπος έναρξης
- Η ορμή του επεισοδίου και το μήκος του κύκλου
- Αυτοκτονία και θνησιμότητα
- Συννοσηρότητα
- Αποτελέσματα

Ηλικία κατά την έναρξη:

Οι άνδρες είχαν σημαντικά γρηγορότερη έναρξη του πρώτου επεισοδίου μανίας και διπολικής διαταραχής, με την αντικοινωνική συμπεριφορά κατά την παιδική ηλικία. Οι γυναίκες είχαν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης διπολικής διαταραχής τύπου I, σε όλη την ενήλικη ζωή, εκτός από τα πρώτα χρόνια της ζωής.

Τύπος έναρξης:

Η οξεία έναρξη των συμπτωμάτων κατάθλιψης, κατά την οποία τα συμπτώματα αναπτύσσονται από μια υγιή κατάσταση σε πλήρη διαταραχή μέσα σε λίγες ημέρες, είναι πολύ σπάνια. Αυτό έρχεται σε έντονη αντίθεση με την συμπτωματολογία του μανιακού επεισοδίου, η οποία συνήθως είναι οξεία κατά την έναρξη αν και σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν σημειωθεί πρόδρομες ενδείξεις.

Η ορμή του επεισοδίου και το μήκος του κύκλου:

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι διαταραχές της διάθεσης είναι επαναλαμβανόμενες με μια πολυφασική πορεία (δηλαδή με περισσότερα από τρία επεισόδια). Η διπολική διαταραχή της διάθεσης συνήθως έχει περισσότερα επεισόδια από τη μονοπολική διαταραχή. Η διάρκεια του επεισοδίου ποικίλλει από αρκετές εβδομάδες έως αρκετούς μήνες, και εξαρτάται από τον τύπο του επεισοδίου. Μικτά

επεισόδια (Π.χ. η εμφάνιση των καταθλιπτικών και μανιακών συμπτωμάτων ταυτόχρονα) συνήθως έχουν τη μεγαλύτερη διάρκεια, ενώ τα καταθλιπτικά επεισόδια γενικά είναι ενδιάμεσης διάρκειας και τα επεισόδια μανίας είναι συντομότερα. Αλλά η διάρκεια των μεμονωμένων επεισοδίων εξαρτάται επίσης από την απόκριση στη θεραπεία. Η δυσθυμική και η κυκλοθυμική διαταραχή είναι χρόνιες, και συνήθως διαθέτουν μακράς διάρκειας επεισόδια, μερικές φορές επί σειρά ετών.

Συννοσηρότητα:

Οι διαταραχές της διάθεσης έχουν συχνή συννοσηρότητα, ειδικά σε συνδυασμό με την διαταραχή κατάχρησης ουσιών, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την πορεία της νόσου. Επιπλέον, το άγχος και τα γεγονότα της ζωής μπορεί να αλλάξουν δυσμενώς την πορεία της ασθένειας, καθώς μπορεί να αποτύχουν στην συμμόρφωση με την θεραπεία.

Αποτελέσματα:

Οι ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αυτοκτονήσουν (15-30%) σε σχέση με τους υγιείς ανθρώπους (Marneros, 2006).

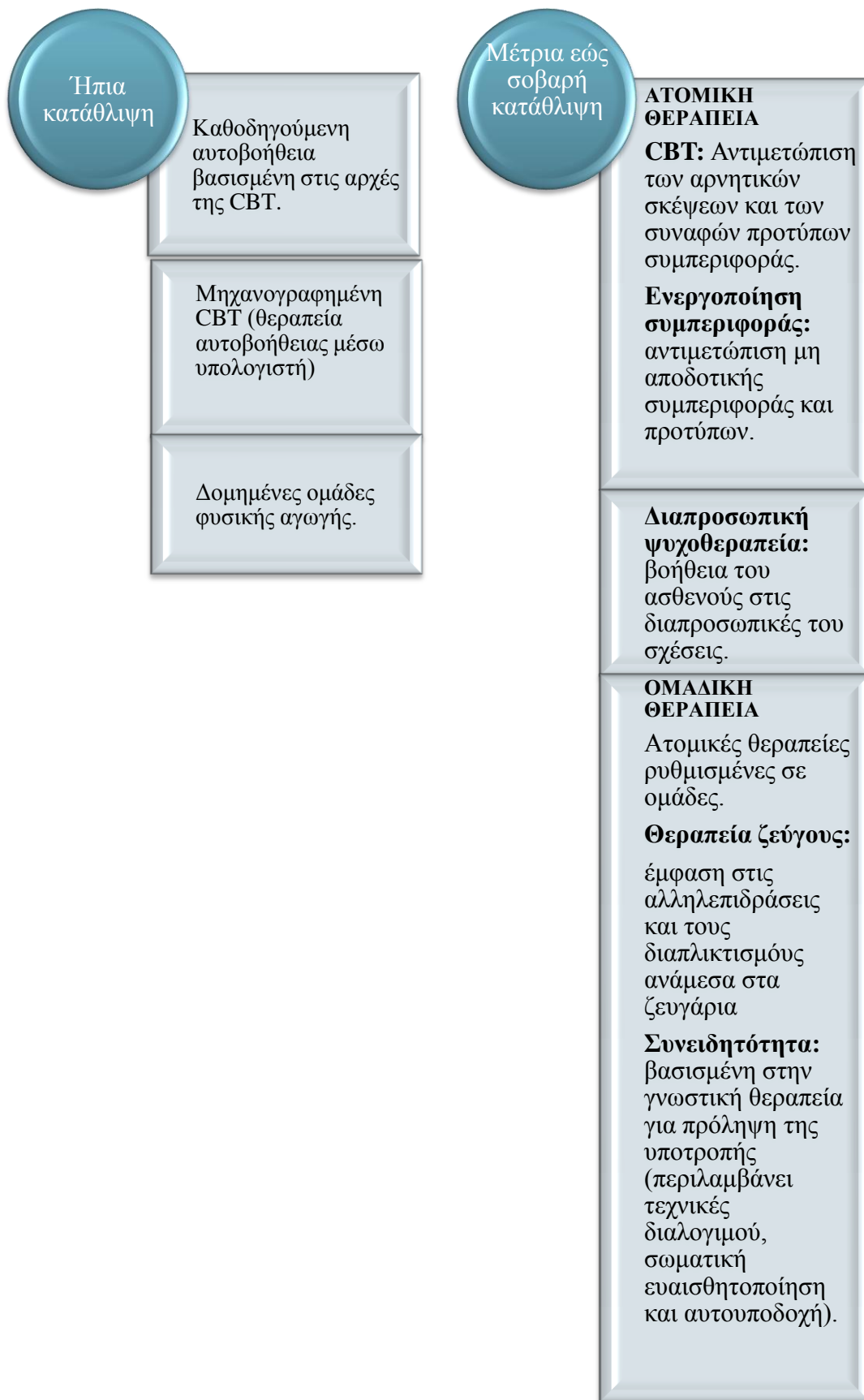
1.6 Θεραπεία κατάθλιψης

Για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης έχουν καθοριστεί δύο είδη θεραπειών, η πρώτη είναι η μονοαμινική φαρμακοθεραπεία, δηλαδή η χορήγηση φαρμάκων όπως είναι οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), ή οι αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης (SNRIs) και ο δεύτερος τρόπος αντιμετώπισης της κατάθλιψης είναι η «ψυχολογική θεραπεία», όπως είναι η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (CBT). Η πρώτη προσέγγιση αναφέρεται στην μονοαμινεργική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία τα καταθλιπτικά συμπτώματα προέρχονται από μια νευροχημική ανισορροπία. Από την άλλη η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία στηρίζεται στην υπόθεση ότι η εμφάνιση κατάθλιψης οφείλεται σε αρνητικά βιώματα (Beck, 1967, 1976). Σύμφωνα με έρευνες ο συνδυασμός και των δυο αυτών θεραπειών παρέχει καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (National Institute for Clinical Excellence, 2009; Simon και συν, 2006). Ωστόσο, υπάρχει η περίπτωση, ο ασθενής να μην ανταποκρίνεται σε καμία θεραπεία και κατά συνέπεια να βιώσει χρόνια καταθλιπτικά συμπτώματα (Simon και συν, 2006). Επιπλέον δεν είναι δυνατόν, βάσει των καταθλιπτικών συμπτωμάτων να προβλεφτεί αν ο ασθενής θα ανταποκριθεί καλύτερα στην φαρμακολογική ή στην συμπεριφορική θεραπεία. Η καλύτερη φαρμακολογική θεραπεία παραμένει αναποτελεσματική περίπου στο 30-40% των ασθενών (Trivedi και συν, 2006), και παρά την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των ψυχολογικών θεραπειών περίπου το 30% των ασθενών υποτροπιάζουν μέσα στους 12 μήνες μετά από την θεραπεία (Hollon και συν, 2006).

1.6.1 Γνωστική - Συμπεριφορική Θεραπεία

Τα είδη συμπεριφορικής θεραπείας είναι τρία. Η πρώτη είναι η απλή γνωστική θεραπεία (CBT), η οποία επικεντρώνεται στο να τροποποιήσει τα αρνητικά γνωστικά στοιχεία, τα οποία αποτελούν την πρωταρχική αιτία εμφάνισης της κατάθλιψης (Beck, 1976). Η θεραπεία αυτή συμβάλει στην διδασκαλία των ασθενών να αποδεδμευτούν από τα εξωτερικά αρνητικά ερεθίσματα και προωθεί την εκ-μάθηση τους (Roiser και συν., 2012). Η δεύτερη ονομάζεται θεραπεία ενεργοποίησης της συμπεριφοράς (BA). Η θεραπεία αυτή υιοθετεί μια πιο ριζική συμπεριφορική προσέγγιση, και έχει ως στόχο την συμμετοχή των ασθενών στην ενίσχυση θετικών δραστηριοτήτων (Dimidjian και συν, 2011). Η τρίτη θεραπεία η οποία είναι πιο πειραματική ψυχολογική θεραπεία, ονομάζεται τροποποίηση των γνωστικών προκαταλήψεων (CBM). Η θεραπεία αυτή στηρίζεται στην υπόθεση ότι οι αρνητικές συναισθηματικές προκαταλήψεις αποτελούν την κύρια αιτία ανάπτυξης της κατάθλιψης και προσπαθεί να εκπαιδεύσει τα άτομα αυτά να επεξεργάζονται θετικές πληροφορίες (MacLeod και συν, 2002; Matthews & MacLeod, 2002). Ωστόσο, δεν είναι ακόμη βέβαιο αν η θεραπεία αυτή είναι πιο αποτελεσματική από τις υπόλοιπες ψυχολογικές θεραπείες (Hallion & Ruscio, in press).

Σε αντίθεση με άλλες ψυχολογικές θεραπείες, η γνωστική νευροψυχολογική προσέγγιση αναφέρει ότι τα αρνητικά σχήματα (δεν αποτελούν το άμεσο αποτέλεσμα των αρνητικών εμπειριών της παιδικής ηλικίας, αλλά η βασική τους υπόσταση πηγάζει από τις αρνητικές συναισθηματικές επεξεργασμένες προκαταλήψεις. Συγκεκριμένα η γνωστική νευροψυχολογική προσέγγιση τονίζει τον θεμελιώδη ρόλο των αρνητικών συναισθηματικών προκαταλήψεων στην αιτιολογία και την θεραπεία της κατάθλιψης (Roiser και συν., 2012).



Εικόνα 1.6.1: Ψυχολογική θεραπεία (Symonds & Anderson, 2012)

1.6.2 Φαρμακευτική Παρέμβαση

Τα κυρίως φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της κατάθλιψης είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης (SNRIs), και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs). Η οξεία επίδραση των αντικαταθλιπτικών στο μονοαμινεργικό σύστημα είναι:

- A) Παρεμπόδιση της λειτουργίας του ενζύμου μονοαμινοξειδάσης.
- B) Μπλοκάρισμα των α_2 προσυναπτικών υποδοχέων.
- Γ) Παρεμπόδιση της επαναπρόσληψης των μονοαμινών.

Με τους τρεις αυτούς μηχανισμούς αυξάνονται τα επίπεδα των μονοαμινών στη σύναψη (Elhwuegi, 2004).

- **Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs).**

Οι SSRIs είναι φάρμακα που αναστέλλουν επιλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και αποτελούν την κύρια φαρμακευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (Taylor & Stein, 2006). Οι SSRIs επιλέγονται ως πρώτης γραμμής αντικαταθλιπτική αγωγή καθώς έχουν λιγότερες παρενέργειες απ' ό,τι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), καλύτερη ανεκτικότητα από τον ασθενή και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (Isaac, 1999).

Οι SSRIs και οι (SNRIs) όπου είναι αντίστοιχα αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης, στοχεύουν επιλεκτικά τους μεταφορείς σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, ενώ έχουν περιορισμένη επίδραση στους μονοαμινεργικούς, μουσκαρινικούς και ισταμινικούς υποδοχείς και ως αποτέλεσμα έχουν λιγότερες παρενέργειες απ' ό,τι τα Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) (O'Leary και συν., 2014).

Συγκεκριμένα, τα SSRIs επηρεάζουν την αντλία νευρωνικής απορρόφησης της σεροτονίνης (5-HT). Έτσι επηρεάζεται μια πληθώρα μεταυναπτικών υποδοχέων

σεροτονίνης όπως είναι οι 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C και 5-HT3, οι οποίοι, με τη σειρά τους, επηρεάζουν ένα πλήθος νευρωνικών συστημάτων (Vaswani και συν., 2003).

- **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs)**

Τα TCAs είναι από τα παλαιότερα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Δρουν αυξάνοντας τις συναπτικές συγκεντρώσεις της σεροτονίνης ή της νοραδρεναλίνης αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη τους από τον μεταφορέα της σεροτονίνης ή της νοραδρεναλίνης αντίστοιχα. Επίσης τα TCAs έχουν υψηλή συγγένεια για διάφορους υποδοχείς όπως είναι οι α1-αδρενεργικοί υποδοχείς, οι σεροτονεργικοί υποδοχείς, οι υποδοχείς ισταμίνης και οι μουσκαρινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης, και ως αποτέλεσμα έχουν πολλές ανεπιθύμητες παρενέργειες (O'Leary και συν., 2014; Vaswani και συν., 2003).

- **Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs)**

Αποτελούν και αυτά από τις παλαιότερες αντικαταθλιπτικές αγωγές. Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης παρεμποδίζουν την ενζυματική αποικοδόμηση της σεροτονίνης, της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης, αυξάνοντας έτσι την διαθεσιμότητά τους. Μια από τις πιο ανεπιθύμητες παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση, γι' αυτό και δεν αποτελούν την πρώτη επιλογή φαρμάκων για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (O'Leary και συν., 2014).

Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs):

- σερτραλίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη
- φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη

Νεότερα αντικαταθλιπτικά φάρμακα

- βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης)
- ρεβοξετίνη (αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης)
(η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου βρίσκεται ακόμη υπό αμφισβήτηση).
- μιρταζαπίνη (ανταγωνιστής υποδοχέων σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης)
αγομελατίνη (αγωνιστής της μελατονίνης και ανταγωνιστής των υποδοχέων της σεροτονίνης).

Παλαιότεροι ανταγωνιστές υποδοχέων

- μιανσερίνη, τραζοδόνη (ανταγωνιστές υποδοχέων σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης)

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (μη-εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης)

- αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη, λοφεπραμίνη

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης

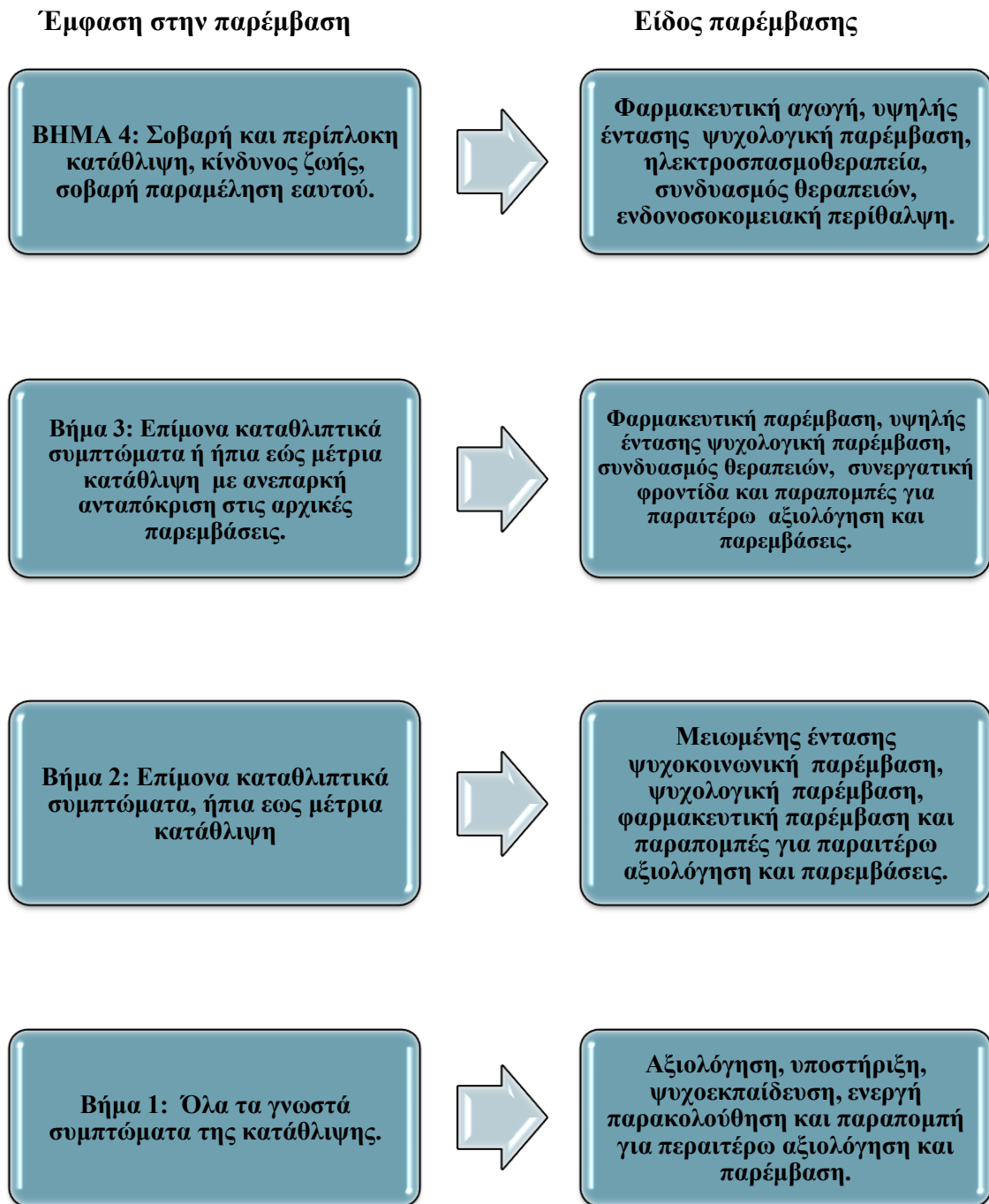
φαινελζίνη, τρανυλκυπρομίνη (μη αναστρέψιμη)

μοκλοβεμίδη (αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοοξειδάσης A)

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την δράση των αντικαταθλιπτικών

- Λίθιο
- Δεύτερης γενιάς (άτυπα) αντιψυχωσικά: κουετιαπίνη, η ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη
- Τριϊωδοθυρονίνη (Symonds & Anderson, 2012).

1.6.3 Διαχείριση κατάθλιψης



Εικόνα 1.6.3: NICE stepped care model.8 (National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) CG90 Depression): treatment and management of depression in adults, including adults with a chronic physical health problem. London: NICE. Available from www.nice.org.uk/guidance/CG90. Reproduced with permission.)

2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Αιτιολογία Κατάθλιψης

2.1 Παράγοντες αιτιοπαθογένειας

Η κατάθλιψη είναι μια πολυπαραγοντική νόσος δηλαδή δεν υπάρχει ένα μοναδικό αίτιο που να ενοχοποιείται για την εκδήλωση της (El Yacoubi και συν., 2003; Sjöholm και συν., 2009; Zunszain και συν., 2011) και η ακριβής αιτιολογία της είναι σε μεγάλο βαθμό ακόμη άγνωστη (Mahar και συν., 2014). Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι περίπου 40%-50% του κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης είναι **γενετικός**. Γεγονός που καθιστά την κατάθλιψη μια άκρως κληρονομική νόσο, τουλάχιστον εξίσου κληρονομική όσο και οι κοινές παθολογικές καταστάσεις όπως (ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η υπέρταση, το άσθμα και ορισμένοι τύποι καρκίνου), τα οποία συχνά θεωρούνται ως γενετικά νοσήματα (Nestler και συν., 2002).

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που ευθύνονται για την αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης είναι οι εξής:

- Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες
- Νευροχημικοί παράγοντες
- Ενδοκρινικοί παράγοντες
- Βιολογικοί – Στρεσσογόνοι παράγοντες
- Προδιαθεσικοί παράγοντες
- Κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Ψυχολογικοί παράγοντες
- Χαρακτηριστικά προσωπικότητας - συμπεριφοράς
- Οργανικά αίτια (Mahar και συν., 2014).

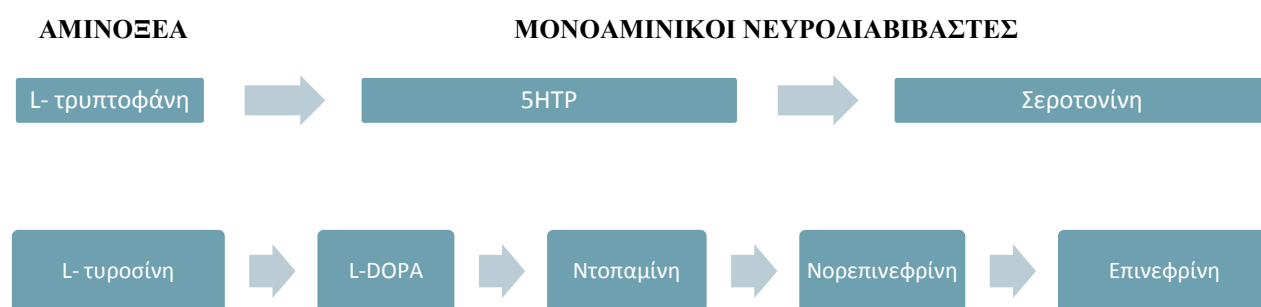
2.2 Η υπόθεση της μονοαμινεργικής ανεπάρκειας

Κατά τη δεκαετία του 1950, οι ερευνητές εστίασαν την προσοχή τους στην μονοαμινεργική υπόθεση για να κατανοήσουν την αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης (Nemeroff, 1998). Η υπόθεση της μονοαμινεργικής ανεπάρκειας βασιζόταν στο γεγονός ότι η κατάθλιψη οφείλεται σε μια λειτουργική ανεπάρκεια των νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου, συγκεκριμένα της σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνη 5-HT), της νορεπινεφρίνης (NE), και της ντοπαμίνης (DA) (Matussek, 1972; Mahar και συν., 2014). Κατά τη δεκαετία αυτή, μια ομάδα γιατρών ανακάλυψε ότι το 15% των ατόμων που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με ρεζερπίνη για την θεραπεία της υπέρτασης, παρουσίασαν κατάθλιψη καθώς το φάρμακο αυτό εξάντλησε τα προσυναπτικά αποθέματα σε NE, 5-HT, και DA. Την ίδια περίπου περίοδο παρατηρήθηκε ότι ένα άλλο φάρμακο το λεγόμενο ιπρονιαζίδιο το οποίο χορηγούνταν σε άτομα με φυματίωση, συνέβαλε στην βελτίωση της διάθεσης σε ασθενείς με κατάθλιψη καθώς αύξησε τις συγκεντρώσεις της NE και της 5-HT στο εγκέφαλο αναστέλλοντας το ένζυμο της μονοαμινικής οξειδάσης (MAO) (Bondy 2002; Jacobsen και συν., 2012). Πιθανώς ο παράγοντας αυτός μείωσε τα καταθλιπτικά συμπτώματα επιτρέποντας έτσι στις μονοαμίνες να παραμείνουν δραστηριοποιημένες στα εγκεφαλικά κυκλώματα. Μαζί λοιπόν τα ευρήματα αυτά έδειξαν ότι τα ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα των μονοαμινών στον εγκέφαλο μπορεί να προκαλέσουν κατάθλιψη. Το εύρημα αυτό οδήγησε στην δημιουργία των αναστολέων της μονοαμινικής οξειδάσης ως το πρώτο αντικαταθλιπτικό φάρμακο (Nemeroff, 1998).

2.2.1 Η σύνθεση των μονοαμινών

Οι μονοαμίνες σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη δεν έχουν την ικανότητα να περνάνε το φράγμα αίματος-εγκεφάλου. Τα φάρμακα που δρουν ως αναστολείς επαναπρόσληψης των μονοαμινών αυτών δεν μπορούν να αυξήσουν τον συνολικό αριθμό τους στο ΚΝΣ. Ο μόνος τρόπος για να αυξηθούν οι μονοαμίνες στον εγκέφαλο είναι μέσω της χορήγησης των πρόδρομων αμινοξέων της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης. Οι πρόδρομες αυτές ενώσεις έχουν την δυνατότητα

να περνούν το αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να συντίθεται σε νέα μόρια μονοαμινών. Συγκεκριμένα το πρόδρομο αμινοξύ της σεροτονίνης είναι η 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5HTP), η οποία με τη σειρά της συντίθεται από την L-τρυπτοφάνη. Η ντοπαμίνη συντίθεται από την L-3,4- διυδροξυφαινυλαλανίνη (L-dopa), της οποίας η πρόδρομη ένωση είναι η L-τυροσίνη. Η ντοπαμίνη αποτελεί πρόδρομη ένωση της νορεπινεφρίνης, η οποία, με τη σειρά της, είναι πρόδρομος της επινεφρίνης (Hinz και συν., 2011).



Εικόνα 2.2.1: Στάδια σύνθεσης της σεροτονίνης και των κατεχολαμινών

Hinz M, Stein A, Uncini T. 5-HTP efficacy and contraindications. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2012, 8: 323–328.

Συντόμευση: 5-HTP, 5-υδροξυτρυπτοφάνη

2.3 Η Σεροτονίνη στην αιτιολογία της Κατάθλιψης

Ο Rapport και συν το 1948, απομόνωσαν από τα αιμοπετάλια έναν τονωτικό παράγοντα που έγινε γνωστός ως μονοαμίνη και στη συνέχεια ονομάστηκε σεροτονίνη (5HT). Έπειτα βρέθηκε ότι η 5HT είναι όμοια με την εντεραμίνη, μια αμίνη που βρίσκεται στο λεπτό έντερο. Υψηλότερες συγκεντρώσεις της 5HT βρέθηκαν να είναι στο εγκεφαλικό στέλεχος. Κατέστη έτσι σαφές ότι η 5HT ήταν πραγματικά ένας νευροδιαβιβαστής, πέρα από το γεγονός ότι παίζει επίσης ρόλο στην εντερική κινητικότητα, τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και σε διάφορες βασικές βιολογικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένων του ύπνου, της όρεξης, του καρδιακού ρυθμού και της γνωστικής λειτουργίας.

Σύμφωνα λοιπόν με έρευνες η ευπάθεια είτε στην κατάθλιψη είτε στην μανία σχετιζόταν με μειωμένη σεροτονεργική δραστικότητα, που οφειλόταν είτε σε λιγότερη απελευθέρωση 5HT είτε σε λιγότερους υποδοχείς 5HT είτε σε μειωμένη μεταγωγή σήματος μεσολάβησης των υποδοχέων 5HT (Mann, 1999). Το σεροτονινεργικό σύστημα έχει μελετηθεί εκτενώς λόγω της αποτελεσματικής δράσης της φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI). Το εύρημα ότι η κατάθλιψη προκαλείται από την χαμηλή σεροτονινεργική μετάδοση προήλθε κυρίως από έρευνες όπου παρατήρησαν χαμηλή L-τρυπτοφάνη πλάσματος, μειωμένα επίπεδα 5HT, μειωμένους μεταφορείς σεροτονίνης στα αιμοπετάλια αλλά και χαμηλά επίπεδα του μεταβολίτη της σεροτονίνης 5-υδροξυϊνδολοξικού οξέος (5-HIAA) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) (Fujita και συν., 2000).

2.3.1 Πολυμορφισμοί γονιδίων σεροτονίνης και κατάθλιψη

Δύο από τα πιο μελετημένα μόρια που εμπλέκονται στη ρύθμιση των επιπέδων της σεροτονίνης στον εγκέφαλο είναι ο μεταφορέας της σεροτονίνης (5HTT, γνωστός επίσης ως SLC6A4), και η μονοαμινοξειδάση A (MAOA), το ένζυμο κλειδί που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της σεροτονίνης. Σύμφωνα με (in vitro) έρευνες και τα δύο γονίδια που κωδικοποιούν αυτές τις πρωτεΐνες υποκρύπτουν γενετικούς πολυμορφισμούς στις περιοχές του υποκινητή που επηρεάζει την μεταγραφική τους δραστικότητα (Charney και συν., 1998). Αυτές οι γενετικές παραλλαγές έχουν μελετηθεί για πιθανή εμπλοκή τους σε μια σειρά ψυχιατρικών καταστάσεων και χαρακτηριστικών συμπεριφοράς. Οι πολυμορφισμοί του μεταφορέα της σεροτονίνης (5HTTLPR) και της μονοαμινικής οξειδάσης A (MAOA-LPR) έχουν εμπλακεί σε καταστάσεις και συμπεριφορές όπως η κατάθλιψη, το άγχος, η επιθετικότητα, ο αλκοολισμός, ο αυτισμός, η αυτοκτονική συμπεριφορά, και η παρορμητικότητα (Caspi και συν., 2003). Η σχέση μεταξύ αυτών των χαρακτηριστικών και της γενετικής μεταβλητότητας στα γονίδια αυτά δεν είναι σαφής, καθώς έχουν εντοπιστεί αλληλεπιδράσεις με περιβαλλοντικούς παράγοντες, δείχνοντας διαφορετικά αποτελέσματα στους άνδρες και στις γυναίκες (Nordquist και συν., 2010).

2.3.2 Πειραματικά Στοιχεία

Μελέτες όπου εξέτασαν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε μεταθανάτιους ασθενείς με κατάθλιψη, έχουν δείξει μειωμένη δραστηριότητα των σεροτονεργικών νευρώνων. Έρευνες σε μεταθανάτιους ασθενείς, με τη βοήθεια της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έχουν δείξει μια μείωση στις θέσεις πρόσδεσης των μεταφορέων της σεροτονίνης (SERT) (εκεί βρίσκεται η θέση δράσης των επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης SSRIs) στο μεσεγκέφαλο και την αμυγδαλή σε καταθλιπτικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή, καθώς επίσης και μια μείωση τόσο στους προσυναπτικούς (στο μεσεγκέφαλο) όσο και στους μετασυναπτικούς (στον έσω κροταφικό φλοιό) υπότυπους υποδοχέων 5HT σε καταθλιπτικούς ασθενείς (Mann και συν., 1996). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει μια αύξηση της πυκνότητας των υποδοχέων 5HT₂ που ίσως οφείλεται σε μια σχετική μείωση της διαθεσιμότητας της 5HT. Η εμπλοκή των 5HT κυκλωμάτων στην κατάθλιψη υποστηρίζεται περαιτέρω από τις παρατηρήσεις ασθενών με κατάθλιψη σε περίοδο ύφεσης μετά από θεραπεία με αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) (Charney, 1998). Περαιτέρω έρευνες δείχνουν ότι τα άτομα με το βραχυπρόθεσμο (short) αλληλόμορφο της περιοχής του υποκινητή του γονιδίου SERT (SLC6A4) είναι ασυνήθιστα ευάλωτα στις καταθλιπτικές επιδράσεις κυρίως όταν έχουν βιώσει παιδική κακοποίηση και παραμέληση (Caspi και συν., 2003). Ο μεταφορέας της σεροτονίνης (SERT) αποτελεί μια κρίσιμη πρωτεΐνη στη ρύθμιση της διαθεσιμότητας της σεροτονίνης στο ΚΝΣ. Το βραχυπρόθεσμο αλληλόμορφο του γονιδίου SERT σχετίζεται με μειωμένη λειτουργική ικανότητα της SERT. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι, στα ευάλωτα άτομα, η μειωμένη διαθεσιμότητα σεροτονίνης (5HT) σχετίζεται με την ταχεία εμφάνιση της κατάθλιψης, ιδίως σε όσους εκτίθενται σε αγχώδη καταστάσεις κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους (Saveanu και συν., 2012).

Μεταβολές του σεροτονινεργικού συστήματος στην κατάθλιψη σύμφωνα με έρευνες:

- 1.** Αυξημένη δραστηριότητα της MAO-A (αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης) στο ΚΝΣ ασθενών με κατάθλιψη.
- 2.** Μειωμένη πυκνότητα θέσεων σύνδεσης του μεταφορέα της 5HT (SERT) στο μεσεγκέφαλο και στα αιμοπετάλια ασθενών με κατάθλιψη.
- 3.** Η μείωση της πρόσληψης αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SRI) σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε περίοδο ύφεσης προκαλεί μια ταχεία υποτροπή στα καταθλιπτικά συμπτώματα.
- 4.** Έχει βρεθεί μειωμένη συγκέντρωση της L-τροπτοφάνης στο πλάσμα, η πρόδρομη ουσία της 5-HT, σε ασθενείς με κατάθλιψη.
- 5.** Έχουν εντοπιστεί χαμηλές συγκεντρώσεις του κύριου μεταβολίτη της σεροτονίνης (5-υδροξυινδόλη οξικό οξύ) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών που παρουσιάζουν κατάθλιψη και τάσεις αυτοκτονίας.
- 6.** Έχει βρεθεί αυξημένη πυκνότητα των υποδοχέων 5HT₂ στα αιμοπετάλια του αίματος αλλά και στον εγκεφαλικό ιστό μεταθανάτιων ασθενών με κατάθλιψη (αντισταθμιστική απάντηση στις χαμηλές συναπτικές 5-HT συγκεντρώσεις).

Πίνακας 2.3.2. *Saveanu R V, Nemeroff C B. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. Psychiatr Clin N Am 2012, 35: 51–71. FOCUS (Copyright © 2008). American Psychiatric Association.*

2.4 Η νορεπινεφρίνη (NE) στην αιτιολογία της κατάθλιψης

Η μειωμένη νευροδιαβίβαση της NE σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα επαγρύπνησης, μειωμένη ενέργεια, έλλειψη προσοχής, συγκέντρωσης και γνωστικής ικανότητας. Μολονότι η 5HT είναι ο πιο μελετημένος νευροδιαβιβαστής όσον αφορά

την κατάθλιψη, έρευνες δείχνουν ότι η NE παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία αλλά και την θεραπεία της κατάθλιψης (Moret & Briley, 2011). Παρόμοια με τα φάρμακα που αυξάνουν την διαθεσιμότητα της 5HT, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της NE όπως η νορτριπτυλίνη και η ρεβοξετίνη είναι αποτελεσματικά αντικαταθλιπτικά. Παραμένει αμφιλεγόμενο αν τα αντικαταθλιπτικά που δρουν και στους δύο 5HT και NE νευρώνες είναι πιο αποτελεσματικά από ό, τι αυτά που δρουν αποκλειστικά και μόνο στον 5HT ή NE νευρώνα. Μελέτες μεταανάλυσης δείχνουν ότι αν υφίσταται κάποιο πλεονέκτημα, είναι σχετικά μικρό (Nemeroff και συν., 2008).

Μεταβολές των νοραδρενεργικών συστημάτων στην κατάθλιψη σύμφωνα με έρευνες:

1. Στον εγκέφαλο μεταθανάτιων ασθενών με κατάθλιψη έχουν βρεθεί πολλές διαφορές στο νοραδρενεργικό σύστημα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
2. Η μείωση της νορεπινεφρίνης του εγκεφάλου σε πειραματική μελέτη επανέφερε τα καταθλιπτικά συμπτώματα μετά από επιτυχής θεραπεία των ατόμων αυτών με αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης.
3. Οι αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης είναι αποτελεσματικά αντικαταθλιπτικά (δεσιπραμίνη, ρεβοξετίνη, και μαπροτιλίνη).
4. Έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα νοραδρενεργικών μεταβολιτών στα ούρα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με κατάθλιψη.
5. Έχει βρεθεί μια άμβλυνση στην αυξητική ορμόνη ως απάντηση στην ανάπτυξη των αδρενεργικών αγωνιστών κλονιδίνης (D2) σε καταθλιπτικούς ασθενείς.
6. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη δραστηριότητα των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAO-A) στο ΚΝΣ των ασθενών με κατάθλιψη
7. Το άγχος, το οποίο επισπεύδει την εμφάνιση κατάθλιψης στα ευάλωτα άτομα, αυξάνει τη δραστηριότητα των νοραδρενεργικών κυκλωμάτων στον εγκέφαλο.
8. Έχει εντοπιστεί αυξημένη πυκνότητα των β – αδρενεργικών υποδοχέων στον εγκεφαλικό ιστό μεταθανάτιων καταθλιπτικών ατόμων.

Πίνακας 2.4. *Saveanu R V, Nemeroff C B. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. Psychiatr Clin N Am 2012, 35: 51–71.*
Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011, 7 (1): 9–13.

FOCUS, (Copyright © 2008). American Psychiatric Association.

2.5 Η ντοπαμίνη (DA) στην αιτιολογία της κατάθλιψης

Η ρύθμιση της ψυχοκινητικής ταχύτητας, της συγκέντρωσης, των κινήτρων και της βίωσης της ευχαρίστησης εξαρτάται από τα κυκλώματα της ντοπαμίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα γι' αυτό και η βλάβη των λειτουργιών αυτών είναι εμφανής στα χαρακτηριστικά της κατάθλιψης (Dunlop & Nemeroff, 2007). Πολλές έρευνες υποστηρίζουν το ρόλο της μειωμένης ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στην εμφάνιση κατάθλιψης. Οι μεταβολές του ντοπαμινεργικού συστήματος αφορούν κυρίως την μειωμένη ντοπαμινεργική σηματοδότηση η οποία είναι αποτέλεσμα είτε της μειωμένης απελευθέρωσης της ντοπαμίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες είτε του μειωμένου σήματος μεταγωγής είτε λόγω αλλαγών στον αριθμό και την λειτουργία των υποδοχέων (Saveanu και συν., 2012).

Πολλοί ερευνητές υποδεικνύουν ότι η μη ιδανική θεραπευτική απάντηση στους SSRI και στους επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νορεπινεφρίνης (SNRI) μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη μειωμένη επίδρασή τους στα εγκεφαλικά κυκλώματα της ντοπαμίνης (Dunlop & Nemeroff, 2007). Τόσο οι έρευνες σε μεταθανάτιους ιστούς όσο και σε απεικονιστικές μελέτες PET έχουν αποκαλύψει μειωμένη θέση πρόσδεσης του μεταφορέα της DA και αυξημένη πυκνότητα του μετασυναπτικού υποδοχέα DA D2/D3, ενδεικτικό της μείωσης της συναπτικής διαθεσιμότητας της DA στην κατάθλιψη. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι θεραπείες που ενισχύουν την νευρομετάδοση της DA όπως οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, οι αγωνιστές υποδοχέων της DA ή οι τριπλοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης (το οποίο βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα) μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια νέα προσέγγιση στα άτομα που δεν αποκρίνονται στα SSRI (Saveanu και συν., 2012).

Μεταβολές των ντοπαμινεργικών συστημάτων στην κατάθλιψη

1. Τα φάρμακα που αυξάνουν τη νευροδιαβίβαση της DA , όπως οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης MAOIs, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της DA και οι αγωνιστές υποδοχέων της DA έχουν αντικαταθλιπτικές ιδιότητες.
2. Έχει βρεθεί αυξημένη δραστηριότητα των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAO-A) στο ΚΝΣ των ασθενών με κατάθλιψη.
3. Έχει βρεθεί μια μείωση των κυριότερων μεταβολιτών της DA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό καταθλιπτικών ασθενών
4. Ένα υψηλό ποσοστό εμφάνισης κατάθλιψης παρατηρούμε σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εκφυλισμό των νευρώνων της ντοπαμίνης.
5. Η DA είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής που προκαλεί την ικανότητα βίωσης της ευχαρίστησης.

Πίνακας 2.5. *Saveanu R V, Nemeroff C B. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. Psychiatr Clin N Am 2012, 35: 51–71.*

FOCUS (Copyright © 2008) American Psychiatric Association

2. 6 Χαρακτηριστικά προσωπικότητας - συμπεριφοράς

Έρευνες όσον αφορά τις γνωστικές θεωρίες της κατάθλιψης έχουν επικεντρωθεί κυρίως στις δυσλειτουργικές και αρνητικές συμπεριφορές. Οι δυσλειτουργικές συμπεριφορές περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Beck το 1967, του οποίου η θεωρία προϋποθέτει ότι τα άτομα που προσαρμόζονται δύσκολα στο περιβάλλον και γενικότερα αυτά τα οποία παρουσιάζουν δυσλειτουργικές συμπεριφορές και πεποιθήσεις σχετικά με τον εαυτό τους, τον κόσμο και το μέλλον, είναι πιο ευάλωτα να εμφανίσουν κατάθλιψη. Αυξάνεται ιδιαίτερα η ευπάθεια εμφάνισης κατάθλιψης όταν τα χαρακτηριστικά αυτά της προσωπικότητας σχετίζονται με αρνητικά βιώματα κατά τη διάρκεια της ζωής. Διάφορα

χαρακτηριστικά της προσωπικότητας όπως είναι η εξαρτημένη συμπεριφορά δηλαδή τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα εξάρτησης από τους άλλους και υπερβολική ανάγκη να ευχαριστήσουν τους άλλους αλλά και αντιθέτως τα άτομα τα οποία διακατέχονται από την επιθυμία να είναι υπερβολικά αυτόνομα, είναι πιο ευάλωτα στην εμφάνιση κατάθλιψης (Clark & Beck, 1999 ; Sutton και συν., 2011).

Άλλο ένα σημαντικό χαρακτηριστικό προσωπικότητας που σχετίστηκε τόσο με την εμφάνιση άγχους όσο και της κατάθλιψης είναι ο υψηλός νευρωτισμός (N) (Clark και συν., 1999; Farmer και συν., 2002; Kendler και συν., 2006). Ένα άτομο με υψηλό νευρωτισμό είναι υπερβολικά ανήσυχο γιατί φοβάται την εμφάνιση κάποιου αρνητικού γεγονότος (δηλαδή θεωρεί ότι βρίσκεται υπό συνεχή απειλή) (Eysenck & Eysenck, 1975). Αρχικά ο νευρωτισμός είχε καθοριστεί για την μέτρηση της συναισθηματικότητας και έπειτα αναγνωρίστηκε από όλους σχεδόν τους μετέπειτα ερευνητές ως μια σημαντική διάσταση της προσωπικότητας του ατόμου (John, 1990). Σύμφωνα με έρευνα τα άτομα τα οποία έχουν μειωμένα επίπεδα νευρωτισμού είναι λιγότερο ευπαθείς στις καταθλιπτικές επιπτώσεις των αρνητικών γεγονότων (Sutton και συν., 2011). Άλλη μια έρευνα όπου συμμετείχαν 83 ηλικιωμένοι με κατάθλιψη έδειξε ότι τα στρεσογόνα γεγονότα κατά τη διάρκεια της ζωής τους, προδιέθεταν τα άτομα αυτά να εμφανίσουν μείζονα κατάθλιψη μόνο όταν παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα νευρωτισμού (Ormel και συν., 2001).

2.7 Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) στην αιτιολογία της κατάθλιψης.

Σύμφωνα με μελέτες τα χαμηλά επίπεδα του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) οδηγούν στην εμφάνιση κατάθλιψης (Castrén και συν., 2007; Duman & Monteggia, 2006). Οι νευροτροφίνες είναι παράγοντες ανάπτυξης και συμβάλουν στον σχηματισμό και την πλαστικότητα των νευρωνικών δικτύων (Huang & Reichardt, 2003). Η οικογένεια των νευροτροφινών περιλαμβάνει το νευρικό αυξητικό παράγοντα (NGF), το BDNF, την νευροτροφίνη-3 (NT-3) και την νευροτροφίνη-4 (NT-4). Αρχικά συντίθενται ως πρόδρομες πρωτεΐνες οι οποίες υποβάλλονται σε επεξεργασία εξωκυτταρικά ή ενδοκυτταρικά για να εκκριθούν ως επί το πλείστον σε μια ώριμη, βιολογικά δραστική μορφή (Matsumoto και συν.,

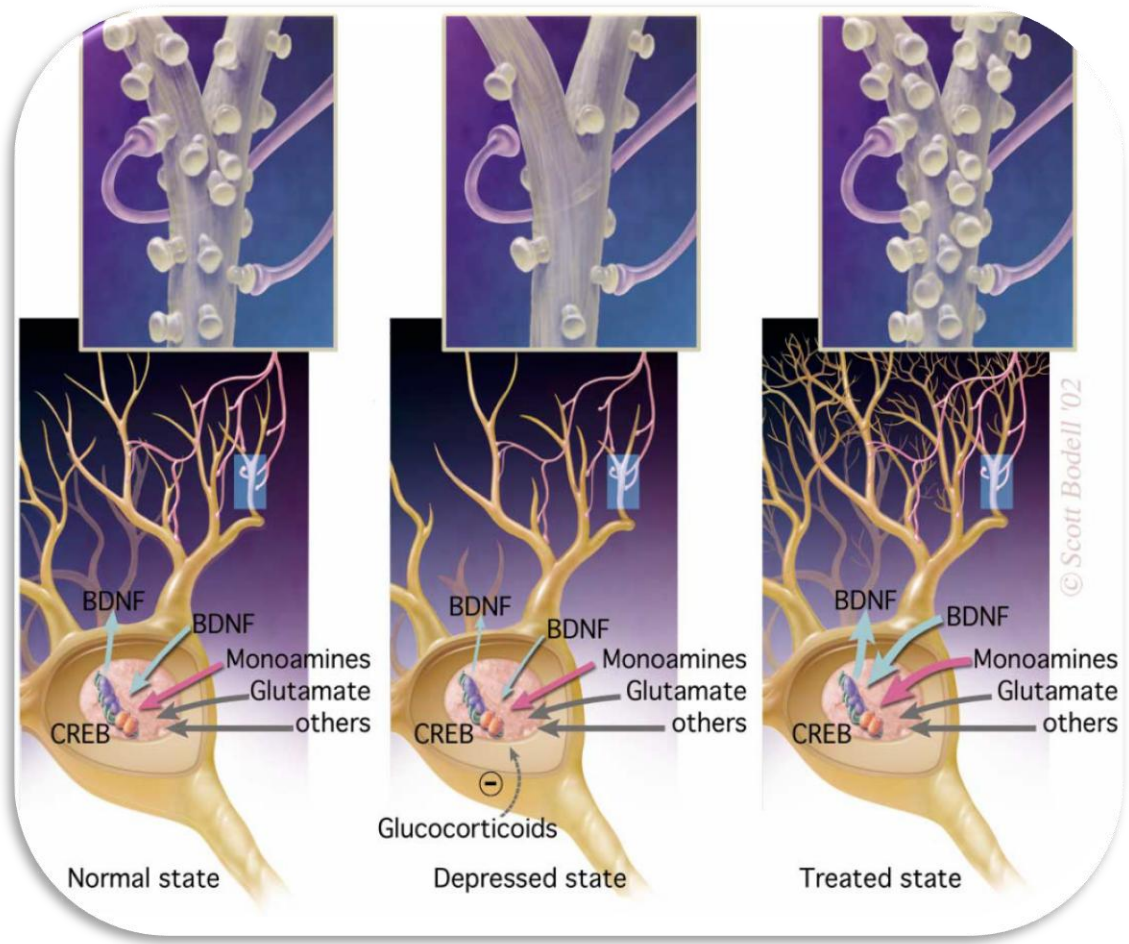
2008). Οι έρευνες έχουν εστιάσει συγκεκριμένα στον BDNF, ο οποίος αποτελεί τον πιο διαδεδομένο νευροτροφικό παράγοντα του εγκεφάλου (Lee και συν., 2010). Οι νευροτροφίνες παρουσιάζουν δεσμευτική ειδικότητα για συγκεκριμένους υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης (Trk), και μη-ειδικότητα για τον υποδοχέα νευροτροφίνης p75 (P75NTR). Ειδικότερα, το πρώιμο BDNF κατά προτίμηση ενεργοποιεί τον υποδοχέα p75NTR να μεσολαβήσει για τον προγραμματισμένο θάνατο των νευρώνων, ώστε να μειωθεί η πολυπλοκότητα των δενδριτών και η πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης σε νευρώνες του ιππόκαμπου και να επάγει μακροχρόνια καταστολή της συναπτικής μετάδοσης (Woo και συν., 2005). Αντιθέτως, το ώριμο BDNF (mBDNF) ενεργοποιεί επιλεκτικά το TrkB, ένα μέλος των υποδοχέων της οικογένειας κινάσων της τυροσίνης, για την προώθηση της επιβίωσης και της διαφοροποίησης, αυξάνοντας τη διακλάδωση των αξόνων και των δενδριτών και σταθεροποιώντας τις συναπτικές επαφές. Έτσι το BDNF και ο υποδοχέας του TrkB, βρίσκονται υπό διερεύνηση για αντικαταθλιπτικές θεραπείες (Lee και συν., 2010). Λόγω του ουσιώδους ρόλου του BDNF για την διαφοροποίηση των κυττάρων, την ανάπτυξη των νεύρων και τη νευρωνική επιβίωση έχει εμπλακεί σε διάφορες ασθένειες του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένων και της κατάθλιψης (Netoa και συν., 2011).

2.7.1 Πειραματικά Στοιχεία

Πολλές έρευνες παρουσιάζουν στοιχεία που δείχνουν την εμπλοκή του BDNF στην παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης και τη θεραπευτική δράση της αντικαταθλιπτικής θεραπείας. Το οξύ και το χρόνιο στρες μειώνει τα επίπεδα του BDNF στην οδοντωτή έλικα και την πυραμιδική κυτταρική στιβάδα του ιππόκαμπου στα τρωκτικά (Smith και συν., 1995a). Η μείωση αυτή φαίνεται να διαμεσολαβείται εν μέρει μέσω της έκκρισης γλυκοκορτικοειδών σε καταστάσεις στρες αλλά και μέσω άλλων μηχανισμών όπως η σεροτονινεργική μετάδοση (Vaidya και συν., 1997). Η χρόνια (και όχι η οξεία) χορήγηση σχεδόν όλων των αντικαταθλιπτικών θεραπειών της κατάθλιψης αυξάνει τα επίπεδα του BDNF στους ανθρώπους (Nibuya και συν., 1995). Η αντικαταθλιπτική επαγωγή του BDNF διαμεσολαβείται εν μέρει από τον μεταγραφικό παράγοντα CREB (πρωτεΐνη δέσμησης στο στοιχείο απόκρισης cAMP). Μαζί οι έρευνες αυτές αυξάνουν την πιθανότητα ότι τα αντικαταθλιπτικά που ρυθμίζουν τα επίπεδα του BDNF μπορεί να διορθώσουν βλάβες που έχουν

προκληθεί στους νευρώνες του ιππόκαμπου και να προστατέψουν τους ευπαθείς νευρώνες από περαιτέρω βλάβη (βλ. εικόνα 2.7.1) (Nestler και συν., 2002).

Η περιφερική χορήγηση BDNF αυξάνει την ενήλικη νευρογένεση στον ιππόκαμπο και παράγει αντικαταθλιπτικού τύπου συμπεριφορικές απαντήσεις. Στους ανθρώπους, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα περιφερικά επίπεδα του BDNF μετά από μια ποικιλία από αντικαταθλιπτικές θεραπείες. Σύμφωνα με έρευνα βρέθηκε ότι ο χαμηλός BDNF στον ορό συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καταθλιπτικών συμπτωμάτων αλλά και νευρωτισμού. Αντίθετα ο BDNF του πλάσματος βρέθηκε ότι δεν σχετιζόταν με την εμφάνιση κατάθλιψης. Ο BDNF στον ορό του αίματος συνδέθηκε πιο έντονα με την κατάθλιψη όπου έχει ως πτυχή τον νευρωτισμό και δεν σχετίστηκε με χαρακτηριστικά όπως το άγχος και η παρορμητικότητα (Terracciano και συν., 2011).



Εικόνα 2.7.1. Ο νευροτροφικός μηχανισμός στην κατάθλιψη

Ο πίνακας στα αριστερά δείχνει έναν φυσιολογικό πυραμιδικό νευρώνα του ιππόκαμπου και τη νεύρωση του από γλουταμινεργικούς, μονοαμινεργικούς, και άλλους νευρώνες. Φαίνεται επίσης η ρύθμιση του από τον BDNF. Το έντονο στρες προκαλεί αρκετές αλλαγές σε αυτούς τους νευρώνες, συμπεριλαμβανομένου τη μείωση των δενδριτικών διακλαδώσεων τους και τη μείωση της έκφρασης του BDNF. Η μείωση του BDNF διαμεσολαβεί εν μέρει από την υπερβολική έκκριση γλυκοκορτικοειδών, τα οποία θα μπορεί να παρέμβουν στον κανονικό μεταγραφικό μηχανισμό (π.χ. CREB) που ελέγχει την έκφραση του BDNF. Τα αντικαταθλιπτικά παράγουν τα αντίθετα αποτελέσματα καθώς αυξάνουν τις δενδριτικές διακλαδώσεις και την έκφραση του BDNF σε αυτούς τους νευρώνες του ιππόκαμπου. Έτσι τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να αντιστρέψουν και να εμποδίζουν τις δράσεις του στρες στον ιππόκαμπο, και να βελτιώσουν ορισμένα συμπτώματα της κατάθλιψης.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron 2002, March, 34 (1): 13–25.

2.8 Ενδοκρινικοί παράγοντες στην εμφάνιση κατάθλιψης

Ο υποθάλαμος αποτελεί το σημαντικότερο μέρος του εγκεφάλου που ρυθμίζει την έκκριση ορμονών. Συγκεκριμένα παράγει και απελευθερώνει πεπτίδια (μικρές αλυσίδες αμινοξέων) που δρουν στην υπόφυση, στη βάση του εγκεφάλου, διεγείροντας ή αναστέλλοντας την απελευθέρωση διάφορων ορμονών από την υπόφυση προς το αίμα. Οι ορμόνες αυτές μεταξύ των οποίων η αυξητική ορμόνη, οι θυρεοειδικές ορμόνες και η αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH) ελέγχουν την απελευθέρωση άλλων ορμονών. Σε καταθλιπτικούς ασθενείς έχει βρεθεί μια αμβλυμμένη απάντηση σε διάφορες καταστάσεις που υπό κανονικές συνθήκες διεγείρουν την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης. Έχει παρατηρηθεί επίσης μια ανώμαλη απάντηση στην υποθαλαμική ουσία που προκαλεί συνήθως την έκκριση των θυρεοειδικών - διεγερτικών ορμονών από την υπόφυση. Επιπλέον, η μη ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά χάπια οφείλεται στην παρουσία προηγούμενης αδιάγνωστης θυρεοειδικής ανεπάρκειας. Εκτός από τις παρατηρήσεις αυτές η ισχυρότερη περίπτωση αναφέρεται στην δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης- επινεφριδίων (HPA), το σύστημα το οποίο είναι υπεύθυνο για την απάντηση του οργανισμού στο στρες (Nemeroff, 1998; Holsboer, 2000). Όταν το σώμα αντιλαμβάνεται μια απειλή, ο υποθάλαμος ενισχύει την παραγωγή της

εκλυτικής ορμόνης κορτικοτροπίνης (CRF) από τους νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN), ο οποίος διεγείρει τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης για να εκκρίνει την ACTH. Η ACTH στη συνέχεια διεγείρει την σύνθεση και την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών (της κορτιζόλης στους ανθρώπους και της κορτικοστερόνης στα τρωκτικά) από το φλοιό των επινεφριδίων (Nestler και συν., 2002).

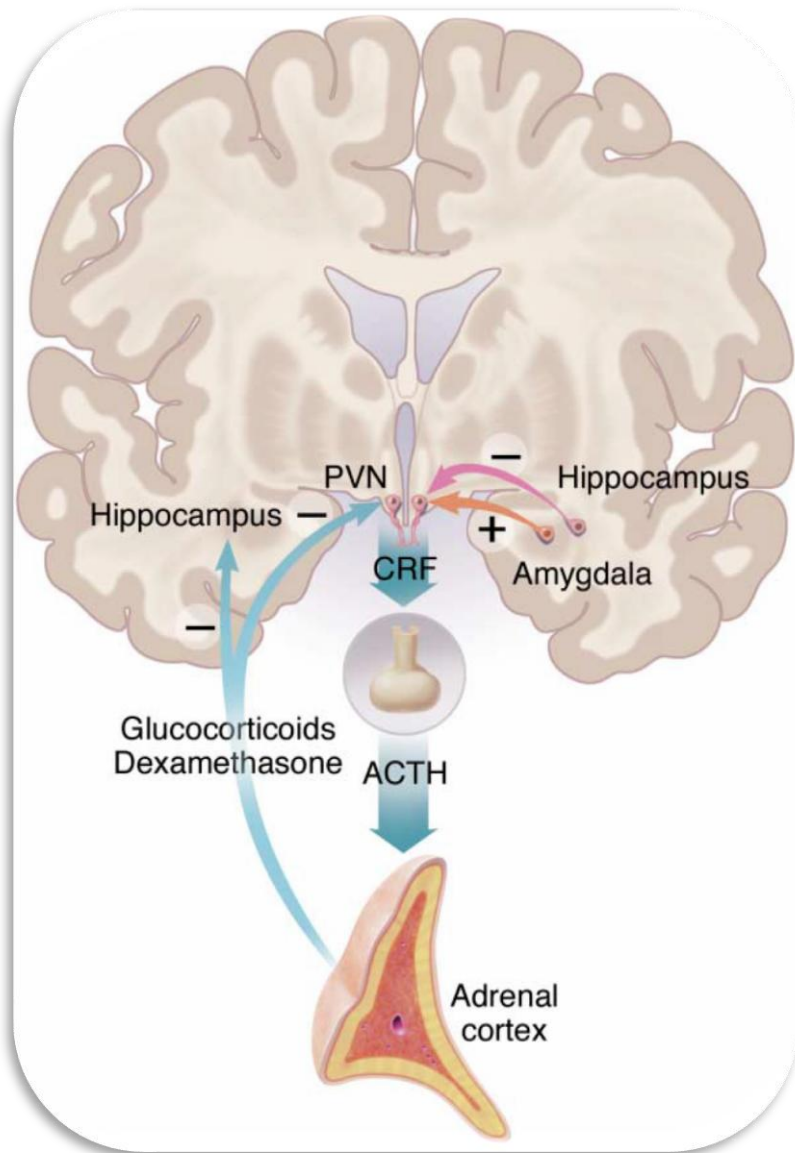
Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν τις περιφερικές λειτουργίες του σώματος όπως ο μεταβολισμός και το ανοσοποιητικό σύστημα και αντιπροσωπεύουν την κλασική ενδοκρινική απάντηση του οργανισμού σε καταστάσεις άγχους (Zunszain και συν., 2011). Επίσης ρυθμίζουν την επιβίωση των εγκεφαλικών νευρώνων, την νευρογένεση, την απόκτηση νέων αναμνήσεων και την συναισθηματική εκτίμηση των γεγονότων (Herbert και συν., 2006). Όντας λοιπόν ένα βασικό συστατικό του ομοιοστατικού συστήματος του σώματος τα επίπεδα τους στο αίμα και στους ιστούς πρέπει να παραμείνουν στα φυσιολογικά όρια. Μετά από μικρά στρεσογόνα επεισόδια, ενισχύεται η διεγερσιμότητα της μεταιχμιακής περιοχής του εγκεφάλου και οι στρεσογόνες ορμόνες προάγουν το αίσθημα της προσοχής και της επαγρύπνησης. Στη συνέχεια όταν οι ορμόνες αυτές επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα τα γονίδια που δρουν ομαλοποιούν την διεγερσιμότητα αυτή (Zunszain και συν., 2011). Όταν όμως οι στρεσογόνες καταστάσεις είναι επανειλημμένες προκαλείται παρατεταμένη αύξηση των γλυκοκορτικοειδών που μπορεί να βλάψει τους νευρώνες του ιππόκαμπου, συγκεκριμένα τους πυραμιδικούς νευρώνες CA3. Η βλάβη αυτή μπορεί να συνεπάγεται μια μείωση στις δενδριτικές διακλαδώσεις και μια απώλεια στα υψηλά εξειδικευμένα δενδριτικά αγκάθια εκεί όπου οι νευρώνες λαμβάνουν τις γλουταματεργικές συναπτικές εισόδους (McEwen, 2000; Sapolsky, 2000). Η συμμετοχή των γλυκοκορτικοειδών θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει τις ανωμαλίες του άξονα HPA, που παρατηρούνται σε διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές και συγκεκριμένα στην κατάθλιψη.

Τα επίπεδα της κορτιζόλης σε άτομα με κατάθλιψη είναι αυξημένα με αποτέλεσμα να είναι τοξικά για τους νευρώνες του ιππόκαμπου. Έτσι η μειωμένη λειτουργία του ιππόκαμπου μπορεί να συμβάλει σε κάποιες γνωστικές ανωμαλίες της κατάθλιψης. Η υπερδραστηριότητα του άξονα HPA μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση κατάθλιψης όχι μόνο μέσω της υπερκορτιζολαιμίας αλλά και μέσω της

ενισχυμένης μετάδοσης της CRF στον υποθάλαμο και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπου νευρώνονται από αυτούς του νευρώνες. Παρόλα αυτά, δεν είναι ακόμη γνωστό αν η υπερδραστηριότητα του άξονα HPA αποτελεί πρωταρχική αιτία της εμφάνισης κατάθλιψης ή αν είναι δευτερεύων χαρακτηριστικό της πρωταρχικής αιτίας. Είναι γεγονός όμως ότι οφείλεται για την εμφάνιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων της κατάθλιψης αλλά και για την επίδραση του στην θεραπεία της ασθένειας αυτής. Συγκεκριμένα είναι γνωστή η χρήση των ανταγωνιστών υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών και της CRF ως αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Nestler και συν., 2002).

2.8.1 Πειραματικά Στοιχεία

Διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν αναφέρει μια αυξημένη δραστηριότητα του άξονα HPA σε ασθενείς με κατάθλιψη που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, όπως αποδείχθηκε από τα αυξημένα επίπεδα της κορτιζόλης στα ούρα, το αίμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Χιλιάδες μελέτες, εκ των υστέρων έχουν επιβεβαιώσει ότι σημαντικός αριθμός ασθενών με κατάθλιψη, παρουσίαζε υπερκινητικότητα του άξονα HPA. Συγκεκριμένα ανωμαλίες στην παραγωγή νευρώνων της CRF στον υποθάλαμο είναι υπεύθυνες για την υπερκινητικότητα του άξονα HPA και επομένως για την εμφάνιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Μελέτες που έχουν γίνει στον εγκεφαλικό ιστό σε μεταθανάτιους ασθενείς με κατάθλιψη αποκάλυψαν μια αξιοσημείωτη αύξηση τόσο στον αριθμό παραγωγής νευρώνων της CRF στον υποθάλαμο όσο και στην έκφραση του γονιδίου της CRF (ως αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση της CRF) (Nemeroff, 1998).



Εικόνα 2.8.1. Η ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων

Η CRF εκκρίνεται από τους νευρώνες στο υποφυσιακό σύστημα πύλης και δρα στα κορτικοτροφικά κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης για να εκκρίνει την ACTH. Η ACTH φτάνει στο φλοιό των επινεφριδίων, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, όπου διεγείρει την απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών. Τα γλυκοκορτικοειδή συμπεριλαμβανομένων των συνθετικών μορφών όπως η δεξάμεθαζόνη) καταστέλλουν την σύνθεση και την έκκριση της CRF και της ACTH. Με τον τρόπο αυτό τα γλυκοκορτικοειδή παρεμποδίζουν την ίδια τους τη σύνθεση.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron 2002, March, 34 (1): 13–25.

2. 9 Στρεσογόνοι παράγοντες

Υπό κανονικές συνθήκες, η πρόκληση του άγχους αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της επιβίωσης και συμβάλλει στην κατάλληλη βιολογική και ψυχολογική λειτουργία. Ωστόσο, ένα άτομο που υποβάλλεται επανειλημμένα σε αγχώδεις καταστάσεις, ειδικά όταν διαπιστώνει ότι δεν μπορεί να εξουδετερώσει την πηγή του άγχους, μπορεί τελικά να οδηγηθεί στην απόγνωση. Συνεπώς έτσι μπορεί να αυξηθεί η ευπάθεια του ατόμου στην εμφάνιση κατάθλιψης και άλλων νευροψυχιατρικών διαταραχών (Mahar και συν., 2014).

Υπάρχουν πολλές έρευνες που δείχνουν ότι τα στρεσογόνα γεγονότα που βιώνουμε κατά τη διάρκεια της ζωής μας συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης. Το άγχος εμπλέκεται κυρίως στα πρώτα στάδια εμφάνισης της κατάθλιψης και κυρίως συνδέεται με το πρώτο ή τα δύο πρώτα καταθλιπτικά επεισόδια. Η σχέση μεταξύ άγχους και κατάθλιψης είναι μονόδρομη, πράγμα που σημαίνει ότι τα στρεσογόνα γεγονότα αυξάνουν σημαντικά την ατομική ευαισθησία προς τη διαταραχή αυτή. Τα στρεσογόνα γεγονότα χωρίζονται σε ανεξάρτητα και εξαρτώμενα. Τα ανεξάρτητα ή αλλιώς μοιραία γεγονότα είναι εκείνα τα οποία δεν μπορούν να ελεγχθούν από το ίδιο το άτομο όπως είναι ο θάνατος ενός συγγενή ή φίλου. Αντίθετα η εμφάνιση των εξαρτημένων γεγονότων επηρεάζεται από την συμπεριφορά του ίδιου του ατόμου όπως για παράδειγμα η έναρξη ενός διαπληκτισμού (Liu & Alloy, 2010).

Ο Hammen το 1991 ήταν ο πρώτος που διατύπωσε και μελέτησε την επίδραση του άγχους στην εμφάνιση κατάθλιψης. Σύμφωνα με την θεωρία του τα άτομα τα οποία είναι επιρρεπή στην εμφάνιση κατάθλιψης δεν παίζουν απλά έναν παθητικό ρόλο στις στρεσογόνες καταστάσεις. Αυτό σημαίνει ότι είναι πιθανό να παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό εξαρτημένων συμβάντων, ιδίως στο πλαίσιο των διαπροσωπικών σχέσεων (Hammen, 1991). Έτσι τα εξαρτώμενα στρεσογόνα γεγονότα, φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση κατάθλιψης σε σύγκριση με τα ανεξάρτητα (Kendler και συν., 1999; Liu & Alloy, 2010).

2.9.1 Η αλληλεπίδραση γονιδίων – περιβάλλοντος στην εμφάνιση κατάθλιψης

Τα στρεσογόνα γεγονότα που συμβαίνουν κατά τα παιδικά και εφηβικά χρόνια (early life stress ELS) όπως είναι η σεξουαλική, η σωματική ή συναισθηματική κακοποίηση και παραμέληση, καθώς και η γονική απώλεια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της κατάθλιψης και συνδέονται με διάφορες νευροβιολογικές μεταβολές του εγκεφάλου, ειδικά με το σύστημα απόκρισης του εγκεφάλου στο στρες. Κατά τη διάρκεια περιόδων αυξημένης νευρικής πλαστικότητας δηλαδή κατά την ανάπτυξη του ατόμου, οι περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ρύθμιση του συναισθήματος και της απόκρισης του εγκεφάλου στο στρες φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στις επιδράσεις του ELS. Έτσι μπορεί να προκληθούν αλλαγές στα νευρικά κυκλώματα του εγκεφάλου με αποτέλεσμα το άτομο να αποκρίνεται και να προσαρμόζεται δύσκολα στα ερεθίσματα του περιβάλλοντος και τελικά να οδηγείται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης. Ωστόσο, εδώ να τονίσουμε ότι δεν είναι απόλυτο ότι θα εμφανίσει κατάθλιψη στην ενήλικη ζωή του κάθε άτομο τα οποίο έχει βιώσει ELS. Χρειάζεται λοιπόν να διερευνείται πάντα όλο το υπόβαθρο (Hornung & Heim, 2014).

Τα γονίδια τα οποία φαίνεται να συνδέονται με το ELS και ως εκ τούτου να εμπλέκονται στην εμφάνιση κατάθλιψης είναι τα παρακάτω:

❖ Γονίδιο μεταφορέα σεροτονίνης (SLC6A4)

Ένας λειτουργικός πολυμορφισμός (5-HTTLPR) στην περιοχή που κωδικοποιεί τον μεταφορέα της σεροτονίνης SLC6A4 περιλαμβάνει είτε βραχυπρόθεσμα (short) είτε μακροπρόθεσμα (long) αλληλόμορφα, με τα βραχυπρόθεσμα να συνδέονται με μειωμένη μεταγραφική αποτελεσματικότητα. Συγκεκριμένα το βραχυπρόθεσμο αλληλόμορφο βρέθηκε να σχετίζεται με την εμφάνιση κατάθλιψης στα πλαίσια της βίωσης στρεσογόνων γεγονότων (Brown & Harris, 2008). Σύμφωνα με έρευνες η αλληλεπίδραση του σεροτονικού μεταφορέα που συνδέεται με την πολυμορφική περιοχή (5-HTTLPR) και του ELS βρέθηκε να σχετίζεται περισσότερο με το γυναικείο φύλο παρά με το ανδρικό όσον αφορά την πρόβλεψη εμφάνισης κατάθλιψης. Παραμένει αβέβαιο αν η αλληλεπίδραση **γονιδίου × ELS × φύλου** αναφέρεται στις φυλετικές διαφορές σε νευροβιολογικό επίπεδο ή

στις φυλετικές διαφορές ανάλογα με την έκθεση σε διάφορες μεταβλητές (Aslund και συν., 2009).

❖ **Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH)**

Η υπερδραστηριότητα της CRH αποτελεί ένα βασικό βιολογικό χαρακτηριστικό της μείζονος κατάθλιψης (Arborelius και συν., 1999). Πολλές έρευνες δείχνουν ότι το ELS ευθύνεται για την υπερδραστηριότητα αυτή (Heim και συν., 2004). Συγκεκριμένα το γονίδιο CRHR1 έχει μελετηθεί όσον αφορά την σχέση μεταξύ ELS και μείζονος κατάθλιψης. Ο Bradley και συν το 2007 απέδειξαν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της αυτοαναφερόμενης παιδικής κακοποίησης και πολυμορφισμών στο γονίδιο CRHR1. Εκτός αυτού μια αλληλεπίδραση μεταξύ του πολυμορφισμού στο γονίδιο δέσμευσης της πρωτεΐνης (CRHBP) της CRH και της βίωσης παιδικού τραύματος μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της διαθεσιμότητας της CRH στη σύναψη, και έτσι να παίζει ρόλο στην πρόβλεψη αυτοκτονικής συμπεριφοράς (Roy και συν., 2012).

❖ **Υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών (GR)**

Μια σχετική αντίσταση στον GR αποτελεί ένα βασικό χαρακτηριστικό της μείζονος κατάθλιψης, ίσως οδηγώντας σε δυσαναστολή της κεντρικής έκκρισης της CRH και της υπερδραστηριότητας του άξονα HPA. Το γονίδιο του GR έχει μελετηθεί για την μεσολάβηση του στη σύνδεση μεταξύ ELS και μείζονος κατάθλιψης. Ο Bet και συν το 2009, έδειξαν σε μια μακροχρόνια μελέτη όπου συμμετείχαν ηλικιωμένα άτομα ηλικίας 55-85 ετών, ότι ο πολυμορφισμός 22/23EK και 9beta στο γονίδιο GR συνδεόταν με τα αρνητικά γεγονότα της ζωής (όπως η βίωση πολέμου, η παιδική κακοποίηση, οι ασθένειες) κατά τα νεανικά χρόνια.

❖ **Σύστημα οξυτοκίνης**

Φαίνεται πως το κεντρικό σύστημα της οξυτοκίνης υποβοηθά το κοινωνικό δέσιμο συμπεριλαμβανομένου, το δέσιμο μεταξύ μητέρας-βρέφους, και ρυθμίζει τη συναισθηματική και φυσιολογική απόκριση στο στρες (Meyer-Lindenberg και συν 2011). Η ενδορινική χορήγηση οξυτοκίνης μειώνει την ενεργοποίηση της αμυγδαλής στην απόκρισή της στο φόβο και στα οπτικά ερεθίσματα (Kirsch και συν., 2005).

Γυναίκες οι οποίες είχαν βιώσει παιδική κακοποίηση παρουσίαζαν μειωμένες συγκεντρώσεις οξυτοκίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό το οποίο με τη σειρά του συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα άγχους (Heim και συν., 2009). Σύμφωνα με έρευνα που έγινε σε τρωκτικά η οξυτοκίνη επέφερε αγχολυτικά αποτελέσματα ρυθμίζοντας την απελευθέρωση της σεροτονίνης μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων οξυτοκίνης (OXTR) στους σεροτονινεργικούς νευρώνες (Yoshida και συν., 2009). Έτσι ο OXTR αποτελεί ένα υποψήφιο γονίδιο το οποίο μπορεί να αποτελεί σύνδεση μεταξύ του ELS και της κατάθλιψης (Hornung & Heim, 2014).

❖ **Ενδοκανναβινοειδές σύστημα**

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, που αποτελείται από ενδοκανναβινοειδές υποδοχείς και τα ενδογενή προσδέματα τους φαίνεται να παίζει ρόλο στην προσαρμογή σε στρεσογόνες καταστάσεις και τις συναισθηματικές αντιδράσεις (Hill και συν., 2010). Σε μια πρόσφατη μελέτη του Agrawal και συν το 2012, αξιολογήθηκε ο ρόλος ενός πολυμορφισμού στον ανθρώπινο ενδοκανναβινοειδές υποδοχέα (CNR1), rs1049353, στη μεσολάβησή του στη σύνδεση μεταξύ της βίωσης της παιδικής κακοποίησης και της μείζονος κατάθλιψης ή της ανηδονίας σε γυναίκες. Οι γυναίκες οι οποίες είχαν δύο αντίγραφα του μικρότερου αλληλόμορφου (G/G) παρουσίασαν λιγότερο αίσθημα ανηδονίας όταν εκτίθονταν σε παιδική κακοποίηση σε σχέση με εκείνες που είχαν A αλληλόμορφο (A/A ή A/G).

❖ **Εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF)**

Το γονίδιο του BDNF περιέχει έναν λειτουργικό πολυμορφισμό (rs6265) ο οποίος συνδέεται με την υποκατάσταση της βαλίνης σε μεθειονίνη (Val66Met) που οδηγεί σε μειωμένη έκφραση του BDNF. Σύμφωνα με έρευνα βρέθηκε ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και της παιδικής σεξουαλικής κακοποίησης όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης (Hornung & Heim, 2014).

2.10 Η «θεωρία των φλεγμονωδών κυτοκινών» στην αιτιολογία της Κατάθλιψης

Το γεγονός ότι η κατάθλιψη και οι σωματικές ασθένειες παρουσιάζουν ορισμένα κοινά συμπτώματα όπως είναι η κόπωση και η αδυναμία εγείρει την πιθανότητα ότι το σύστημα των κυτοκινών το οποίο ενεργοποιείται σε πολλές σωματικές ασθένειες μπορεί επίσης να συμμετέχει στην ανάπτυξη της κατάθλιψης (Pollak and Yirmiya, 2002 ; Himmerich και συν., 2008).

Σύμφωνα με έρευνα του Smith το 1991 διατυπώθηκε η άποψη ότι η υψηλή έκκριση των κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη (IL) -1, η καχεκτίνη (tumor necrosis factor), ο παράγοντας (TNF)-α, και η ιντερφερόνη-α συνδέονται με τη μείζονα κατάθλιψη. Για παράδειγμα, τα καταθλιπτικά άτομα έδειξαν να έχουν υψηλότερα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών ειδικά των TNF-α ή IL-6, της C-αντιδρώσα πρωτεΐνης (CRP), αλλά και της IL-1β στο αίμα και στο αγγειακό εγκεφαλικό υγρό (Ekmekcioglu, 2012). Συγκεκριμένα ο TNF-α έχει βρεθεί αυξημένος σε γυναίκες με κατάθλιψη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Kahl και συν., 2006). Τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί μπορεί να συνδέουν την ενεργοποίηση του συστήματος κυτοκίνης με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Πρώτον, καθώς οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και η σεροτονεργική ομοιόσταση εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των ψυχιατρικών διαταραχών, μερικοί ερευνητές υπέθεσαν ότι οι κυτοκίνες μπορεί επίσης να ενεργοποιούν τον νευρωνικό μεταφορέα της σεροτονίνης (Pickering και συν., 2005). Δεύτερον η ανοσολογική ενεργοποίηση με αυξημένη παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών ενεργοποιεί το ένζυμο αποικοδόμησης της τρυπτοφάνης και της σεροτονίνης την ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση (IDO). Η αυξημένη κατανάλωση της σεροτονίνης και της πρόδρομης της ουσίας τρυπτοφάνης λόγω της ενεργοποίησης του IDO, εξηγεί την μειωμένη διαθεσιμότητα της σεροτονίνης στην κατάθλιψη (Muller & Schwarz, 2007). Τρίτον, έχει τεκμηριωθεί ότι η ενεργοποίηση του συστήματος κυτοκινών μπορεί να παίζει έναν αιτιολογικό ρόλο όσον αφορά την σχέση μεταξύ κατάθλιψης και του άξονα HPA (O'Brien και συν., 2004).

Σε ασθενείς με κατάθλιψη έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, πρωτεϊνών οξειάς φάσης, χημειοκινών και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (Raison και συν., 2006; Howren και συν., 2009). Η ενεργοποίηση

του φλεγμονώδους ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί πολυάριθμες νευροενδοκρινικές αλλαγές αλλά και αλλαγές στους νευροδιαβιβαστές, πολλές από τις οποίες είναι παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται από φυσικούς ή από ψυχολογικούς στρεσογόνους παράγοντες (Zunszain και συν., 2011). Σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις οι κυτοκίνες μπορεί να είναι επιβλαβείς για το ΚΝΣ, καθώς συμβάλλουν στην μείωση της νευρογένεσης προκαλώντας απόπτωση στα αστροκύτταρα και στα ολιγοδενδροκύτταρα αποδιοργανώνοντας έτσι τις νευρογλοιακές/νευρωνικές αλληλεπιδράσεις (Ekmekcioglu, 2012).

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ο ρόλος των νευροδιαβιβαστών στην κατάθλιψη

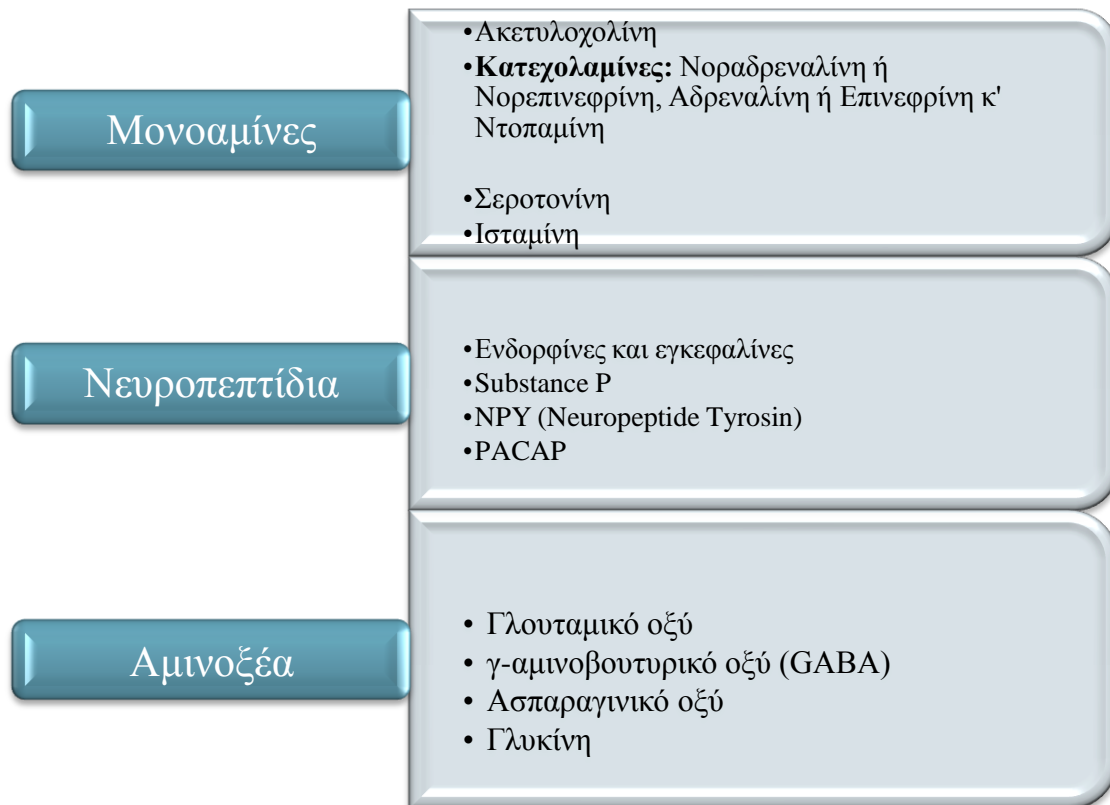
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και η κατάθλιψη κατά κύριο λόγο εκφράζεται μέσω των ψυχολογικών συμπτωμάτων, εκδηλώνεται επίσης ως μια βιοχημική ανισορροπία του εγκεφάλου. Ως εκ τούτου, θεωρείται μια βιολογική διαταραχή (ιδιαίτερα η μείζονα κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή), και συχνά ανταποκρίνεται αποτελεσματικά στις βιολογικές θεραπείες (Lazarou & Karsou, 2010). Η πλειοψηφία των ερευνών στην θεραπεία της κατάθλιψης έχει αφιερωθεί στην φαρμακολογική παρέμβαση. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η διατροφή ενός ατόμου μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ψυχιατρικών ασθενειών (Kohatsu, 2005). Οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να αποτελέσουν μέτρο πρόληψης αλλά και θεραπείας κατά της κατάθλιψης (Rechenberg & Humphries, 2013). Μπορεί λοιπόν, η υπόθεση ότι η διατροφή έχει την δυνατότητα να επηρεάσει τις λειτουργίες του εγκεφάλου να φαίνεται κάπως περίεργη αλλά γνωρίζουμε ότι, προκειμένου να γίνει η σύνθεση και ο μεταβολισμός των νευροδιαβιβαστών απαιτούνται ορισμένες θρεπτικές ουσίες. Ως εκ τούτου, φαίνεται πως η διατροφή παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση των διαταραχών της διάθεσης.

3.1 Τι είναι οι νευροδιαβιβαστές

Τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου βρίσκονται σε επικοινωνία μεταξύ τους στη περιφέρεια και χρησιμοποιούν σήματα που προέρχονται από χημικές ενώσεις οι οποίες ονομάζονται νευροδιαβιβαστές, νευρορμόνες ή νευρορρυθμιστές. Η σύνθεση, ή αποθήκευση και η απελευθέρωση των ενώσεων αυτών πρέπει να γίνεται κάτω από αυστηρό έλεγχο για να διατηρείται η ομοιόσταση τους (Maheer, 2000). Ασυνήθιστες αλλαγές στην λειτουργία των νευροδιαβιβαστών έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση πολλών νευρολογικών ασθενειών όπως είναι το Αλτσχάϊμερ, το Πάρκινσον και η Κατάθλιψη (Nakamura, 1992).

Ανάλογα με την σύνθεση τους οι νευροδιαβιβαστές χωρίζονται σε αμινοξέα, μονοαμίνες, νευροπεπτίδια και διάφορα άλλα.



Εικόνα 3.1

Huanga F, Li J, Shia H L, Wanga T T, Muhtara W, Dub M, Zhanga B B, Wua H, Yanga L, Hua Z B, Wu X J. Simultaneous quantification of seven hippocampal neurotransmitters in depression mice by LC-MS/MS. *Journal of Neuroscience Methods* 2014, 229: 8-14.

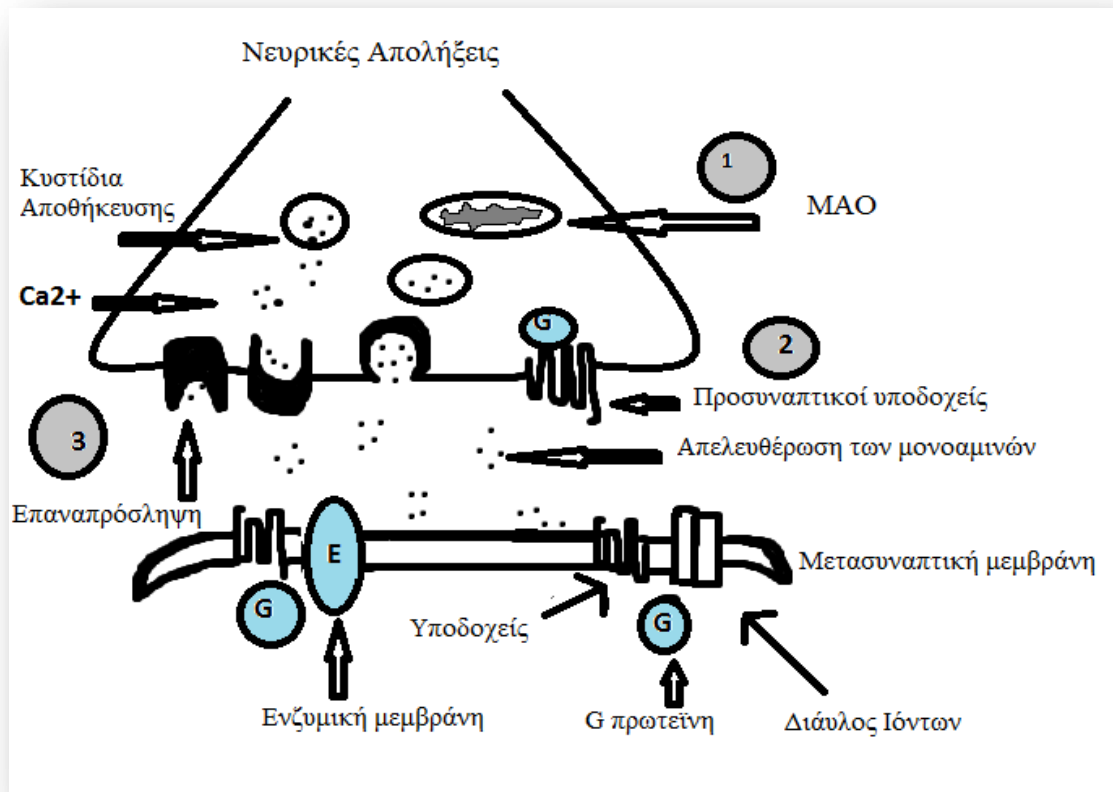
Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E et al., Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochemistry International* 2013, 62: 324-329.

Όλες οι πρόδρομες ενώσεις των νευροδιαβιβαστών αυτών προέρχονται από την διατροφή. Γι' αυτό και η πιθανότητα ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάζει τον ρυθμό σύνθεσης των νευροδιαβιβαστών βρίσκεται υπό έρευνα. Οι έρευνες έχουν εστιάσει στα μακροθρεπτικά συστατικά όπως είναι οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη αλλά και σε μικροθρεπτικά συστατικά όπως είναι οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία (Maher, 2000).

3.1.1 Η νευροδιαβίβαση των μονοαμινών

Μετά την σύνθεση τους, οι μονοαμίνες συγκεντρώνονται σε κυστίδια στο τελικό νεύρο από ειδικούς κυστιδικούς μονοαμινικούς μεταφορείς (vesicular monoamine transporter VMAT). Η απελευθερωμένη μονοαμίνη δρα σε συγκεκριμένους υποδοχείς οι οποίοι είναι τοποθετημένοι είτε στις μετασυναπτικές είτε στις προσυναπτικές μεμβράνες. Η διέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων οδηγεί σε αλλαγές των ιδιοτήτων των μετασυναπτικών μεμβρανών. Από την άλλη η διέγερση των προσυναπτικών υποδοχέων ρυθμίζει την απελευθέρωση των μονοαμινών μέσω των κυστιδίων απελευθέρωσης παρέχοντας έτσι έναν μηχανισμό ανάδρασης που ελέγχει τη συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή στη συναπτική σχισμή. Οι δράσεις όλων των μονοαμινών τερματίζονται από την ενεργή επαναπρόσληψη τους στο προσυναπτικό κύτταρο μέσω των εξαρτώμενων μεταφορέων Na^+/Cl^- . Οι μεταφορείς αυτοί ανήκουν σε μια μεγάλη οικογένεια των Na^+/Cl^- διαμεμβρανικών πεδίων που ελέγχει τη συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται στις ενδοσυναπτικές και εξωσυναπτικές περιοχές από την γρήγορη επαναπρόσληψη τους στις νευρικές απολήξεις, με αυτόν τον τρόπο διατηρείται μειωμένη συγκέντρωση στις περιοχές αυτές (Elhwuegi, 2004).

Κατά τον ένδο-νευρωνικό μεταβολισμό των μονοαμινών, λαμβάνουν μέρος δύο ένζυμα. Το πρώτο ένζυμο είναι η μονοαμινική οξειδάση (MAO) και το δεύτερο είναι η κατεχόλ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT). Και τα δύο αυτά ένζυμα είναι καταναμημένα σε όλο το σώμα, και στο εγκέφαλο, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στα νεφρά και το συκώτι (Elhwuegi, 2004).



Εικόνα 3.1.1: Ο μονοαμινικός νευρώνας και η περιοχή δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Η σύνθεση των μονοαμινών γίνεται στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις. Οι μονοαμίνες είναι αποθηκευμένες σε κυστίδια από τον κυστιδικό μονοαμινικό μεταφορέα και απελευθερώνονται από τα ιόντα ασβεστίου, διαδικασία η οποία ονομάζεται εξωκύττωση. Μετά την απελευθέρωσή τους, δρουν στους μετασυναπτικούς ή προσυναπτικούς υποδοχείς. Οι περισσότεροι από τους μονοαμινικούς υποδοχείς συνδέονται με τις G πρωτεΐνες, η δράση των οποίων θα ανοίξει συγκεκριμένους διαύλους ιόντων ή θα ενεργοποιήσουν ή απενεργοποιήσουν συγκεκριμένες ενζυμικές μεμβράνες. Η απενεργοποίηση της μονοαμίνης γίνεται μέσω της ενεργής επαναπρόσληψης στο τελικό νεύρο ή τα νευρογλοιακά κύτταρα χρησιμοποιώντας συγκεκριμένους εξαρτώμενους μεταφορείς Na^+/Cl^- . Μετά την επαναπρόσληψη των μονοαμινών στο τελικό νεύρο, ακολουθεί λήψη των μονοαμινών από τα κυστίδια ή οξειδώνονται από το ένζυμο μονοαμινοξειδάση (MAO).

Elhwuegi A S. Central monoamines and their role in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004, 28: 435–451.

3.2 Οι πρόδρομες ενώσεις για την σύνθεση των νευροδιαβιβαστών

Οι μονοαμίνες είναι νευροδιαβιβαστές οι οποίοι έχουν κάποιες κοινές ιδιότητες αλλά διαφέρουν όσον αφορά την κατανομή τους στον εγκέφαλο, τον τύπο του υποδοχέα στον οποίο δρουν και τους μηχανισμούς κατά τους οποίους ενεργούν. Συγκεκριμένα η νορεπινεφρίνη, η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη είναι γνωστές ως κατεχολαμίνες. Οι μονοαμίνες αυτές συντίθενται με τον ίδιο τρόπο από την ίδια πρόδρομη ένωση την τυροσίνη. Μια άλλη μονοαμίνη, η σεροτονίνη, γνωστή και ως 5-υδροξυτρυπταμίνη συντίθεται από την τρυπτοφάνη (Elhwuegi, 2004).

Η υπόθεση ότι οι πρόδρομες ενώσεις των νευροδιαβιβαστών μπορεί να είναι αποτελεσματικές για την καταπολέμηση της κατάθλιψης, χτίστηκε πάνω στην ιδέα ότι η κατάθλιψη είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς ποσότητας ή δραστηριότητας ενός ή πολλών νευροδιαβιβαστών. Ενώ η χορήγηση των πρόδρομων αυτών ουσιών αυξάνει την σύνθεσή τους, δεν γνωρίζουμε εάν οδηγεί στην αύξηση της απελευθέρωσής τους.

Εάν η αυξημένη απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών οδηγεί σε συνεχή διέγερση της νευροδιαβιβαστικής δραστηριότητας, εξαρτάται από δύο παράγοντες:

A) Από την διάρκεια παραμονής των νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή και όχι μόνο από την ποσότητα του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται από τον προσυναπτικό νευρώνα.

B) Σε παράγοντες που επηρεάζουν την πυροδότηση του μετασυναπτικού νευρώνα (Meyers, 2000).

3.2.1 Τρυπτοφάνη, πρόδρομη της σεροτονίνης

Η τρυπτοφάνη (Trp) είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ, το οποίο δεν μπορεί να συντεθεί από το σώμα και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνεται μέσω της διατροφής (Maher, 2000). Η τρυπτοφάνη είναι πρόδρομος του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη. Ενώ η σεροτονίνη υπάρχει σε διάφορα τρόφιμα όπως είναι το τυρί, τα φρούτα, τα λαχανικά, δεν μπορεί να διαπεράσει εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αντιθέτως η τρυπτοφάνη, μπορεί με περισσότερη ευκολία να διαπεράσει το φράγμα

αυτό και να συνθέσει την σεροτονίνη με την βοήθεια του συνενζύμου φωσφορική πυριδοξάλη (PLP), το οποίο προέρχεται από την βιταμίνη B6 (Dakshinamurti και συν., 1990).

3.2.1.1 Ο ρόλος των πρωτεϊνών

Κατά την πέψη ενός γεύματος πλούσιου σε πρωτεΐνες, αυξάνονται στο πλάσμα τα επίπεδα των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (large neutral amino acids LNAA), της βαλίνης, της λευκίνης, της ισολευκίνης, της φαινυλαλανίνης, της τρυπτοφάνης και της τυροσίνης. Τα αμινοξέα αυτά ανταγωνίζονται μεταξύ τους για την είσοδο τους στο φραγμό αίματος - εγκεφάλου. Ένα γεύμα πλούσιο σε πρωτεΐνη περιέχει περισσότερα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (branched-chain amino acids BCAA, λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη) και λιγότερη τρυπτοφάνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ροή της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο.

Σύμφωνα με έρευνα όπου έγινε σε πειραματόζωα, έπειτα από ενδοπεριτοναϊκή ένεση ινσουλίνης, παρατηρήθηκε αύξηση της τρυπτοφάνης του ορού κατά 40%-50%. Άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε πειραματόζωα, έπειτα από την χορήγηση γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες, χωρίς καθόλου πρωτεΐνη, έδειξε τα ίδια αποτελέσματα καθώς η τρυπτοφάνη και κατά συνέπεια η σεροτονίνη του εγκεφάλου αυξήθηκαν κατά πολύ. Εφόσον η κατανάλωση τροφής συνοδεύεται από την έκκριση της ινσουλίνης οι ερευνητές σκέφτηκαν ότι η κατανάλωση ενός γεύματος το οποίο θα περιέχει υδατάνθρακες και πρωτεΐνες (18%) μαζί θα αυξήσει πολύ περισσότερο την τρυπτοφάνη από ότι το γεύμα που περιείχε μόνο υδατάνθρακες λόγω της παρουσίας των αμινοξέων στο γεύμα. Όντως η τρυπτοφάνη του ορού αυξήθηκε μετά το γεύμα που περιείχε και πρωτεΐνες αλλά αυτό που παρατηρήθηκε είναι ότι η τρυπτοφάνη του εγκεφάλου δεν αυξήθηκε όπως ήταν αναμενόμενο. Αυτό έδειξε πρώτον ότι η τρυπτοφάνη του εγκεφάλου δεν αντικατοπτρίζει την τρυπτοφάνη ορού. Και δεύτερον ότι η τρυπτοφάνη, το οποίο είναι ένα μεγάλο ουδέτερο αμινοξύ, μεταφέρεται εντός του εγκεφάλου με τον ίδιο μηχανισμό που μεταφέρονται τα αρωματικά αμινοξέα (τυροσίνη και φαινυλαλανίνη), και τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη) έτσι τα αμινοξέα αυτά ανταγωνίζονται μεταξύ τους για την

είσοδο τους στο φράγμα αίματος – εγκέφαλου. Η είσοδος, λοιπόν, της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο δεν εξαρτάται μόνο από τα επίπεδά της στο ορό αλλά και από τα επίπεδα των άλλων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (Fernstrom, 1977).

3.2.1.2 Ο ρόλος των υδατανθράκων

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, έρευνες δείχνουν ότι ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της τρυπτοφάνης (Glaeser και συν., 1983; Costas και συν., 2012; Shabbir και συν., 2013). Οι υδατάνθρακες αυξάνουν την απορρόφηση της γλυκόζης περιφερικά μέσω της ινσουλίνης, η οποία ενισχύει την απορρόφηση των BCAA στους μυς με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδα τους στην κυκλοφορία και έτσι δεν ανταγωνίζονται την είσοδο της τρυπτοφάνης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Maher, 2000). Για το λόγο αυτό, πολλοί παχύσαρκοι τείνουν να καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες υδατανθράκων όπως (πίτσα, χαμπουργκέρ, πατάτες, γλυκά) γιατί έτσι νιώθουν πιο βελτιωμένη διάθεση (Wurtman and Wurtman, 1995). Συνεπώς, καταναλώνοντας τα τρόφιμα αυτά, τα οποία είναι πλούσια σε υδατάνθρακες και λιπαρά, πολλά άτομα που εκτίθενται σε στρεσογόνες καταστάσεις τείνουν να αυξάνουν το βάρος τους (Shabbir και συν., 2013).

Περίπου το 1% την τρυπτοφάνης που λαμβάνεται μέσω της τροφής μετατρέπεται σε σεροτονίνη (Russo και συν., 2003). Ενώ η δια στόματος συμπληρωματική χορήγηση τρυπτοφάνης σε ανθρώπους αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης, ειδικά όταν υπάρχει ανεπάρκεια (Eccleston και συν., 1970). Η αύξηση της τρυπτοφάνης στο εγκέφαλο μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους:

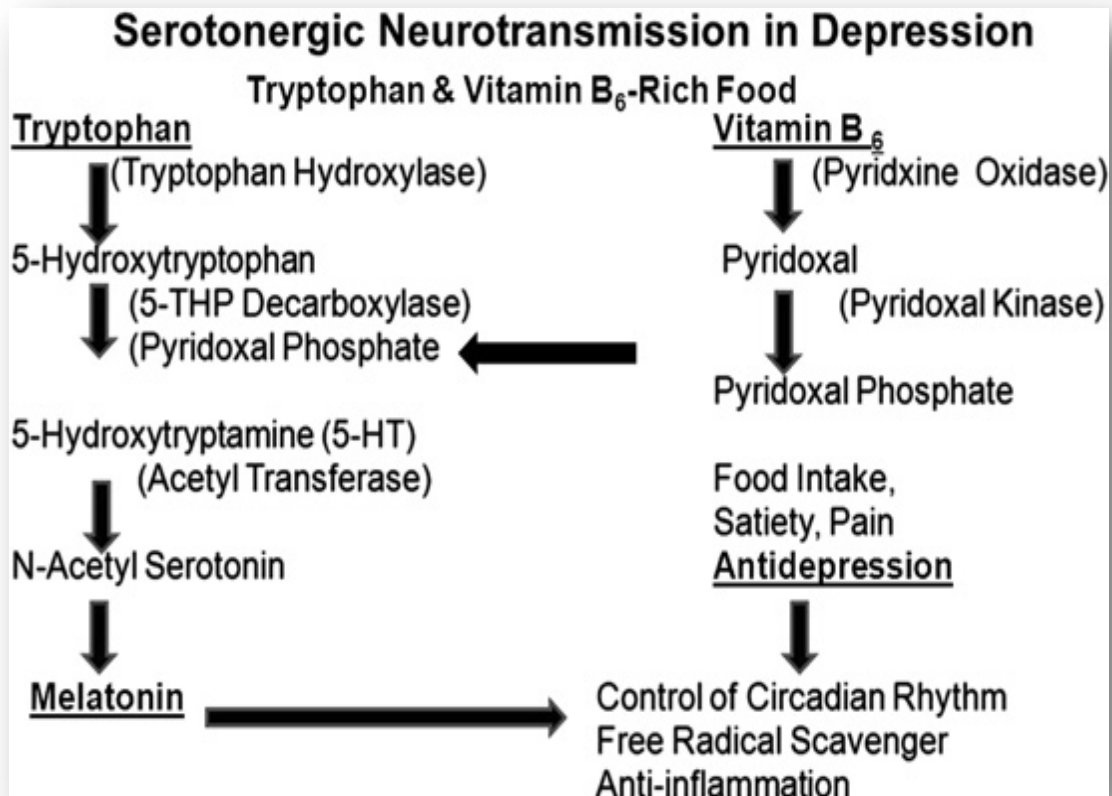
A) Χορήγηση καθαρής τρυπτοφάνης (Markus και συν., 2008)

B) Αύξηση της πρόσληψης υδατανθράκων (Fernstrom & Wurtman, 1971, 1972)

Γ) Μέσω κατανάλωσης της πρωτεΐνης α-λακταλβουμίνης η οποία είναι πλούσια σε τρυπτοφάνη (Markus και συν., 2000,2002).

3.2.1.3 Ο ρόλος της Β₆ στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών

Η βιταμίνη Β₆ γνωστή και ως πυριδοξίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Συγκεκριμένα συμμετέχει στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών, όπως είναι η σεροτονίνη, η Ν-ακετυλο σεροτονίνη (Μελατονίνη), η νορεπινεφρίνη η ντοπαμίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), η ταυρίνη όπως επίσης και τα σφιγκολιπίδια και οι πολυαμίνες (Shabbir και συν., 2013). Η φωσφορική πυριδοξάλη (PLP) είναι ο κύρια συνενζυμική μορφή της πυριδοξίνης. Η έλλειψη της πυριδοξίνης φαίνεται να προκαλεί μείωση των επιπέδων σεροτονίνης του εγκεφάλου (LEE και συν., 1987) και σύμφωνα με έρευνα η ενδοπεριτοναϊκή ένεση της φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα της τρυπτοφάνης και κατά συνέπεια και της σεροτονίνης (Bender, & Totoe, 1984).



Εικόνα 3.2.1.3. Το διάγραμμα αυτό δείχνει την σύνθεση της σεροτονίνης και της μελατονίνης από την τρυπτοφάνη και την βιταμίνη Β6. Η τρυπτοφάνη μετατρέπεται σε 5-HTP (υδροξυτρυπτοφάνη) από την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης και η 5-HTP μετατρέπεται σε 5-HT (σεροτονίνη) μέσω της αποκαρβοξυλάσης της 5-HTP υπό την παρουσία ενός συνενζύμου της φωσφορικής πυριδοξάλης (PLP), το οποίο συντίθεται από την πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6). Η πυριδοξίνη μετατρέπεται σε πυριδοξάλη από την οξειδάση της πυριδοξίνης και με τη σειρά της η πυριδοξάλη μετατρέπεται σε (PLP), από την κινάση της πυριδοξάλης. Η (PLP) είναι σημαντική για την σύνθεση και άλλων νευροδιαβιβαστών όπως είναι η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη. Η σεροτονίνη είναι πρόδρομος της μελατονίνης, η οποία συντίθεται από την ακετυλίωση της σεροτονίνης. Η μελατονίνη εμπλέκεται στην ρύθμιση του κίρκαδικού ρυθμού και χρησιμεύει ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας αναστέλλοντας την σύνθεση της c- αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein C-RP), είναι αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων (tumour necrosis factor alpha TNFα), και της ιντερλευκίνης (interleukins IL-6) στην κατάθλιψη.

Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E et al., Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochemistry International* 2013, 62: 324–329.

3.2.1.4 Πειραματικά στοιχεία

Ο Lauer και συν το 1958, ήταν ο πρώτος που παρατήρησε ότι η χορήγηση τρυπτοφάνης μπορεί να βελτιώσει την διάθεση (Lauer και συν., 1958). Πιο πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η χορήγηση τρυπτοφάνης με άλλα αντικαταθλιπτικά (δόσεις από 3,5-18 gr/ημέρα), ενισχύει την δράση των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης αλλά και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε καταθλιπτικούς ασθενείς (Gutierre & Alino, 1971). Αντιθέτως, σύμφωνα με έρευνα κατά την οποία χορηγήθηκε για 48 ημέρες τρυπτοφάνη μέσω του στόματος, με ή χωρίς την συγχορήγηση φλουοξετίνης (SSRIs) σε ενήλικα ποντίκια, τα οποία υποβλήθηκαν σε δοκιμασία αναγκαστικής κολύμβησης (FST), βρέθηκε ότι η χορήγηση της τρυπτοφάνης δεν ενισχύει την δράση της φλουοξετίνης (Hansen και συν., 2011). Έρευνες σε πειραματόζωα, έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός της τρυπτοφάνης με την φλουοξετίνη, την ζιμελιδίνη, την κλομιπραμίνη και την αμιτρυπυλίνη ενισχύει την δράση των φαρμάκων αυτών μόνο περιστασιακά (Young, 1991). Άλλη έρευνα έχει δείξει ότι η αυξημένη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο μαζί με την χορήγηση φλουοξετίνης, δεν είναι αναγκαία, λόγω της δράσης του φαρμάκου αυτού (Stone, 2000). Παλαιότερη έρευνα όπου συμμετείχαν 24 άτομα με υψηλά επίπεδα άγχους και 24 άτομα με χαμηλά επίπεδα άγχους ηλικίας 18-25 χρόνων, έδειξε ότι η λήψη γεύματος υψηλή σε υδατάνθρακες και χαμηλή σε πρωτεΐνη, αύξησε την αναλογία Trp-LNAA κατά 48%. Η αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης εμπόδισε την επιδείνωση των συμπτωμάτων άγχους (Markus και συν., 1998). Σύμφωνα με μια διπλή τυφλή δοκιμή η οποία έγινε σε γυναίκες με προεμμηνορροϊκά συμπτώματα (Premenstrual Syndrome, PMS), στις οποίες δόθηκε ένα ποτό πλούσιο σε υδατάνθρακες, παρατηρήθηκε βελτίωση στα συμπτώματα κατάθλιψης, θυμού και γενικότερη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών (Sayegh, και συν., 1995). Σύμφωνα με έρευνα του (Young και συν., 1985), κατά την τεχνική οξείας εξάντλησης της τρυπτοφάνης (ATD), παρατηρήθηκε μια αρνητική αλλαγή στην διάθεση. Το γεγονός αυτό το επιβεβαίωσαν πολλές μετέπειτα έρευνες. Συγκεκριμένα πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι τα άτομα τα οποία είναι γενετικά προδιατεθειμένα να

αναπτύξουν κατάθλιψη είναι πιο ευάλωτα να παρουσιάσουν αλλαγή στη διάθεση κατά την ATD (Klaassen και συν., 1999; Quintin και συν., 2001).

3.3 Τυροσίνη και φαινυλαλανίνη, πρόδρομες των κατεχολαμινών.

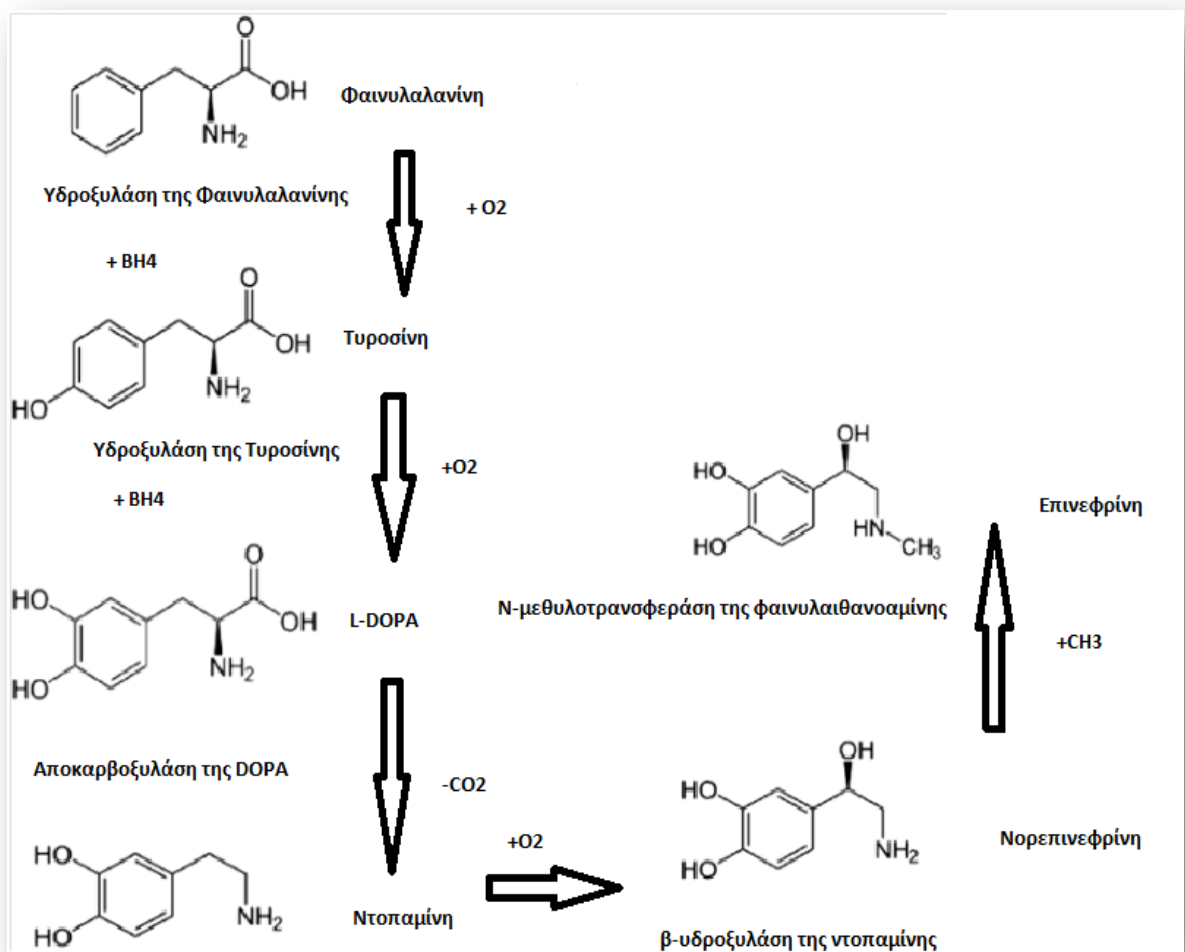
Η τυροσίνη η οποία είναι πρόδρομη ουσία των κατεχολαμινών μπορεί να ληφθεί μέσω της διατροφής αλλά και μέσω της ηπατικής υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης (Maher, 2000; Costas και συν., 2012). Συγκεκριμένα η σύνθεση αυτή περιλαμβάνει την υδροξυλίωση της διϋδροξυφαινυλαλανίνης (DOPA) μέσω του ενζύμου υδροξυλάση της τυροσίνης (TH). Η (DOPA) αποκαρβοξυλιώνεται σε ντοπαμίνη μέσω του αρωματικού L-αμινοξέος αποκαρβοξυλάση. Στους νευρώνες που χρησιμοποιούν την ντοπαμίνη ως νευροδιαβιβαστή δεν γίνεται καμία άλλη ενζυματική τροποποίηση. Οι νευρώνες που χρησιμοποιούν την νορεπινεφρίνη ως νευροδιαβιβαστή παρέχουν ένα ακόμη ένζυμο την DA- β-υδροξυλάση όπου μετατρέπει την ντοπαμίνη σε νορεπινεφρίνη. Ενώ οι νευρώνες που χρησιμοποιούν την επινεφρίνη ως νευροδιαβιβαστή έχουν ακόμη ένα ένζυμο την φαινυλαιθανολαμίνη-N-μεθυλο τρανσφεράση το οποίο είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της νορεπινεφρίνης σε επινεφρίνη (Fernstrom & Fernstrom, 2007; Maher, 2000).

Η φαινυλαλανίνη είναι η πρόδρομη ουσία της τυροσίνης. Η φαινυλαλανίνη μπορεί να υδροξυλιωθεί σε τυροσίνη στο ήπαρ. Η διαδικασία αυτή μπορεί να γίνει επίσης και στους κατεχολαμινικούς νευρώνες του εγκεφάλου.

L-Φαινυλαλανίνη: Η L-φαινυλαλανίνη έχει δοκιμαστεί ως αντικαταθλιπτικό. Σύμφωνα με μελέτη σε καταθλιπτικούς ασθενείς όπου χορηγήθηκε συνδυασμός φαρμάκων τα οποία ήταν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, φαινυλαλανίνη και δεπρενύλης. Τουλάχιστον το 80% απο τους 155 καταθλιπτικούς ασθενείς ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία. Ωστόσο, η δόση της φαινυλαλανίνης που χρησιμοποιήθηκε ήταν 250mg/ημέρα που αντιστοιχεί στο 10% της κανονικής ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης της φαινυλαλανίνης, είναι αμφίβολο εάν η θεραπεία οφειλόταν στην φαινυλαλανίνη (Young, 1996).

Ωστόσο, παρόμοια μέθοδος με την οξεία εξάντληση τρυπτοφάνης είναι η οξεία εξάντληση των πρόδρομων ουσιών των κατεχολαμινών τυροσίνη και

φαινυλαλανίνη (μέθοδος APTD, the acute phenylalanine/tyrosine depletion). Σύμφωνα με έρευνα η οποία έγινε σε υγιείς γυναίκες 19-39 ετών, βρέθηκε ότι η οξεία μείωση τους (λήψη μίξης απο απαραίτητα ΑΑ αμινοξέα το οποίο δεν περιέχει τις πρόδρομες ουσίες τυροσίνη και φαινυλαλανίνη), μείωσε την διάθεση των γυναικών μετά από ένα στρεσογόνο ερέθισμα (Leyton, και συν., 2000).



Εικόνα 3.3. Στο σχήμα φαίνεται η βιοχημική μετατροπή της φαινυλαλανίνης για το σχηματισμό της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της επινεφρίνης (αδρεναλίνης). Η φαινυλαλανίνη μετατρέπεται σε τυροσίνη με τη βοήθεια του ενζύμου υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης και του συμπαραγόνα 5,6,7,8-

τετραβιοπερίνη (BH4). Η τυροσίνη μετατρέπεται σε DOPA με τη βοήθεια του ενζύμου υδροξυλάση της τυροσίνης και του ίδιου συμπαραγόντα. Η DOPA μετατρέπεται περαιτέρω σε ντοπαμίνη με τη βοήθεια της αποκαρβοξυλάσης της DOPA.

Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: Possible interactions in depression? Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2014, (48): 268–276.

3.3.1 Πειραματικά Στοιχεία

Παλαιότερα η συμπληρωματική χορήγηση τυροσίνης θεωρούνταν λιγότερο σκόπιμη καθώς το ένζυμο υδροξυλάση της τυροσίνης είναι υπό φυσιολογικές συνθήκες κορεσμένο. Η υδροξυλάση της τυροσίνης είναι 75% κορεσμένη (in vivo) με τυροσίνη σύμφωνα με τον Carlsson και Lindqvist το 1978. Αυξάνοντας τα επίπεδα του εγκεφάλου με χορήγηση τυροσίνης, αυξάνεται η απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης. Σε βασικό στάδιο, οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες εξαρτώνται λιγότερο από τα επίπεδα τυροσίνης, σε αντίθεση με τους νορεπινεφρινικούς νευρώνες. Η ικανότητα της τυροσίνης να επιταχύνει την σύνθεση των κατεχολαμινών, εξαρτάται από την συχνότητα πυροδότησης των κατεχολαμινικών νευρώνων. Έτσι, καταστάσεις όπου υπάρχει ανεπάρκεια στους νευροδιαβιβαστές NE και DA, στους νευρώνες των οποίων μπορεί να υπάρχει ταχεία πυροδότηση (με σκοπό να αντισταθμιστεί η ανεπάρκεια των νευροδιαβιβαστών αυτών), μπορεί να υπάρχει μεγαλύτερη ανταπόκριση των κατεχολαμινικών νευρώνων από την χορήγηση της τυροσίνης (Gelenber και συν., 1982).

Σύμφωνα με παλαιότερη έρευνα η χορήγηση τυροσίνης σε καταθλιπτικούς δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα, δεν υπάρχουν όμως καθόλου ενδείξεις για την δόση τυροσίνης αλλά και την διάρκεια της θεραπείας (Carroll, 1972). Από την άλλη, μια διπλά τυφλή διασταυρούμενη μελέτη μονής περίπτωσης με εικονικό φάρμακο, κατά την οποία μια 30χρονη γυναίκα με μονοπολική διαταραχή έπρεπε να διακόψει την φαρμακευτική αγωγή με αντικαταθλιπτικό λόγω των παρενεργειών, της χορηγήθηκε 100 mg/kg/ ημέρα τυροσίνης από το στόμα σε τρεις ξεχωριστές δόσεις. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας, ενώ μέσα στην εβδομάδα όπου της δόθηκε το εικονικό φάρμακο, τα καταθλιπτικά συμπτώματα επανήλθαν (Gelenberg και συν., 1980). Σύμφωνα με τις έρευνες αυτές η

μόνη παρενέργεια από την χορήγηση τυροσίνης είναι ο ήπιος επιγαστρικός πόνος κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου, πράγμα το οποίο βελτιώνεται όταν η λήψη του φαρμάκου γίνεται μαζί με την λήψη γεύματος (Gelenber και συν., 1982).

Σύμφωνα με άλλη έρευνα, βρέθηκε ότι η χορήγηση της υδροξυλάσης της τυροσίνης (TH) του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την βιοσύνθεση των κατεχολαμινών, μαζί με την (PTD) είχε αντικαταθλιπτική δράση κατά τη διάρκεια δοκιμής καταναγκαστικής κολύμβησης σε αρουραίους. Η PTD είναι τεχνική μεταγωγής της πρωτεΐνης, για την εισαγωγή των πρωτεϊνών στον εγκέφαλο συνδεδεμένες με την TH, καθώς οι πρωτεΐνες ανάλογα με το μέγεθος τους και τις βιοχημικές τους ιδιότητες δεν μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η χορήγηση της TH χωρίς την PTD, δεν είχε καμία επίδραση (Fu και συν., 2006).

4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Διατροφή και Κατάθλιψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και διατροφής είναι αμφίδρομη. Οι διατροφικές συνήθειες μπορεί να αλλάξουν κατά την βίωση αρνητικών συναισθημάτων και αντίστροφα ή ήδη υπάρχουσες διατροφικές συνήθειες μπορεί να οδηγήσουν ανάλογα είτε στην εμφάνιση αυτών είτε στην πρόληψή τους. Συγκεκριμένα πολλές είναι οι έρευνες που δείχνουν την επίδραση της διατροφής στην πρόληψη και καταπολέμηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Kuczmarski και συν., 2010; Le Port και συν., 2012; Jacka και συν., 2010; Sánchez-Villegas και συν., 2013; Luciano και συν., 2012; Dīpnall και συν., 2015; Ekmekcioglu C, 2012).

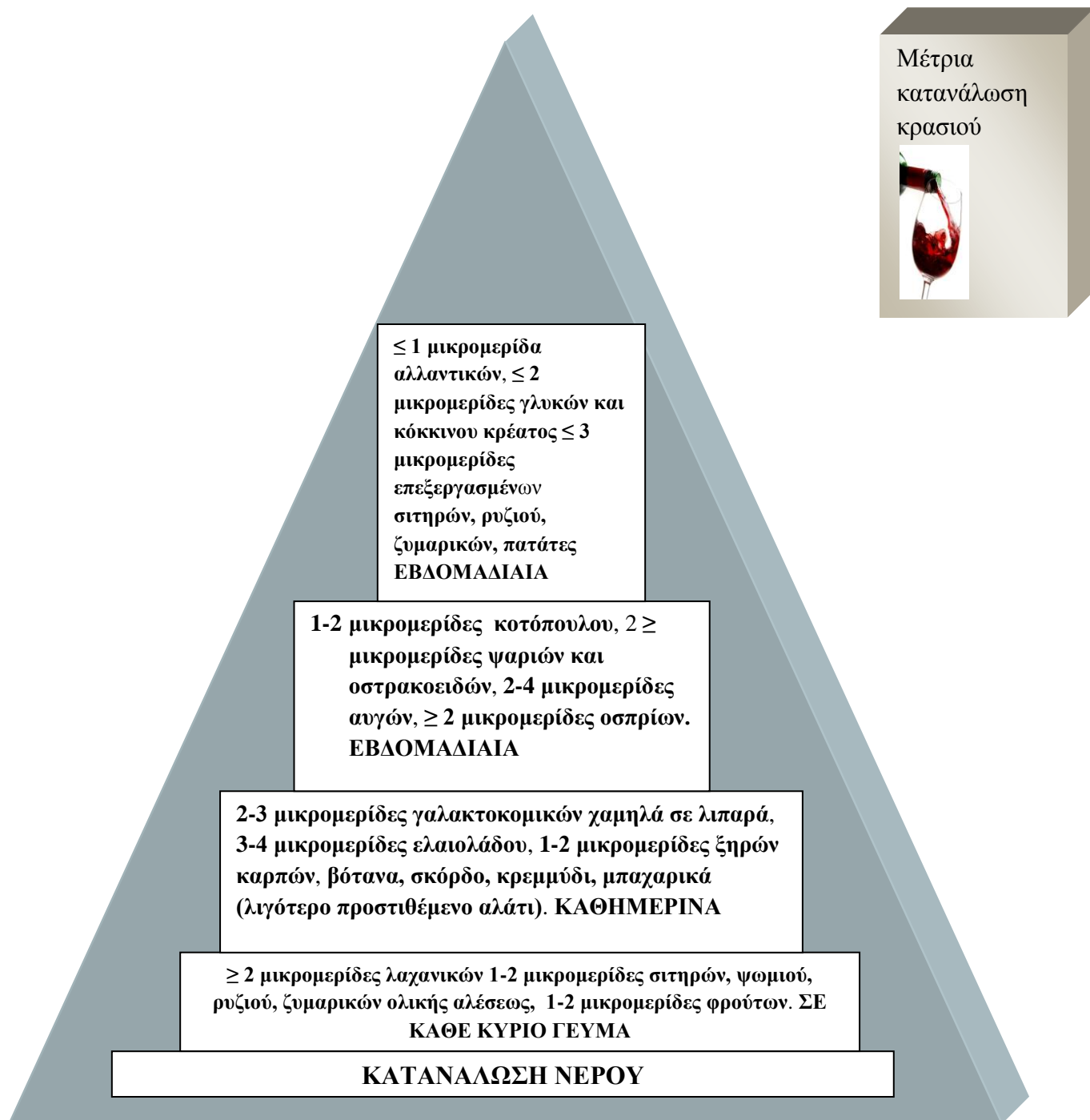
Υπάρχουν τρεις μηχανισμοί κατά τους οποίους η διατροφή μπορεί να βελτιώσει τη νοητική υγεία:

Πρώτον, η ενίσχυση της διατροφικής πρόσληψης μέσω της διατροφής αλλά και μέσω συμπληρωμάτων διατροφής βοηθά στην πρόληψη και θεραπεία των διατροφικών ελλείψεων. Δεύτερον, η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να βοηθήσει καταστάσεις όπως μεταβολικά προβλήματα στα οποία παρατηρούνται αλλαγές στην μεταφορά, απορρόφηση και αποθήκευση της τροφής. Τρίτον η ενίσχυση της διατροφικής πρόσληψης μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της δράσης της φαρμακευτικής αγωγής (Bodnar & Wisner, 2005).

4.1 Μεσογειακή Διατροφή

Στις μέρες μας όταν μιλάμε για μεσογειακή διατροφή αναφερόμαστε κυρίως στις διατροφικές συνήθειες των κατοίκων της Κρήτης, της βόριας Ιταλίας αλλά και άλλων χωρών. Το διατροφικό αυτό πλάνο χαρακτηρίζεται από άφθονες ποσότητες λαχανικών, φρούτων, δημητριακών, οσπρίων, ξηρών καρπών και ελαιολάδου ως τη κύρια πηγή λιπαρών. Περιέχει επίσης μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων,

χαμηλές έως μέτριες ποσότητες ψαριών, πουλερικών, κόκκινου κρέατος και κρασιού (Kafatos και συν., 2000).



Εικόνα 4.1: Προτεινόμενη μεσογειακή πυραμίδα σύμφωνα με τον ιταλικό πληθυσμό. *D'Alessandro A , De Pergola G Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. Nutrients, 2014, 6, 4302-4316.*

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με την μείωση των καρδιαγγειακών προβλημάτων, τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικού συνδρόμου (Lopez-Garcia και συν., 2014; Couto και συν., 2011; Abiemo και συν., 2013; Kastorini et al., 2011). Ο λόγος για τον οποίον επιδρά θετικά η μεσογειακή διατροφή στις παραπάνω ασθένειες φαίνεται να είναι οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες που έχει. Τα θρεπτικά συστατικά που περιέχει όπως τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, οι αυξημένες ποσότητες φυτικών ινών, οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες όπως η Ε και η C, η ρεσβερατρόλη, οι πολυφαινόλες, το σελήνιο και η γλουταθειόνη φαίνεται να επιδρούν θετικά (Simopoulos, 2001). Ωστόσο οι ευεργετικές ιδιότητες της μεσογειακής διατροφής οφείλονται στην ολική ακολουθία της και όχι τόσο στα θρεπτικά συστατικά μεμονωμένα καθώς μαζί έχουν συνεργιστικά οφέλη.

Πολλές είναι οι έρευνες που δείχνουν ότι η Μεσογειακή διατροφή έχει επίδραση στους φλεγμονώδεις βιοδείκτες όπως οι TNFα υποδοχείς. Ένα διατροφικό πλάνο που περιέχει όσπρια, δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο και κρασί μπορεί να προσφέρει προστατευτικές ιδιότητες. Φαίνεται πως οι πολυφαινόλες αλλά και τα λιπαρά οξέα κάποιων τροφίμων ευθύνονται για την προστασία αυτή. Συγκεκριμένα για το ελαιόλαδο φαίνεται πως για τις ευεργετικές του ιδιότητες ευθύνονται οι πολυφαινόλες που περιέχει όπως είναι η τυροσόλη, υδροξυτυροσόλη, η ελευρωπαΐνη αλλά και η ολεοκανθάλη (Utrí-Sard και συν., 2012).

4.2 Μεσογειακή Διατροφή, Φλεγμονή και Κατάθλιψη

Φαίνεται πως η φλεγμονή ευθύνεται για την εμφάνιση πολλών ασθενειών όπως τα καρδιαγγειακά προβλήματα, το μεταβολικό σύνδρομο αλλά και τη κατάθλιψη (Utrí-Sard και συν., 2012). Σύμφωνα με έρευνες τα διατροφικά πλάνα που συσχετίζονται με την κατάθλιψη είναι ίδια με αυτά που αφορούν το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά προβλήματα. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει τις ευεργετικές ιδιότητες των λιπιδίων της μεσογειακής διατροφής που έχουν αντιφλεγμονώδη ιδιότητες όπως είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα και τα μονοακόρεστα που περιέχονται στο ελαιόλαδο (Sánchez-Villegas και συν., 2011).

Όσον αφορά τα καρδιαγγειακά προβλήματα γνωρίζουμε πως στα αρχικά στάδια της στεφανιαίας νόσου ενεργοποιούνται προφλεγμονώδεις διεγέρτες όπως είναι η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών, η υπερχοληστερολαιμία, η παχυσαρκία, η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση και το κάπνισμα τα οποία προκαλούν την έκκριση των φλεγμονοδών κυτοκινών τα οποία προωθούν την παραγωγή ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης και άλλων χημειοελκυστικών μορίων. Οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες όπως είναι IL-6, IL-1β, και TNFα έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου (Utri-Sard και συν., 2012). Επειδή η κατάθλιψη έχει επίσης συσχετιστεί με τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και με αρνητικές βιολογικές τροποποιήσεις ως αποτέλεσμα του κακού λιπιδαιμικού προφίλ, μπορεί επίσης να ευθύνονται για την ανάπτυξη της. Έτσι είναι λογικό τα διατροφικά πλάνα που βοηθούν και έχουν καρδιαπροστατευτική δράση να είναι εξίσου ευεργετικά και σε περιπτώσεις κατάθλιψης (Sanchez-Villegas & Martínez-González, 2013).

4.2.1 Πειραματικά Στοιχεία

Μελέτες έχουν γίνει κυρίως για να ερευνηθεί ο ρόλος που έχει η μεσογειακή διατροφή στην πρόληψη της κατάθλιψης, δεν έχουν γίνει πολλές κλινικές δοκιμές που να δείχνουν την επίδραση της μεσογειακής διατροφής, δηλαδή ενός ολοκληρωμένου διατροφικού πλάνου, στην θεραπεία της κατάθλιψης (Bloch & Hannestad J, 2012; Taylor και συν, 2004). Κλινικές δοκιμές έχουν γίνει κυρίως σε απομονωμένα διατροφικά στοιχεία όπως είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα, οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β κα. τα οποία θα δούμε στα παρακάτω κεφάλαια.

Σύμφωνα με μια μελέτη παρακολούθησης κοορτής, ήθελαν να ερευνήσουν την σχέση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και του κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης. Στη μελέτη συμμετείχαν 10.094 άτομα. Η διατροφική αξιολόγηση με σκοπό το καθορισμό κατανάλωσης του μεσογειακού προτύπου διατροφής έγινε μέσω ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η κατανάλωση ενός τέτοιου διατροφικού προτύπου έχει προστατευτικές ιδιότητες ενάντια στη κατάθλιψη κυρίως μέσω της μείωσης της παραγωγής των προφλεγμονοδών κυτοκινών και της βελτίωσης της λειτουργίας του

ενδοθηλίου. Συγκεκριμένα αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν και συνθέτουν το νευροτροφικό παράγοντα BDNF, ένα πολύ σημαντικό πεπτίδιο για τη νευρωνική ανάπτυξη. Το γεγονός ότι διάφορες μελέτες έχουν βρεί μειωμένα επίπεδα του BDNF σε άτομα με κατάθλιψη και ότι τα αντικαταθλιπτικά βελτιώνουν τα επίπεδα του δείχνει ότι σχετίζονται μεταξύ τους. Για το λόγο αυτό φαίνεται πως η μεσογειακή διατροφή βελτιώνει την παραγωγή BDNF, λόγω των ευνοϊκών επιδράσεων της στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Τα κυριότερα θρεπτικά στοιχεία που αποτελούν την μεσογειακή διατροφή είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα από τα ψάρια, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα από το ελαιόλαδο, το φολλικό οξύ αλλά και άλλες βιταμίνες του συμπλέγματος Β στα όσπρια, λαχανικά, φρούτα και στους ξηρούς καρπούς. Φαίνεται πως τα θρεπτικά στοιχεία της μεσογειακής διατροφής έχουν συνεργιστική δράση γι' αυτό και η υιοθέτηση ενός τέτοιου προτύπου διατροφής είναι εξαιρετικής σημασίας για την πρόληψη της κατάθλιψης (Sánchez-Villegas και συν., 2009).

Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στο πεδίο των καρδιαγγειακών παθήσεων ήθελε να μελετήσει την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά προβλήματα και στον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης. Η μελέτη έγινε σε 3.923 άτομα, άνδρες ηλικίας 55-80 ετών και γυναίκες ηλικίας 60-80 ετών χωρίς καρδιαγγειακά προβλήματα αλλά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτών. Ωστόσο 51% από αυτούς είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι εξεταζόμενοι υποβλήθηκαν σε 3 διαφορετικές διατροφικές παρεμβάσεις. Στην 1^η ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε διατροφή χαμηλών λιπαρών, στην 2^η ομάδα χορηγήθηκε μεσογειακό πλάνο διατροφής εμπλουτισμένο με έχτρα παρθένο ελαιόλαδο και στην 3^η ομάδα χορηγήθηκε επίσης μεσογειακή διατροφή εμπλουτισμένη με ξηρούς καρπούς. Στις ομάδες που ακολουθούσαν την μεσογειακή διατροφή δόθηκαν διατροφικές συστάσεις όπως χρήση του ελαιολάδου στο μαγείρεμα και στις σαλάτες, αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και ψαριών, μείωση της κατανάλωσης κρέατος κυρίως κόκκινου και αλλαντικών και μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού καθώς επίσης και αποφυγή βουτύρου, γλυκών, αναψυκτικών, τροφίμων από ταχυφαγεία. Δεν δόθηκε καμία οδηγία για μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια μικρή συσχέτιση μεταξύ της ομάδας που κατανάλωναν μεσογειακή διατροφή εμπλουτισμένη με ξηρούς καρπούς και του κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης. Όταν συγχωνεύτηκαν οι δύο ομάδες που

ακολουθούσαν την μεσογειακή διατροφή δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης. Ωστόσο όταν η ανάλυση περιορίστηκε στα άτομα με ΣΔ2 τότε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση (40% μείωση του κινδύνου) μεταξύ της μεσογειακής διατροφής εμπλουτισμένης με ξηρούς καρπούς και του κινδύνου ανάπτυξης κατάθλιψης. Που οφείλεται όμως το αποτέλεσμα αυτό; Βρέθηκε ότι μετά από 3 μήνες παρακολούθησης τα άτομα αυτά παρουσίασαν σημαντική μείωση στη γλυκόζη νηστείας (Sánchez-Villegaz και συν., 2013). Οι μεταβολικές διαταραχές των δεικτών όπως είναι η ινσουλίνη, η λεπτίνη, η γλυκόζη, η τρυπτοφάνη/σεροτονίνη εξηγούν τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας, ΣΔ2 και κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, φαίνεται πως η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια η αυξημένη γλυκόζη αίματος σχετίζονται με την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη σε γυναίκες, χωρίς να έχει βρεθεί ακόμα η ακριβής αιτία που ευθύνεται γι' αυτό (Akbaraly και συν., 2013). Από την άλλη η σχέση μεταξύ λεπτίνης και κατάθλιψης εξηγείται λόγω της νευροβιολογικής της δραστηριότητας καθώς η λεπτίνη επιδρά στη νευροπροστασία, στη γνωστική ικανότητα και στη διάθεση, στον ιππόκαμπο και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (Morrison, 2009).

4.3 Διατροφικά πρότυπα, Φλεγμονή και Κατάθλιψη

Μια διατροφή δυτικού τύπου η οποία περιλαμβάνει συνήθως υψηλές ποσότητες επεξεργασμένων σιτηρών, αναψυκτικών, κόκκινου επεξεργασμένου κρέατος όπως είναι τα λουκάνικα και γενικότερα τα αλλαντικά, γαλακτοκομικά υψηλά σε λιπαρά όπως το βούτυρο, τηγανιτά φαγητά όπως πατάτες, αυγά αλλά και τρόφιμα από ταχυφαγεία όπως χάμπουργκερ, πίτσα κ.α. φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Το πρότυπο αυτό διατροφής μας παρέχει τρόφιμα πολύ υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, πολλά κορεσμένα λιπαρά και ταυτόχρονα μειωμένες ποσότητες πολλών θρεπτικών συστατικών όπως τα ω-3 λιπαρά οξέα, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και πολυφαινόλες. Ένα διατροφικό πλάνο σαν αυτό έχει συσχετιστεί με φλεγμονώδεις διεργασίες και οξειδωτικό στρες. Μελετώντας τις διατροφικές συνήθειες πολλών ατόμων έχει βρεθεί πως τα άτομα που καταναλώνουν υγιεινή διατροφή για παράδειγμα κατανάλωση ψαριών, φρούτων, λαχανικών έχουν μειωμένη πιθανότητα να αναπτύξουν καταθλιπτικά συμπτώματα ενώ αντίθετα η

κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης (Akbaraly και συν., 2009; Nanri και συν., 2010).

4.3.1 Πειραματικά Στοιχεία

Σύμφωνα με μια επιδημιολογική μελέτη (GAZEL) η οποία έγινε στη Γαλλία μεταξύ του 1998-2008, όπου συμμετείχαν 15,0011 άνδρες και 5,614 γυναίκες ηλικίας 35-50 ετών θέλησαν να συσχετίσουν την επίδραση διαφόρων διατροφικών προτύπων στην κατάθλιψη. Η διατροφική αξιολόγηση έγινε το 1998 μέσω ενός ερωτηματολογίου 35 θεμάτων συχνότητας και ποιότητας τροφίμων το οποίο περιλάμβανε 20 ομάδες τροφίμων, 8 θέματα για την κατανάλωση τροφίμων χαμηλά σε λιπαρά, κατανάλωση καφέ και 6 θέματα σχετικά με την διατροφική συμπεριφορά όπως η τακτική κατανάλωση 5 γευμάτων μέσα στην ημέρα. Η αξιολόγηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων έγινε ανά φάσεις το 1996, το 1999, το 2002, το 2005 και το 2008 χρησιμοποιώντας τη κλίμακα CES-D. Συνολικά η επιλογή των συμμετοχόντων είναι η παρακάτω: Τα αρχικά άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη κορτής ήταν 20,265. Απο αυτά τα 14,641 συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο το 1998 απο τους οποίους τα 11,765 συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο τροφίμων το 1998 και τα 13,748 άτομα είχαν κατάθλιψη σύμφωνα με τη κλίμακα CES-D το 1999. Τα 14,055 άτομα συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο των 35 θεμάτων. Τα 12,404 άτομα στην αρχή της έρευνας είχαν συμπληρώσει τα ερωτηματολόγια FFQ (1998) και 1999 CES-D. Απο αυτά τα 11,054 άτομα είχαν σκόρ στη κλίμακα κατάθλιψης το 2002, τα 11,042 το 2005 και τα 10,786 άτομα το 2008. Συνολικά τα 12,404 άτομα είχαν συμπληρώσει το FFQ το 1998 και το CES-D το 1999, 2002, 2005, 2008 (9,272 άνδρες και 3,132 γυναίκες). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν οτι διάφορα διατροφικά πλάνα σχετίζονται με εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα βρέθηκε οτι στους άνδρες η δυτικού τύπου διατροφή συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης. Παρόμοιο αποτέλεσμα είχαν και άλλα τρία διατροφικά πρότυπα, το αυξημένο τσιμπολόγημα, η αυξημένη κατανάλωση τροφίμων χαμηλών σε λιπαρά (συνήθως παχύσαρκα άτομα) και γλυκών υψηλών σε λιπαρά. Αντίθετα ενα παραδοσιακό πρότυπο διατροφής που περιλάμβανε τρόφιμα όπως ψάρια, φρούτα και λαχανικά αλλά και τακτικότητα στη λήψη των γευμάτων συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Le Port και συν., 2012). Το γεγονός οτι η δυτικού τύπου διατροφή μπορεί να επιδρά στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να οφείλεται

στην εμφάνιση φλεγμονής και καρδιαγγειακών προβλημάτων τα οποία σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης (Akbaraly και συν., 2009).

Σύμφωνα με μια ελεγχόμενη διαμήκη μελέτη περιπτώσεων που διήρκησε απο το 1999 εως το 2007 θέλησαν να συσχετίσουν την πρόσληψη αντιοξειδωτικών με την κατάθλιψη. Η μελέτη περιείχε 2 ομάδες ατόμων, 144 άτομα με κατάθλιψη ενώ η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν απο 134 άτομα χωρίς κατάθλιψη. Οι συμμετέχοντες οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 60 ετών συμπλήρωσαν ενα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ) και ήταν διαγνωσμένοι με κατάθλιψη. Ωστόσο όσοι διαγνώστηκαν με σοβαρή κατάθλιψη αποκλείστηκαν απο τη μελέτη λόγω της δυσκολίας συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων. Οι περισσότεροι ασθενείς με κατάθλιψη ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή. Το ερωτηματολόγιο τροφίμων αξιολογούσε την ολική ενεργειακή πρόσληψη, τις μερίδες φρούτων, λαχανικών και αντιοξειδωτικών. Τα αντιοξειδωτικά που αξιολογήθηκαν ήταν η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το σελήνιο, τα καροτονοειδή (το αλφα και βήτα καροτένιο, η κρυπτοξανθίνη, η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη και το λυκοπένιο). Η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και το βήτα καροτένιο αξιολογήθηκαν μέσω της διατροφικής πρόσληψης αλλά και μέσω συμπληρωμάτων διατροφής ενώ τα άλλα αντιοξειδωτικά αξιολογήθηκαν μόνο με βάση τη διατροφική τους πρόσληψη. Το σελήνιο αξιολογήθηκε μόνο με βάση τη πρόσληψη συμπληρωμάτων λόγω ανακρίβειας των αποτελεσμάτων καθώς υπάρχει υψηλή μεταβλητότητα του σεληνίου στο έδαφος. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν χαμηλότερη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης C απο τις τροφές και βήτας κρυπτοξανθίνης στα άτομα με κατάθλιψη σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο μόνο οι διατροφικές πηγές των αντιοξειδοτικών συσχετίστηκαν με την κατάθλιψη δείχνοντας έτσι πως έχει σημασία η πηγή των αντιοξειδωτικών καθώς μπορεί περαιτέρω στοιχεία που περιέχονται στα φρούτα και στα λαχανικά να είναι ευεργετικά. Η μελέτη αυτή δείχνει οτι τα άτομα με κατάθλιψη έχουν την τάση να ακολουθούν ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής σε αντίθεση με τα υγιή άτομα (Payne και συν., 2012).

Σύμφωνα με μια διατμηματική μελέτη παρατήρησης όπου συμμετείχαν 521 άτομα απο την Ιαπωνία (309 άνδρες και 212 γυναίκες ηλικίας 21-67 ετών), θέλησαν

να μελετήσουν την σχέση τριών διατροφικών προτύπων με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Μελετήθηκαν 3 διαφορετικά διατροφικά πρότυπα: το 1^ο ονομάστηκε ιαπωνέζικο διατροφικό πρότυπο καθώς περιείχε φρούτα, λαχανικά, προϊόντα σόγιας, μανιτάρια και πράσινο τσάι. Το 2^ο ονομάστηκε ζωϊκό πρότυπο διατροφής καθώς περιείχε ψάρια, οστρακοειδή, κρέας, αλλαντικά, μαγιονέζα και αυγά. Το 3^ο διατροφικό πρότυπο ονομάστηκε δυτικό πρότυπο διατροφής καθώς περιείχε υψηλές ποσότητες ψωμιού, γλυκών, γάλακτος, γιαουρτιού, μαγιονέζας, αυγών και χαμηλές ποσότητες ρυζιού, αλκοόλ και ψαριών. Απο τα 521 άτομα τα 186 άτομα είχαν κατάθλιψη σύμφωνα με τη κλίμακα CES-D. Το 1^ο διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με μειωμένη επικράτηση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Φαίνεται πως το πρότυπο αυτό διατροφής περιείχε αντιοξειδωτικές βιταμίνες όπως η βιταμίνη C και E οι οποίες παίζουν ρόλο στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης (Nanri και συν., 2010).

5^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Λιπαρά οξέα και Κατάθλιψη

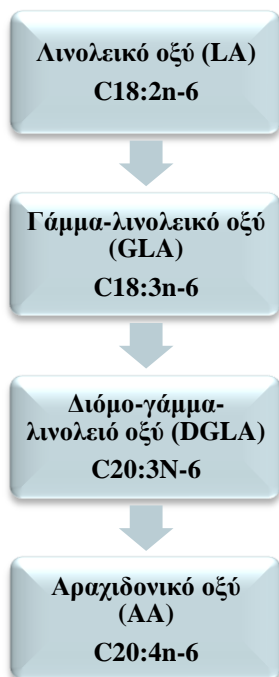
5.1 Πολυακόρεστα Λιπαρά οξέα (PUFAs)

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) είναι διαιτητικά λιπίδια που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες, αλλά σε μεγαλύτερη ποσότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα PUFAs περιέχουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς, ή άτομα άνθρακα που είναι ικανά να συνδεθούν σε δύο ή περισσότερα άτομα υδρογόνου. Ο αριθμός ατόμων άνθρακα καθορίζει το μήκος της αλυσίδας του λιπαρού οξέος. Τα μικρής αλυσού απαραίτητα λιπαρά οξέα, που περιέχουν 18 ή λιγότερα άτομα άνθρακα, χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για την πιο βιολογικώς δραστική αλυσίδα λιπαρών οξέων, η οποία περιέχει 20 ή περισσότερα άτομα άνθρακα. Οι πιο μελετημένοι τύποι λιπαρών οξέων είναι τα ωμέγα-3 (n-3) και τα ωμέγα-6 (n-6) λιπαρά οξέα. Η ορολογία ωμέγα-3 ή ωμέγα-6 αναφέρεται στη θέση κατά μήκος της αλυσίδας κατά την οποία ο πρώτος διπλός δεσμός λαμβάνει χώρα από το τερματικό άκρο μεθυλίου CH₃ και το (n), όντας είτε ο τρίτος είτε ο έκτος διπλός δεσμός άνθρακα, αντιστοίχως. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι μια οικογένεια ακόρεστων λιπαρών οξέων που περιέχουν έναν τελικό διπλό δεσμό άνθρακα στο τρίτο δεσμό από το άκρο του μεθυλίου του λιπαρού οξέος. Στα ωμέγα-3 απαραίτητα λιπαρά οξέα περιλαμβάνονται το α-λινολενικό οξύ (ALA), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA), τα οποία είναι όλα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να συνθέσει τα ω-3 λιπαρά οξέα από την αρχή, αλλά μπορεί να σχηματίσει μεγάλες αλυσίδες 20 ανθράκων ακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων και 22 ανθράκων ακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων από την μικρή αλυσού ανθράκων ω-3 λιπαρών οξέων το α-λινολενικό οξύ. Ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις με τα ω-3 λιπαρά οξέα επιδρούν στην σχετική αποθήκευση, τη κινητοποίηση, τη μετατροπή και τη δράση των πρόδρομων ω-3 και ω-6 εικοσανοειδών. Λειτουργικά, τα ω-3 και τα ω-6 λιπαρά οξέα ενσωματώνονται στις κυτταρικές μεμβράνες για να σχηματίσουν τα δομικά συστατικά της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, όπου εξυπηρετούν ως υποστρώματα για τους μεσολαβητές του λιπιδίου (Pascoe και συν., 2011; Grosso και συν., 2014).

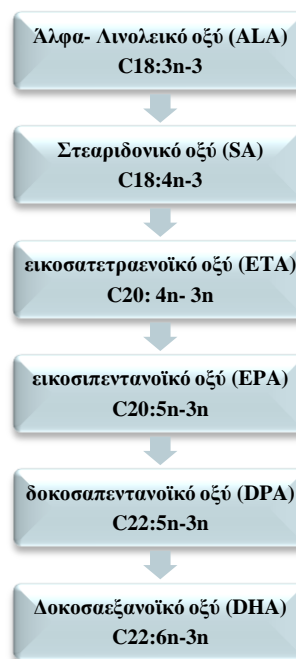
Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σηματοδοτεί μηνύματα που προέρχονται από απαραίτητα λιπαρά οξέα 20 ατόμων άνθρακα (είτε ω-3 ή ω-6) ονομάζονται εικοσανοειδή και είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές σημαντικές βιοχημικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης που συνδέεται με φλεγμονώδεις διεργασίες. Τα δίκτυα που εξαρτώνται από τα εικοσανοειδή είναι από τα πιο πολύπλοκα στο ανθρώπινο σώμα. Υπάρχουν τέσσερις οικογένειες εικοσανοειδών. Αυτές είναι οι προσταγλανδίνες, τα λευκοτριένια, οι προστακυκλίνες και οι θρομβοξάνες, κάθε μια από τις οποίες αντιπροσωπεύεται από δύο ή τρεις χωριστές σειρές. Φαίνεται πως τα ω-6 λιπαρά οξέα αποτελούν υπόστρωμα για την σύνθεση των εικοσανοειδών αυτών τα οποία με τη σειρά τους είναι υπεύθυνα για την σύνθεση των φλεγμονοδών κυτοκινών. Τα PUFAs δεν μπορούν να συντεθούν από το ανθρώπινο σώμα και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνονται μέσω της διατροφής. Έτσι, οι κυτταρικές συγκεντρώσεις των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων, και τα προερχόμενα από αυτά εικοσανοειδή καθορίζονται από την διατροφική τους πρόσληψη (Pascoe και συν., 2011; Grosso και συν., 2014).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ΩΜΕΓΑ-6 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ



ΩΜΕΓΑ-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ



Εικόνα 5.1. Μεταβολικό μονοπάτι των απαραίτητων λιπαρών οξέων.

Pascoe M C, Crewther S G, Carey L M, Crewther D P. What you eat is what you are e A role for polyunsaturated fatty acids in neuroinflammation induced depression? Clinical Nutrition 2011, 30: 407- 415.

Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F. Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2014, 16 pages.

5.2 Η σχέση ω-3 λιπαρών οξέων και κατάθλιψης

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που βρίσκονται στα ψάρια, εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και δοσοκοεξανοϊκό οξύ (DHA) είναι σημαντικά για την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Ο ιστός του εγκεφάλου έχει φυσιολογικά υψηλή περιεκτικότητα από λιπαρά οξέα, και θεωρείται ότι η ανεπάρκεια τους μπορεί να επιταχύνει μέχρι και τη γήρανσή του. (Yen, 2005). Τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση κατάθλιψης μέσω της επίδρασής τους στην ρευστότητα της μεμβράνης. Η ανεπάρκεια των ω-3 λιπαρών οξέων μεταβάλλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων των μεμβρανών των οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, πράγμα που οδηγεί σε μια αλλαγή στο ιξώδες της μεμβράνης. Αλλαγές στο ιξώδες της μεμβράνης επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης 5-υδροξυτρυπταμίνης, του νευροδιαβιβαστή που συνδέεται με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις ω-3 λιπαρών οξέων, ιδίως DHA, στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων και αυξημένη AA: EPA αναλογία. Αυτή η μεταβολή αποδίδεται γενικά στην χαμηλή διαιτητική πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων (Rechenberg & Humphries, 2013).

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 5.1, το EPA και DHA είναι τα κύρια μακράς αλυσού ω-3 λιπαρά οξέα. Τα ω-3 λιπαρά οξέα συσσωρεύονται στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης των νευρικών ιστών κυρίως ως DHA, το οποίο απαιτείται για τη λειτουργία του εγκεφάλου. Το EPA και το DHA ελέγχουν την ρευστότητα της μεμβράνης, τις ενζυματικές δραστηριότητες, τη σύνδεση μεταξύ μορίων και υποδοχέων, τις βιοχημικές αλληλεπιδράσεις, και τη κίνηση των θρεπτικών συστατικών (Rechenberg & Humphries, 2013).

Το AA είναι ένα ω-6 λιπαρό οξύ που προέρχεται από το LA. Το AA ανταγωνίζεται με το EPA και το DHA για το χώρο της μεμβράνης και τη μετατροπή τους σε βιολογικά ισχυρά εικοσανοειδή. Όταν υπάρχει αφθονία του AA, παράγεται υπερβολική ποσότητα εικοσανοειδών. Η υπερπαραγωγή εικοσανοειδών επηρεάζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, του καρδιαγγειακού, του νεφρικού, των οστών, και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το AA έχει προφλεγμονώδεις επιδράσεις, ενώ το EPA έχει αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. Όταν υπάρχει ίση κατανομή των ω-6 και των ω-3 λιπαρών οξέων, το EPA είναι σε θέση να μετριάσει τις φλεγμονώδεις επιδράσεις του AA. Είναι σημαντικό να έχουμε μια ομοιόμορφη κατανομή των ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων έτσι ώστε οι επιδράσεις του καθενός να διατηρούνται υπό έλεγχο (Rechenberg & Humphries, 2013).

5.3 Πειραματικές μελέτες που δείχνουν την σχέση ω-3 λιπαρών οξέων και κατάθλιψης

Έρευνες δείχνουν ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ της χαμηλής πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μέσω της κατανάλωσης ψαριών και αύξησης του κινδύνου εμφάνισης της κατάθλιψης.

- Συγκεκριμένα μια μεγάλη μελέτη η οποία κάλυπτε 23 χώρες, έδειξε ότι μια διατροφή χαμηλής πρόσληψης ψαριών οδήγησε στην χαμηλή συγκέντρωση DHA στο γάλα μητέρων, και αυτό αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης επιλόχειας κατάθλιψης στις μητέρες αυτές (Hibbeln, 2002). Ωστόσο, δεν βρέθηκε τέτοια συσχέτιση μεταξύ του EPA ή του αραχιδονικού οξέος. Η σχέση μεταξύ της μειωμένης συγκέντρωσης DHA στο πλάσμα και της σοβαρότητας της επιλόχειας κατάθλιψης, δείχνει την σημαντικότητα της χορήγησης συμπληρωμάτων EPA και το DHA στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και στη περίοδο αμέσως μετά τον τοκετό (Otto και συν., 2003; Bourre, 2005).
- Μια μεγάλη μελέτη που διεξήχθη στην Φιλανδία διαπίστωσε ότι η χαμηλή συχνότητα κατανάλωσης ψαριού συσχετίστηκε σημαντικά με την κατάθλιψη στις γυναίκες αλλά και στους άντρες (Yen, 2005).

- Μια άλλη μελέτη στην Κίνα έδειξε ότι η χαμηλή πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στους ιστούς του σώματος μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για απόπειρες αυτοκτονίας (Yen, 2005).
- Σύμφωνα με άλλη έρευνα ο Hibbeln το 1995 συνέκρινε τα ποσοστά των καταθλιπτικών ατόμων σε εννέα χώρες με εκτιμώμενη την κατανάλωση ψαριών. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση στις δυτικές χώρες οι οποίες είχαν μια ετήσια συχνότητα κατάθλιψης 3-6% και χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση ψαριών, ενώ οι χώρες με υψηλή κατανάλωση ψαριών, όπως η Ιαπωνία, είχε ποσοστό κατάθλιψης 0,12%. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν μια 84% συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή πρόσληψη ψαριών και υποστηρίζει ότι ο κίνδυνος να εμφανιστούν καταθλιπτικά συμπτώματα είναι σημαντικά υψηλότερος στα άτομα που κατανάλωναν σπάνια ψάρια, από ότι στα άτομα που κατανάλωναν ψάρια τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα. (Volker, & Jade, 2006).
- Οι Ινουίτ της Γροιλανδίας, που είναι γνωστοί ως Εσκιμώοι, είναι μια εθνετική ομάδα, οι οποίοι καταναλώνουν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα ψαριών. Το κυρίαρχο είδος ψαριού στην διατροφή τους είναι τα ψάρια του κρύου νερού, το λίπος των οποίων είναι μοναδικά πλούσιο σε μακράς αλυσίδας ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, εικοσιπεντανοϊκό (EPA) και δοσοκοεξανοϊκό οξύ (DHA). Σε μια τέτοια κοινωνία, η κατάθλιψη είναι απύσαστα, παρά τις ακραίες καιρικές συνθήκες και τις συχνές αλλαγές των περιβαλλοντικών συνθηκών (Volker, & Jade, 2006).
- Άλλες έρευνες δείχνουν επίσης τη σχέση ανάμεσα στην κατάθλιψη και τα ω-3 λιπαρά οξέα. Σύμφωνα με αυτές οι αλλαγές στη συγκέντρωση του DHA και EPA αλλοιώνουν τη δομή και τη λειτουργία των μεμβρανών των πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένου των ενζύμων, των μεταφορέων, και των υποδοχέων. Αυτή η αλλοίωση μπορεί να διαταράξει την βασική επικοινωνία των νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένης και της σεροτονίνης που

πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στην παθογένεση των συναισθηματικών διαταραχών. (Kohatsu, 2005).

- Μια πρόσφατη μελέτη του Green και συν το 2005, δείχνει ότι η περίσσεια ωμέγα-6 λιπαρών οξέων, με τη μορφή του αραχιδονικού οξέος, μπορεί να είναι περισσότερο ένοχη για την παρουσία κατάθλιψης από ότι τα χαμηλά επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων. Τα ωμέγα-6 και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι και τα δύο EFAs, πράγμα που σημαίνει οτι θα πρέπει και τα δυο να ληφθούν μέσω της διατροφής. Σύμφωνα με άλλη έρευνα επιβεβαιώνεται η θεωρία ότι τα ω-6 λιπαρά οξέα AA (αραχιδονικό οξύ) και AdA (αδρενικό οξύ) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς και εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου σε γυναίκες κατά τη διάρκεια κύησης (Vaz και συν., 2014). Σύμφωνα με έρευνα το αραχιδονικό οξύ αποτελεί υπόστρωμα για την σύνθεση των φλεγμονοδών κυτοκινών ενώ αντίθετα τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Lotrich και συν., 2013).
- Σύμφωνα με μια αναθεώρηση του Sagoo, το 2004, έχει υποστηριχτεί ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με το θάνατο των κυττάρων (απόπτωση) ο οποίος πιστεύεται ότι προκαλείται από την διεγερσιμοτοξικότητα και την παρουσία ελεύθερων ριζών που εμφανίζονται στον εγκέφαλο αμέσως μετά από οποιαδήποτε φλεγμονώδη ή ισχαιμική βλάβη, και αυξάνει την πιθανότητα κατάθλιψης. Σύμφωνα με έρευνες η αλληλεπίδραση μεταξύ των ω-6 και των ω-3 διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στον έλεγχο της απόπτωσης που συνδέεται με τη φλεγμονή. Οι φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου συσχετίζονται με ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα εμφάνισης κατάθλιψης. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το 20% των ατόμων αναπτύσσουν μείζονα καταθλιπτική διαταραχή εντός 18 μηνών από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ στο 65% υπάρχουν περιστατικά καταθλιπτικών επεισοδίων (Michaela, και συν., 2011).

- Έρευνες έχουν δείξει μειωμένα επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με κατάθλιψη (Rechenberg & Humphries, 2013).

5.4 Ο ρόλος της χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων στην θεραπεία της κατάθλιψης

Σύμφωνα με έρευνες τα συμπληρώματα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και η φαρμακευτική θεραπεία με αντικαταθλιπτικά έχουν συνεργιστικά οφέλη. Συγκεκριμένα η χορήγηση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μαζί με φαρμακευτική θεραπεία με citalopram (αντικαταθλιπτικό φάρμακο – αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης) έδειξε καλύτερα αποτελέσματα απ' ότι η μονοθεραπεία με citalopram, πράγμα το οποίο εντοπίστηκε κυρίως στην αρχή της 4^{ης} εβδομάδας μετά από την θεραπεία (Gertsik και συν., 2012).

Άλλη έρευνα έδειξε ότι η επιπρόσθετη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων βρέθηκε να μειώνει την σοβαρότητα των συμπτωμάτων της κατάθλιψης σε ασθενείς με MDD που ήταν ανθεκτικοί στη συνήθη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά (Horrobin, 2002). Επίσης η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων βρέθηκε να μειώνει τα ποσοστά υποτροπής στους περισσότερους ενήλικες ασθενείς με διπολική διαταραχή που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή (Stoll και συν., 1999).

Άλλες έρευνες δείχνουν επίσης την αποτελεσματικότητα της χορήγησης συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων ως μονοθεραπεία κατά της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή, χορηγούνταν για 12 εβδομάδες σε 81 ασθενείς που βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψύχωσης 1,2 γραμμάρια/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων ή πλασέμπο ακολουθούμενη από μία περίοδο παρατήρησης 40-εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στο τέλος της 12μηνιαίας θεραπείας, 2 από τα 41 άτομα (4,9%) που λάμβαναν ω-3 λιπαρά οξέα και 11 από τα 40 άτομα (27,5%) που λάμβαναν πλασέμπο επέδειξαν μειωμένα συμπτώματα της ψύχωσης. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να

αποτελέσει μια πρωταρχική παρέμβαση με σκοπό την πρόληψη ψυχιατρικών διαταραχών (Amminger και συν., 2010).

Εκτός όμως από την πρωταρχική πρόληψη των ψυχιατρικών διαταραχών, έχει βρεθεί ότι η μονοθεραπεία με ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στην πρόωμη δευτερογενή πρόληψη τους. Προοπτικές μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει ότι η μονοθεραπεία με ω-3 λιπαρά οξέα μειώνει σημαντικά την σοβαρότητα των συμπτωμάτων σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και διπολική διαταραχή στην παιδική και εφηβική ηλικία. Συγκεκριμένα, σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο που διεξήχθη από τον Nemets και συν, παιδιά σε αρχικό στάδιο της πορείας της κατάθλιψης λάμβαναν πλασέμπο ή ω-3 λιπαρά οξέα ως μονοθεραπεία για 16 εβδομάδες. Τα άτομα που λάμβαναν θεραπεία με ω-3 λιπαρά οξέα εμφάνισαν σημαντική μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σχέση με τα άτομα που λάμβαναν πλασέμπο. Το 70% των ατόμων που λάμβαναν ω-3 λιπαρά οξέα, και κανένα από τα άτομα που λάμβαναν πλασέμπο, είχαν μείωση μεγαλύτερη του 50% των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (Wozniak και συν., 2007; Nemets και συν., 2006).

Επιπροσθέτως η μονοθεραπεία με ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί επίσης να παίζει ένα ρόλο στη θεραπεία των περιγεννητικών ψυχιατρικών συμπτωμάτων, καθώς τα συμβατικά φάρμακα μπορεί να αντενδείκνυται λόγω της πιθανότητας τερατογένεσης του εμβρύου. Για παράδειγμα, η μονοθεραπεία με ω-3 λιπαρά οξέα βρέθηκε να μειώνει την σοβαρότητα των συμπτωμάτων σε έγκυες γυναίκες σχιζοφρενείς μετά από τη διακοπή του φαρμάκου (Su και συν., 2001).

5.5 Συμπέρασμα

Συνοψίζοντας, έρευνες δείχνουν ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να είναι αποτελεσματική για την θεραπεία της κατάθλιψης. Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη μας ότι η κατάθλιψη δεν είναι μια συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά είναι ένα σύνδρομο που αντιπροσωπεύει διάφορους παθοφυσιολογικούς παράγοντες που ευθύνονται για την εμφάνιση της. Τα χαμηλά επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να αποτελούν μια από τις αιτίες της εμφάνισης κατάθλιψης. Πολύ χρήσιμη σε αυτή τη περίπτωση θα μπορούσε να αποδειχθεί η διαγνωστική αξιολόγηση των επιπέδων των ω-3 λιπαρών οξέων στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Nahas και συν., 2011).

Σύμφωνα με το U.S FDA (Food and Drug Administration) η δοσολογία μέχρι 3 γρ/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων, θεωρείται ασφαλής και η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία έχει υιοθετήσει με συναίνεση τις συστάσεις της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας για μια δόση EPA + DHA από 1 g / d (Freeman και συν., 2006).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν έχουν ακόμη εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία οποιασδήποτε ψυχιατρικής διαταραχής. Ελεγχόμενες μελέτες παρέμβασης έχουν βρει ότι η δόση από 1-4 γρ/ ημ, EPA + DHA σε αναλογία 2:1 EPA σε DHA είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της διάθεσης (Freeman και συν., 2006; Lin & Su, 2007).

6^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Η σχέση μεταξύ Βιταμινών, Ιχθυοστοιχείων και Κατάθλιψης

6.1 Φολικό οξύ, B12 και Κατάθλιψη

Άλλο ένα στοιχείο της διατροφής που προσφέρει οφέλη για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης είναι το φολικό οξύ. (Lazarou, & Kapsou, 2010). Το φολικό οξύ γνωστό και ως φυλλικό οξύ ή φολασίνη ή βιταμίνη B9 ή πτεροϋλο-L-γλουταμικό οξύ είναι μια οργανική ένωση που ανήκει στο σύμπλεγμα των βιταμινών B. Βρίσκεται σε τρόφιμα όπως τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα λαχανάκια Βρυξελλών, τα γογγύλια, οι πατάτες, η μαγιά, τα ξερά φασόλια, τα όσπρια και τα πορτοκάλια. Το φολικό οξύ χρησιμοποιείται από τα ανθρώπινα κύτταρα για την *de novo* (εξ' αρχής) σύνθεση της θυμιδίνης, της αδενίνης και της γουανίνης - τρία από τα τέσσερα νουκλεοτίδια που είναι απαραίτητα για την συναρμολόγηση του DNA σε ένα κύτταρο. Εκτός από τη σύνθεση και την επιδιόρθωση του DNA, χρησιμεύει επίσης ως συμπαράγοντας σε διάφορες άλλες βιολογικές αντιδράσεις στο ανθρώπινο σώμα (Vikram & Sabaratna, 2013). Το φολικό οξύ θεωρείται, λοιπόν απαραίτητο για τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. (Lazarou, & Kapsou, 2010). Μαζί με την βιταμίνη B₁₂ είναι σημαντικά για την φυσιολογική λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος και μπορούν να τροποποιούν την διάθεση μέσα από διαφορετικούς μηχανισμούς. Το φολικό οξύ και η βιταμίνη B₁₂ είναι απαραίτητα για τον μεταβολισμό του διοξειδίου του άνθρακα που εμπλέκεται στη σύνθεση και τον μεταβολισμό της σεροτονίνης και άλλων νευροδιαβιβαστών μονοαμινών και κατεχολαμινών. Το φολικό οξύ διατηρεί σε φυσιολογικό επίπεδο τις συγκεντρώσεις της τετραυδροβιοπτερίνης, ενός συμπαράγοντα στη σύνθεση της σεροτονίνης και των κατεχολαμινών. Επιπλέον η ανεπάρκεια φολικού οξέος ή της βιταμίνης B₁₂ προκαλεί αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης, η οποία μπορεί να συμβάλει στην παθογένεια της κατάθλιψης. (Bodnar & Wisner, 2005). Η ομοκυστεΐνη είναι ένας εξαιρετικός ευαίσθητος δείκτης των επιπέδων του φολικού οξέος, και η λειτουργική ανεπάρκεια του, υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης (Bottiglieri, 2005).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι ηλικιωμένοι με υψηλή συνολική συγκέντρωση ομοκυστεΐνης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης (Almeida και συν., 2008). Το φολικό οξύ είναι απαραίτητο για την πρόληψη της

συσσώρευσης της ομοκυστεΐνης, η οποία όταν βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο των νευρικών κυττάρων (Mattson & Shea, 2003).

6.1.1 Πειραματικά δεδομένα

Μελέτες που διεξήχθησαν κατά τα τελευταία 35 χρόνια έχουν δείξει ότι τα άτομα με ανεπάρκεια φολικού οξέος παρουσιάζουν ψυχολογικά συμπτώματα, ιδιαίτερα καταθλιπτικής φύσεως και μειωμένης νοητικής λειτουργίας (Lazarou, & Kapsou, 2010). Συγκεκριμένα, το πείραμα του Herbert στον εαυτό του κατά το έτος 1961, θεωρείται ορόσημο των ερευνών σχετικά με το φυλλικό οξύ. Ο Herbert κατανάλωσε για μερικούς μήνες δίαιτα ανεπαρκής σε φυλλικό οξύ. Αυτό τον οδήγησε σε καταθλιπτική διάθεση, αϋπνία, ευερεθιστότητα, κόπωση, και λήθη. Αποτελεί ενδιαφέρον ότι, όλα τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν σε 48 ώρες μετά τη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος. Το αποτέλεσμα αυτό που παρατηρήθηκε σχετικά με τη βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά από την πρόσληψη του φολικού οξέος, αναφέρεται ως η πιο ισχυρή απόδειξη της σχέσης μεταξύ των διαταραχών της διάθεσης και του φολικού οξέος (Herbert & Zalucky, 1962).

Σύμφωνα με στοιχεία που παρέχονται από τις περισσότερες μελέτες μέχρι στιγμής, φαίνεται ότι το 15-38% των ενηλίκων που έχουν διαγνωστεί με σοβαρή κατάθλιψη, έχουν επίσης βρεθεί με οριακά χαμηλές ή ανεπαρκείς ποσότητες φολικού οξέος στον ορό και τα ερυθροκύτταρα του αίματος (Lerner και συν., 2006).

Έχει βρεθεί επιπλέον ότι οι καταθλιπτικές διαταραχές είναι πιο διαδεδομένες μεταξύ των ατόμων με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Σε μία μελέτη, η εκτιμώμενη επικράτηση των ατόμων με πραγματική έλλειψη φυλλικού οξέος, δηλαδή χωρίς να πάσχουν από μεγαλοβλαστική αναιμία (ανεπάρκειας B12) ήταν 56% (Washington, 1998).

Ωστόσο, σύμφωνα με άλλη έρευνα, κατά την οποία συμμετείχαν 120 άτομα ηλικίας από 14-24 χρόνων, που βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών της διάθεσης λόγω κληρονομικότητας, τους χορηγήθηκε 2,5 mg φολικού οξέος ή πλασέμπο καθημερινά για 36 μήνες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η θεραπεία με φολικό οξύ δεν μείωσε την επικράτηση των διαταραχών της διάθεσης στον πληθυσμό αυτό. Από την άλλη η έρευνα έδειξε ότι η χορήγηση φολικού οξέος

μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη του επεισοδίου ή να μετριάσει τα συμπτώματα σε όσους εμφάνιζαν διαταραχές της διάθεσης. Ωστόσο κατά την έρευνα αυτή δεν μετρήθηκαν τα επίπεδα του φολικού οξέος πριν την συμπληρωματική αγωγή με φολικό οξύ, για το λόγο αυτό είναι πολύ πιθανό η αγωγή με φολικό οξύ να είναι πιο αποτελεσματική σε όσους παρουσιάζουν ανεπάρκεια σε αυτό (Sharpley και συν., 2014).

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι:

- Η ανεπάρκεια φολικού οξέος παρατηρείται συνήθως σε άτομα με επιληψία, νευρολογικά και ψυχιατρικά προβλήματα, όπως επίσης και στους ηλικιωμένους (Reynolds, 2002; Bottiglieri και συν., 2000). Τα άτομα που παρουσιάζουν μονοπολική ή διπολική διαταραχή και έχουν επίσης ανεπάρκεια φολικού οξέος, στα άτομα αυτά τα καταθλιπτικά συμπτώματα είναι περισσότερο εμφανή και μακρόχρονα σε αντίθεση με τα άτομα που έχουν κατάθλιψη αλλά κανονικά επίπεδα φολικού οξέος (Hintikka και συν., 2003).
- Η χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος σε ασθενείς με κατάθλιψη έχει ως αποτέλεσμα την παρουσίαση λιγότερου αισθήματος κόπωσης και απόσπασης της προσοχής και επίσης συμβάλει στη βελτίωση της απόδοσης κατά την εκτέλεση ψυχικών εργασιών. Σύμφωνα με έρευνα, η χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος έδειξε να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής με φλουοξετίνη (fluoxetine) (Venkatasubramanian και συν., 2013).
- Σύμφωνα με άλλη έρευνα όπου καταθλιπτικοί ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με φλουοξετίνη, παρατηρήθηκε ότι το φάρμακο αυτό προκαλούσε οξειδωτική βλάβη στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Μετά από συγχορήγηση φολικού οξέος, παρατηρήθηκε ότι αποκαταστάθηκε η

λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Εδώ να σημειώσουμε ότι η έρευνα αυτή έγινε *in vitro* (σε δοκιμαστικό σωλήνα) γι' αυτό και η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών θα πρέπει να καθοριστεί με περαιτέρω *in vivo* (μέσα σε έμβιο οργανισμό) έρευνες (De Long και συν., 2014).

- Ακόμη και η μονοθεραπεία με συμπληρωματική χορήγηση φολικού οξέος στα ακριβή επίπεδα της Συνιστώμενης Διατροφικής Πρόσληψης για 6 μήνες, χωρίς ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή έδειξε σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (Gariballa & Forster, 2007).
- Τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος έχουν επίσης συνδεθεί με φτωχότερη αντικαταθλιπτική ανταπόκριση από τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Επιπλέον, η μειωμένη όρεξη και η απώλεια βάρους τα οποία είναι δύο από τα κύρια συμπτώματα που καθορίζουν κυρίως την μελαγχολική κατάθλιψη, μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη πρόσληψη διαιτητικού φυλλικού οξέος με αποτέλεσμα την επιδείνωση της κατάθλιψης (Kohatsu, 2005; Alpert & Fava, 1997).

6.1.2 SAMe και Κατάθλιψη

Το SAMe ή S- αδενοσύλο-L-μεθειονίνη είναι από τα διατροφικά στοιχεία που έχει μελετηθεί αρκετά στη θεραπεία της κατάθλιψης. Είναι δότης μεθυλομάδας και εμπλέκεται στην σύνθεση πολλών νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου, ορμονών, νουκλεϊκών οξέων, πρωτεϊνών και φωσφολιπιδίων. Απαιτείται για την σύνθεση της νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης και σεροτονίνης. Το SAMe σχηματίζεται από το αμινοξύ L-μεθειονίνη μέσω μιας μεταβολικής οδού που ονομάζεται κύκλος του ενός άνθρακα και εξαρτάται επαρκώς από τις συγκεντρώσεις του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12. Ελλείψεις και των δυο αυτών βιταμινών σχετίζονται με την κατάθλιψη. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι χορηγώντας το SAMe παρεντερικά ή δια στόματος σε δόσεις των 200-1600 mg/d έχει την ίδια επίδραση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στη ρύθμιση της κατάθλιψης. Στην Ευρώπη συνταγογραφείται εδώ

και 30 χρόνια και δίνεται ως διατροφικό συμπλήρωμα από το 1998-1999. Η διόρθωση των επιπέδων του φυλλικού οξέος και της B12 ίσως ανακουφίζει τα συμπτώματα της κατάθλιψης και ενισχύει την δράση των αντικαταθλιπτικών λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων του SAME (Mischoulon .D & Fava. M, 2002).

6.2 Βιταμίνη D και Κατάθλιψη

Η βιταμίνη D απαντά σε πολλές μορφές. Η βιταμίνη D2, η εργοκαλσιφερόλη προέρχεται από την εργοστερόλη, και η βιταμίνη D3, η χολοκαλσιφερόλη από τη 7-δεϋδροχοληστερόλη. Η εργοστερόλη απαντάται στη ζύμη και η 7-δεϋδροχοληστερόλη σε ζωικούς ιστούς και στο δέρμα, όπου και μετατρέπεται σε D3, με την επίδραση του ηλιακού φωτός. Η βιολογικά δραστική μορφή της D3 είναι η 1,25-διυδροξύχολοκαλσιφερόλη ή αλλιώς (25OHD3, ή καλσιδιόλη). Η 1,25-διυδροξύχολοκαλσιφερόλη μεταφέρεται μέσω του αίματος στα οστά και στο έντερο που είναι και οι στόχοι της βιταμίνης. Έτσι από αυτήν την σκοπιά η 1,25-διυδροξύχολοκαλσιφερόλη θεωρείται από μερικούς σαν ορμόνη (McCann & Ames, 2008). Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία συντίθεται στο δέρμα μέσω της υπεριώδους ακτινοβολίας και λαμβάνεται από τα τρόφιμα όπως τα μανιτάρια και τα λιπαρά ψάρια (π.χ., ο ξιφίας, ο τόνος, ο σολομός και οι σαρδέλες). Διατίθεται επίσης και σε εμπλουτισμένα τρόφιμα, όπως το γάλα, το γιαούρτι, το τυρί, τη μαργαρίνη, το χυμό πορτοκαλιού, και τα δημητριακά πρωινού. Η πιο αποτελεσματική και πλούσια πηγή βιταμίνης D είναι την άμεση ηλιακή ακτινοβολία. Η βιταμίνη D που παράγεται από το δέρμα διαρκεί τουλάχιστον το διπλάσιο χρόνο στο αίμα σε σχέση με τη βιταμίνη D που προσλαμβάνεται από την τροφή (Holick, 2010).

6.2.1 Σχέση βιταμίνης D και Κατάθλιψης

Γνωρίζουμε ότι η 25-υδροξυβιταμίνη D (25 (OH) D) εμπλέκεται στην ομοιόσταση του ασβεστίου και τη διατήρηση της υγείας των οστών. Επιπλέον, πολλά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της 25 (OH) D βιταμίνης συνδέονται με πολλές ασθένειες όπως είναι ο καρκίνος, ο διαβήτης, η υπέρταση, η στεφανιαία αγγειακή νόσος, η παχυσαρκία, και το άσθμα (Picotto και συν., 2012; McGreevy & Williams,

2011; Hurskainen και συν., 2012; Scragg και συν., 2007; Foss, 2009; Brehm και συν., 2012).

Τα τελευταία χρόνια, έχει συζητηθεί αρκετά ο ρόλος της βιταμίνης D στην εμφάνιση και την θεραπεία της κατάθλιψης. Πολλά πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της 25 (OH) D βιταμίνης μπορεί να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ότι οι υποδοχείς της βιταμίνης D, βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα γι' αυτό και αυξάνεται η πιθανότητα η βιταμίνη D να συμμετέχει στην εγκεφαλική και γνωστική λειτουργία (Kesby και συν., 2011).

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με χαρτογράφηση των υποδοχέων της βιταμίνης D στον ανθρώπινο εγκέφαλο και το κεντρικό νευρικό σύστημα, συγκεκριμένα στις περιοχές όπου λαμβάνει χώρα η συναισθηματική ρύθμιση (στον υποθάλαμο και τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες της μέλαινας ουσίας), (Eyles και συν., 2005), υπάρχουν ενδείξεις ότι η βιταμίνη D ρυθμίζει τον επινεφριδιακό άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης, συμβάλει στη ρύθμιση της αδρεναλίνης, της νοραδρεναλίνης και της παραγωγής ντοπαμίνης μέσω των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDRs) στο φλοιό των επινεφριδίων, και προστατεύει κεντρικά τα αποθέματα ντοπαμίνης και σεροτονίνης (Kalueff & Tuohimaa, 2007; Puchacz και συν., 1996; Cass και συν., 2006).

Πολλές έρευνες έχουν γίνει για να ερευνηθεί η σχέση βιταμίνης D και κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα των ερευνών πολλές φορές είναι αντικρουόμενα γι' αυτό και δεν μπορούμε να πούμε με ασφάλεια ότι η βιταμίνη D παίζει όντως ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με 8%-14% αύξηση της εμφάνισης κατάθλιψης (Hoang και συν., 2011) και στο 50% αύξησης των αυτοκτονιών (Umhau και συν., 2013).

Ένας λόγος για τον οποίον μπορεί οι διάφορες μελέτες να μην συμφωνούν, είναι εν μέρη λόγω του μικρού αριθμού ατόμων συμμετοχής ή και λόγω των κοινωνικοδημογραφικών παραγόντων (όπως είναι η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, τα επίπεδα εισοδήματος, η αντίληψη της εικόνας σώματος, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, και η

σωματική δραστηριότητα) τα οποία μπορεί να μην λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαδικασία των ερευνών (Chung και συν., 2014).

6.2.2 Πειραματικά στοιχεία

- Σύμφωνα με έρευνα του Chung και συν, στην Κορέα, όπου συμμετείχαν 3.570 Κορεάτες ηλικίας $> \eta =$ των 20 ετών, βρέθηκε ότι τα άτομα που παρουσίαζαν καταθλιπτικά συμπτώματα είχαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D. Στην έρευνα αυτή λήφθηκαν υπόψη διάφοροι κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες, όπως είδαμε παραπάνω, ως εκ τούτου παρατηρήθηκε ότι τα άτομα τα οποία ασκούνταν συστηματικά είχαν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η έκθεση στο ήλιο παίζει σημαντικό ρόλο για την σύνθεση της βιταμίνης D. Μπορούμε έτσι να θεωρήσουμε ότι τα καταθλιπτικά άτομα, υιοθετούν περισσότερο εσωτερικές δραστηριότητες με αποτέλεσμα να εκτίθενται λιγότερο στον ήλιο και έτσι παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D (Chung και συν., 2014).
- Άλλη έρευνα έδειξε ότι τα άτομα που παρουσιάζουν κοινές ψυχικές διαταραχές όπως είναι η κατάθλιψη, το άγχος, η φοβία και ο πανικός, είναι πιο επιρρεπή να ακολουθούν συμπεριφορές (μειωμένη φυσική δραστηριότητα, ανισόρροπη διατροφή, μειωμένη διάθεση εξόδων απ' το σπίτι) (Mann, 2012) που σχετίζονται με τη μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D (Maddock και συν., 2013).
- Σε μια μελέτη επιπολασμού στην Ιαπωνία, παρατηρήθηκε ότι, η υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D συσχετίστηκε με χαμηλότερη επικράτηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε έγκυες γυναίκες (Yoshihiro και συν., 2014).
- Σύμφωνα με άλλη έρευνα που έγινε σε 1618 ασθενείς, ηλικίας > 60 ετών, στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης D, βρέθηκε ότι οι ομάδες που είχαν σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωσθούν με κατάθλιψη (Lapid και συν., 2013).

- Μια άλλη επιδημιολογική μελέτη, η οποία περιλάμβανε 12,594 υγιή άτομα ηλικίας από 20 έως 90 ετών βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D και των ατόμων που παρουσίαζαν καταθλιπτικά συμπτώματα εκείνη την περίοδο, έχοντας ιστορικό κατάθλιψης (Hoang και συν., 2011).

6.3 Αντιοξειδωτικές βιταμίνες και Κατάθλιψη

Μια ακόμη αιτία που συμβάλλει στην εμφάνιση της κατάθλιψης αποτελεί το οξειδωτικό στρές το οποίο μπορεί να προέρχεται από φλεγμονές, από αυτοάνοση καταστροφή των ιστών και από παρατεταμένο ψυχολογικό στρές (Gautam και συν., 2012). Το οξειδωτικό στρές συμβαίνει όταν η οξειδοαναγωγική ομοιόσταση προσβάλλεται από ελεύθερες ρίζες είτε λόγω της υπερβολικής παραγωγής τους είτε λόγω της ανεπαρκούς αντιοξειδωτικής άμυνας (Sies, 1997). Ο εγκέφαλος θεωρείται ένας σημαντικός καταναλωτής οξυγόνου ως εκ τούτου αποτελεί ένα σημαντικό υπόστρωμα οξείδωσης από τις δραστικές μορφές οξυγόνου. Εκτός αυτού ο εγκέφαλος παρέχει μέτρια αντιοξειδωτική άμυνα, και οι νευρωνικές μεμβράνες είναι υπερβολικά ευαίσθητες στην υπεροξείδωση των λιπιδίων λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Οι ελεύθερες αυτές ρίζες, τα εξαιρετικά ασταθή μόρια με τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια μπορούν να βλάψουν τις κυτταρικές πρωτεΐνες, τα λιπίδια, τους υδατάνθρακες και τα νουκλεϊκά οξέα, οδηγώντας έτσι σε νευροεκφυλισμό. Για το λόγο αυτό, το οξειδωτικό στρές φαίνεται να σχετίζεται με διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές (Bodnar και συν., 2005). Ωστόσο, στο βιολογικό σύστημα του οργανισμού υπάρχει αντιοξειδωτική άμυνα με σκοπό την καταπολέμηση των βιοχημικών μεταβολών που συμβαίνουν. Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η καταλάση κ.α αποτελούν την πρωταρχική άμυνα του οργανισμού. Ενώ για την δευτερογενή άμυνα του οργανισμού είναι υπεύθυνα τα μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά όπως είναι οι βιταμίνες E, C και A, αλλά και ιχνοστοιχεία όπως είναι ο ψευδάργυρος (Gautam και συν., 2012).

6.3.1 Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, στα φυτικά έλαια, στους ξηρούς καρπούς και τους σπόρους. Περιλαμβάνει δύο ομάδες τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες, το καθένα περιέχει τέσσερα ανάλογα. Η α-τοκοφερόλη αποτελεί την πιο ενεργή και άφθονη μορφή της βιταμίνης E στον ανθρώπινο οργανισμό. Είναι το κύριο λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό το οποίο έχει την δυνατότητα να σπάσει την υπεροξειδωση της λιπιδικής αλυσίδας (Lobato και συν., 2010). Συγκεκριμένα προστατεύει τις μεμβράνες από την υπεροξειδωση (Bodnar και συν., 2005). Πέρα από τις αντιοξειδωτικές της ικανότητες διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η α-τοκοφερόλη παρέχει αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρογόνες ιδιότητες (Reiter και συν., 2007).

6.3.1.1 Σχέση βιταμίνης E και Κατάθλιψης

Σύμφωνα με έρευνες έχει βρεθεί ότι οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης E στον ορό του αίματος σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη ήταν σημαντικά χαμηλότερες από τους υγιείς μάρτυρες. Δεδομένου ότι η βιταμίνη E αναστέλλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την απελευθέρωση των ελεύθερων ριζών έτσι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης E στο πλάσμα αυξάνουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Γι' αυτό τα άτομα με κατάθλιψη έχουν μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα και αυξημένη ευπάθεια στην υπεροξειδωση των λιπιδίων. (Maes και συν., 2000).

Σύμφωνα με έρευνα η οποία έγινε σε 80 άτομα ηλικίας 20-60 ετών, που παρουσίαζαν Γενικευμένη Αγχώδη Διαταραχή (generalized anxiety disorder GAD), (40 άτομα) και 40 άτομα που παρουσίαζαν κατάθλιψη, μελέτησε πρώτον εάν τα άτομα αυτά είχαν διαφορετικά επίπεδα βιταμινών A (β-καροτίνη), C (ασκορβικό οξύ) και E (α-τοκοφερόλη) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου η οποία αποτελούνταν από 20 άτομα και δεύτερον εάν η συμπληρωματική χορήγηση των βιταμινών αυτών μπορεί να βελτιώσει την αγχώδη και καταθλιπτική διάθεση. Παρατηρήθηκε πράγματι ότι τα άτομα με GAD και κατάθλιψη είχαν μειωμένα επίπεδα των βιταμινών αυτών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από τη χορήγηση των βιταμινών αυτών για 6 εβδομάδες, παρατηρήθηκε ότι στα άτομα αυτά μειώθηκε το σκόρ στα tests

κατάθλιψη και της GAD, εκτός από την βιταμίνη E στην ομάδα των ατόμων με κατάθλιψη (Gautam και συν., 2012).

Μια ακόμη έρευνα, ήθελε να μελετήσει εάν τα άτομα με μείζονα κατάθλιψη έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης E λόγω της ανεπαρκούς πρόσληψης της βιταμίνης αυτής μέσω της διατροφής ή λόγω της παθοφυσιολογίας της ίδιας της κατάθλιψης. Σύμφωνα με την διατροφική εκτίμηση 49 ενήλικων ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα βρέθηκε ότι η πρόσληψη της βιταμίνης E μέσω της διατροφής ήταν επαρκής, γεγονός που έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης E στο πλάσμα του αίματος καταθλιπτικών ασθενών δεν σχετίζονται με την διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης αυτής. Ωστόσο, πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω έρευνες για την υπόθεση αυτή (Owen και συν., 2005).

6.3.2 Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C ή αλλιώς ασκορβικό οξύ, αποτελεί ισχυρό αντιοξειδωτικό, σημαντικό για την πρόληψη του οξειδωτικού στρες (Bodnar και συν., 2005). Ως αντιοξειδωτικό, προστατεύει τον οργανισμό από διάφορες επιβλαβείς επιδράσεις των ελεύθερων ριζών, τους ρύπους και τις τοξίνες. Ο οργανισμός χρειάζεται την βιταμίνη C για πολλές φυσιολογικές λειτουργίες. Βοηθά στη σύνθεση και των μεταβολισμό της τυροσίνης, του φολικού οξέος και της τρυπτοφάνης, την υδροξυλίωση της γλυκίνης, της προλίνης, της λυσίνης, της καρνιτίνης και των κατεχολαμινών. Διευκολύνει την μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα και ως εκ τούτου μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Αυξάνει επίσης την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο. Η ανεπάρκεια βιταμίνης C συχνά προκαλεί αναιμία, λοιμώξεις, αιμορραγία στα ούλα, σκορβούτο, κακή επούλωση των πληγών, τριχοειδή αιμορραγία, μυϊκή εκφύλιση, αθηρωματικές πλάκες και νευρωτικές διαταραχές (Chambial και συν., 2013).

6.3.2.1 Σχέση βιταμίνης C και Κατάθλιψης

Σύμφωνα με 6 μηνών τυχαιοποιημένη μελέτη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κατά την οποία πήραν μέρος παιδιά κάτω των 18 ετών με κατάθλιψη, δόθηκε σε 14 άτομα φλουοξετίνη (10-20 mg/ημέρα) μαζί με βιταμίνη C (1000 mg/ημέρα), ενώ στην ομάδα ελέγχου όπου αποτελούνταν από 13 άτομα δόθηκε φλουοξετίνη (10-20 mg/ημέρα) μαζί με πλασέμπο. Η μελέτη έδειξε ότι στην ομάδα όπου έλαβε φλουοξετίνη μαζί με συμπλήρωμα βιταμίνης C μειώθηκαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε αντίθεση με την ομάδα όπου έλαβαν μόνο φλουοξετίνη. Για το λόγο αυτό η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης C, ως βοηθητική θεραπεία έχει συζητηθεί αρκετά καθώς έχει παρατηρηθεί ότι σε ανεπάρκεια της βιταμίνης C εμφανίζονται διάφορες ψυχολογικές ανωμαλίες. Παρά το γεγονός αυτό, η χρήση της φλουοξετίνης βρίσκεται υπό αμφισβήτηση όσον αφορά την χορήγησή της σε παιδιά λόγω της αυξημένης επίπτωσης απόπειρων αυτοκτονίας αλλά και αυτοκτονικών ιδεασμών που προκαλεί (Amg και συν., 2013).

Σύμφωνα με μια διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σύγκρισης που έγινε σε νοσηλευόμενους ασθενείς οξείας φάσης, παρατηρήθηκε η επίδραση της βιταμίνης C και της D στη διάθεση. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης C είναι πολύ συχνή στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης C, είτε σε αυξημένο καταβολισμό ή και οι δύο αυτές αιτίες. Η βιταμίνη D χρησιμοποιήθηκε ως πιθανή εναλλακτική θεραπεία με σκοπό να συγκριθεί με τη βιταμίνη C καθώς και οι δύο αυτές βιταμίνες είναι ανεπαρκής στους νοσηλευόμενους ασθενείς σε οξεία φάση και συνδέονται με την αλλαγή της διάθεσης. Η διάρκεια χορήγησης και η ποσότητα δοσολογίας της βιταμίνης D ήταν πολύ μικρή για να επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην έρευνα (Zhang και συν., 2010). Παρότι πολλές είναι οι έρευνες που έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D μπορεί να βελτιώσει την διάθεση (McCann & Ames, 2008). Αντίθετα η χορήγηση βιταμίνης C έδειξε ότι οι διαταραχές στη διάθεση στους ασθενείς αυτούς μπορούν να προληφθούν ή και να βελτιωθούν με την συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης αυτής (Zhang και συν., 2010).

6.4 Ψευδάργυρος και Κατάθλιψη

Ο ψευδάργυρος (Zn) είναι ένα ιχνοστοιχείο το οποίο στο αίμα είναι ισχυρά συνδεδεμένο με την α₂-μακροσφαιρίνη, ενώ ο υπόλοιπος ψευδάργυρος είναι ασθενώς συνδεδεμένος με την αλβουμίνη (55%) ή τα αμινοξέα (5%). Το ασθενώς συνδεδεμένο κλάσμα ψευδαργύρου διανέμεται στους ιστούς (Takeda and Tamano, 2009). Ο ψευδάργυρος είναι ένας σημαντικός συμπαράγοντας διαφόρων ενζύμων, είναι απαραίτητος για την σύνθεση του DNA και τη σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών. Βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση στον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή του εγκεφάλου (Takeda and Tamano, 2009). Η μεγαλύτερη ποσότητα ψευδαργύρου βρίσκεται μέσα σε συναπτικά κυστίδια συγκεκριμένων νευρώνων όπου φαίνεται να ρυθμίζει τη συναπτική μεταβίβαση και να λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής (Huang, 1997). Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς με κατάθλιψη έχουν μειωμένο όγκο ιπποκάμπου το οποίο είναι αποτέλεσμα της μειωμένης νευρογένεσης (Heine και συν., 2004). Πρόσφατες εργαστηριακές μελέτες έχουν βρει μια σύνδεση μεταξύ της ανεπάρκειας ψευδαργύρου και της μειωμένης νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. Ο ιππόκαμπος αποτελεί το κύριο μέρος του εγκεφάλου που ανταποκρίνεται στην ανεπάρκεια του. Οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις των χαμηλών επιπέδων ψευδαργύρου περιλαμβάνουν τις διαταραχές της συμπεριφοράς, όπως τη κατάθλιψη, τη δυσφορία, την ανορεξία και τη μειωμένη νοητική λειτουργία (Solomons, 1988; Aggett και Harris, 1979).

6.4.1 Η σχέση Ψευδαργύρου και Κατάθλιψης

Σύμφωνα με έρευνες η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με μειωμένη νευρογένεση και αυξημένο νευροεκφυλισμό. Η κατάθλιψη που προκαλείται με την πάροδο της ηλικίας πολλές φορές συνδέεται με εξασθενημένη εγκεφαλική λειτουργία και διαταραγμένες γνωστικές ικανότητες μπορεί να σχετίζεται με δυσλειτουργίες οι οποίες επηρεάζουν την διαθεσιμότητα του ψευδαργύρου. Μελέτες δείχνουν ότι ο ψευδάργυρος παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της νευρογένεσης και συναπτογένεσης στον ιππόκαμπο ενηλίκων (Szewczyk και συν., 2011). Ένας πιθανός μηχανισμός ο οποίος εμπλέκεται στις αλλαγές της λειτουργίας του ιπποκάμπου κατά

την ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να είναι η ενεργοποίηση του άξονα HPA. Έχει βρεθεί όπως θα δούμε και παρακάτω αυξημένη συγκέντρωση κορτικοστερόνης σε νεαρά ποντίκια μετά από διατροφή ελλειπή σε ψευδάργυρο (Takeda and Tamano, 2009). Ο άξονας HPA παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην απόκριση στο στρες. Η δυσλειτουργία αυτού του άξονα έχει εντοπιστεί σε άτομα με κατάθλιψη.

Ο ψευδάργυρος είναι ανασταλτικός νευρορυθμιστής της γλουταμινικής σηματοδότησης, η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου στη σύναψη, επηρεάζει την διεγερσιμότητα των γλουταμινεργικών νευρώνων. Η αυξημένη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση σχετίζεται με την εμφάνιση κατάθλιψης γι'αυτό και ο ψευδάργυρος παίζει προστατευτικό ρόλο (Takeda and Tamano, 2009).

6.4.2 Μελέτες σε πειραματόζωα

Ο Suh και συν το 2009, διαπίστωσαν ότι όταν οι αρουραίοι τράφηκαν με δίαιτα ανεπαρκής σε ψευδάργυρο είχαν μια μείωση στον αριθμό των προγονικών κυττάρων και των ανώριμων νευρώνων εντός της οδοντωτής έλικας (DG, Dentate Gyrus) του ιπποκάμπου (Suh και συν, 2009).

Γνωρίζουμε ότι το στρες συμβάλλει στην αύξηση της συγκέντρωσης των γλυκοκορτικοειδών. Το σύστημα HPA αποτελεί το τελικό μονοπάτι το οποίο ανταποκρίνεται στη ρύθμισή του. Έτσι φαίνεται ότι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου συσχετίζεται με αλλαγές του συστήματος αυτού. Σύμφωνα με έρευνα η οποία έγινε σε αρουραίους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η χορήγηση δίαιτας ανεπαρκής σε ψευδάργυρο θα προκαλούσε κατάθλιψη και εάν μια τέτοια αλλαγή στη συμπεριφορά θα συσχετιζόταν με την συγκέντρωση κορτικοστερόνης, έδειξε ότι, η χορήγηση μιας τέτοιας δίαιτας προκάλεσε προκαταθλιπτική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια του FST τεστ σε αρουραίους και ακόμη ότι η συμπεριφορά αυτή προκάλεσε αυξημένη συγκέντρωση κορτικοστερόνης στον ορό (Mlyniec και συν., 2012).

Σύμφωνα με άλλη έρευνα που έγινε σε ποντίκια, μελετήθηκε εάν η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να προκαλέσει καταθλιπτικά συμπτώματα. Δόθηκε, σε τρεις ομάδες, οι οποίες αποτελούνταν από δύο μηνών αρσενικά ποντίκια, διατροφή ανεπαρκής σε ψευδάργυρο, διατροφή επαρκή σε ψευδάργυρο και διατροφή που περιείχε συμπληρώματα ψευδαργύρου. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η ομάδα που

λάμβανε διατροφή ανεπαρκής σε ψευδάργυρο παρουσίασε ανηδονία, ανορεξία και αυξημένο στρές. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου προκαλεί ανορεξία σε ποντίκια, όταν όμως η μειωμένη όρεξη συνοδεύεται από καταθλιπτική διάθεση σημαίνει ότι η ανεπάρκεια αυτή είναι το αποτέλεσμα και όχι η αιτία της ανορεξίας που εμφανίζεται στην κατάθλιψη. Επιπλέον στην έρευνα αυτή δόθηκε αντικαταθλιπτική αγωγή με φλουοξετίνη. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού λειτούργησε μόνο στις ομάδες που λάμβαναν επαρκή πρόσληψη ψευδαργύρου και συμπληρώματα και όχι σε εκείνη που λάμβανε ανεπαρκή πρόσληψη (Tassabehji και συν., 2008).

6.4.3 Μελέτες σε ανθρώπους

Μια ερώτηση σχετικά με την σχέση του ψευδαργύρου και της κατάθλιψης είναι εάν η ανεπάρκεια του ιχνοστοιχείου αυτού είναι εκείνη που συμβάλλει στην εμφάνιση κατάθλιψης ή εάν οι κακές διατροφικές συνήθειες των καταθλιπτικών ατόμων είναι εκείνες που μπορεί να οδηγήσουν στην ανεπάρκεια ψευδαργύρου. Σύμφωνα, λοιπόν, με μια προοπτική μελέτη ή αλλιώς μελέτη παρακολούθησης 20 χρόνων η οποία έγινε στην Φιλανδία, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ της πρόσληψης ψευδαργύρου μέσω της διατροφής και της εμφάνισης κατάθλιψης σε άνδρες με αρχικά συμπτώματα κατάθλιψης. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι η ανεπαρκής πρόσληψη ψευδαργύρου μπορεί να μην προηγείται της εμφάνισης κατάθλιψης. Φαίνεται ότι η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια ψευδαργύρου, λόγω της διατροφής των ατόμων αυτών καθώς είναι συνήθως φτωχή σε θρεπτικά συστατικά. Τα αποτελέσματα αυτά βέβαια αναφέρονται στο ανδρικό φύλο οπότε δεν θα λέγαμε ότι ισχύουν εξίσου και για το γυναικείο (Lehto και συν., 2013).

Σε μια μελέτη μετα- ανάλυσης όπου μετρήθηκε η συγκέντρωση του ψευδαργύρου στο περιφερικό αίμα σε καταθλιπτικούς ασθενείς, βρέθηκε ότι ήταν κατά 1,850 $\mu\text{mol/L}$ χαμηλότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Swardfager και συν., 2013). Σύμφωνα με άλλη μελέτη, τα άτομα τα οποία παρουσίαζαν μείζων κατάθλιψη είχαν

χαμηλότερες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου σε αντίθεση με τα άτομα τα οποία είχαν ελάσσων κατάθλιψη (Maes και συν., 1994).

Άλλη έρευνα η οποία έγινε σε γυναίκες κατά τη διάρκεια κύησης αλλά και μετά την κύηση, έδειξε ότι η εμφάνιση προγεννητικής και επιλόχειας κατάθλιψης μπορεί να συνδέεται με τα χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου στον ορό (Wójcik και συν., 2006).

6.4.4 Συμπληρώματα ψευδαργύρου και Κατάθλιψη

Σύμφωνα με διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μέσω πλασέμπο μελέτη, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων ψευδαργύρου ως επιπρόσθετη στην αντικαταθλιπτική αγωγή με τρικυκλικά ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων κρίθηκε από τη κλίμακα κατάθλιψης του Χάμιλτον (Hamilton Depression Rating Scale HDRS) και το ερωτηματολόγιο κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory BDI). Η μελέτη έγινε σε 14 άτομα από τα οποία τα 6 λάμβαναν συμπληρώματα ψευδαργύρου ενώ τα υπόλοιπα 8 άτομα λάμβαναν πλασέμπο. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης παρατηρήθηκε διαφορά στα αποτελέσματα των τεστ κατάθλιψης ανάμεσα στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα, κατά τη 2^η εβδομάδα θεραπείας η αντικαταθλιπτική αγωγή μείωσε σημαντικά τα αποτελέσματα της (HDRS) και στις δύο ομάδες, ενώ κατά την 6^η εβδομάδα μείωσε τα αποτελέσματα του BDI στην ομάδα που λάμβανε συμπληρώματα ψευδαργύρου. Η χορήγηση συμπληρωμάτων ψευδαργύρου μείωσε τα αποτελέσματα και των δυο τεστ μετά την 6^η-12^η εβδομάδα σε αντίθεση με την ομάδα που λάμβανε πλασέμπο (Nowak και συν., 2003).

7^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Πως επηρεάζει η κατάθλιψη την διατροφική κατάσταση του ατόμου

7.1 Ακατάσχετη επιθυμία για υδατάνθρακες

Η κατάθλιψη μπορεί να επιφέρει κάποιες αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των ατόμων. Έρευνες έχουν δείξει ότι η περιεκτικότητα των τροφίμων σε υδατάνθρακες συνδέεται με τη βελτίωση της διάθεσης. Οι Wurtman και Wurtman το 1989 ανέπτυξαν την υπόθεση ότι οι υδατάνθρακες θα μπορούσαν να ανακουφίσουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Φαίνεται ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες που ευθύνονται για την επιθυμία αυτή κατανάλωσης υδατανθράκων. Ένας από τους πιο γνωστούς παράγοντες είναι η υπόθεση ότι πολλά θρεπτικά συστατικά των τροφίμων είναι πρόδρομες ουσίες των νευροδιαβιβαστών. Αναφερόμαστε φυσικά στον νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη ο οποίος προέρχεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Η τρυπτοφάνη είναι απαραίτητο αμινοξύ και πρέπει να λαμβάνεται μέσω των τροφίμων. Καταναλώνοντας ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες αυξάνεται η απορρόφηση της γλυκόζης περιφερικά μέσω της ινσουλίνης, η οποία ενισχύει την απορρόφηση των LNAA (μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων) στους μυς με αποτέλεσμα να μειώνονται τα επίπεδα τους στην κυκλοφορία και έτσι δεν ανταγωνίζονται την είσοδο της τρυπτοφάνης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Christensen, 1997). Για το λόγο αυτό, πολλοί παχύσαρκοι τείνουν να καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες υδατανθράκων (carbohydrate craving) γιατί έτσι νιώθουν πιο βελτιωμένη διάθεση λόγω της αύξησης της σεροτονίνης (Wurtman and Wurtman, 1995).

Τα άτομα τα οποία λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες υδατανθράκων σε καθημερινή βάση είναι γνωστά ως “carbohydrate cravers” (άτομα δηλαδή που λαχταρούν να καταναλώνουν υδατάνθρακες). Μια τυπική παχύσαρκτη γυναίκα η οποία καταναλώνει υπερβολική ποσότητα υδατανθράκων μπορεί να λάβει 1900 θερμίδες στα κανονικά γεύματα της ημέρας καταναλώνοντας συνηθισμένες ποσότητες υδατανθράκων και πρωτεϊνών, και ταυτόχρονα μπορεί να λαβεί πάνω από

1000 θερμίδες την ημέρα καταναλώνοντας τρόφιμα πλούσια σε υδατάθρακες συνήθως τις απογευματινές και βραδινές ώρες (Wurtman et al., 1985). Σύμφωνα με μελέτη φαίνεται πως τα παχύσαρκα άτομα είναι πιο επιρρεπή στην υπερβολική κατανάλωση υδατανθράκων από τους αδύνατους (Blum et al., 1993). Υπερβολική λήψη υδατανθράκων βλέπουμε και στην Εποχιακή Συναισθηματική Διαταραχή. Η εποχιακή συναισθηματική διαταραχή η οποία αναφέρεται κυρίως κατά τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες, σχετίζεται με διαταραχές στην διάθεση, στον ύπνο, στη φυσική δραστηριότητα, στην αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων και την αύξηση του βάρους (Donofry και συν., 2014).

7.1.1 Παράγοντες που ευθύνονται για την ακατάσχετη λήψη υδατανθράκων

Νευροβιολογικοί παράγοντες	Υπόθεση
Ο ρόλος της Σεροτονίνης	Η πρόσληψη υδατανθράκων προκαλεί την αύξηση της τρυπτοφάνης και κατά συνέπεια της σεροτονίνης και ως αποτέλεσμα βελτιώνεται η διάθεση (Christensen, 1997; Wurtman and Wurtman, 1995).
Γευστικότητα τροφίμων υψηλών σε υδατάνθρακες	Φαίνεται πως η ευχάριστη αίσθηση που δίνουν τα εύγευστα τρόφιμα όπως για παράδειγμα τα γλυκά συμβάλουν άμεσα στην βελτίωση της διάθεσης (Macht και συν., 2007).
Η απάντηση του οργανισμού στο στρες	Το στρες προκαλεί την επιθυμία για κατανάλωση εύγευστων τροφίμων, πράγμα το οποίο φαίνεται να ενεργοποιεί

	<p>το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου και να μειώνει το HPA σύστημα (Maniam & Morris., 2012) .</p>
<p>Κινητήριο σύστημα του εγκεφάλου</p>	<p>Οι υδατάνθρακες δρουν στο κινητήριο σύστημα του εγκεφάλου με τον ίδιο τρόπο που δρουν και οι καταχρηστικές ουσίες. Καταναλώνοντας υδατάνθρακες αυξάνεται η ντοπαμίνη αλλά και τα ενδογενή οπιοειδή με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η διάθεση. Έτσι δημιουργούνται νευρωνικές και συμπεριφορικές αλλαγές παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται κατά τη χρήση ουσιών προκαλώντας στο καταθλιπτικό άτομο εξάρτηση στα τρόφιμα αυτά (Parylak και συν., 2011; Kalivas & Volkow, 2005) .</p>
<p>Ψυχολογικοί παράγοντες:</p> <p>Subject Expectancy Effect</p>	<p>Ο πρώτος ψυχολογικός παράγοντας αναφέρεται στο προσδόκιμο αποτέλεσμα του εξεταζόμενου κατά τη διάρκεια του πειράματος (subject expectancy effect). Αυτό είναι ένα σφάλμα το οποίο μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ενός πειράματος όταν δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου. Για παράδειγμα όταν υπάρχει η πεποίθηση ότι οι υδατάνθρακες μπορούν να βελτιώσουν την διάθεση, τα άτομα αυτά καταναλώνοντας υδατάνθρακες νιώθουν καλύτερα λόγω της πεποίθησής</p>

<p>Κόπωση</p>	<p>τους αυτής (Christensen, 1997).</p> <p>Ο δεύτερος είναι η κόπωση. Μελέτη αναφέρει ότι η κατανάλωση υδατανθράκων βοηθάει στην αντιμετώπιση του αισθήματος κόπωσης σε γυναίκες με προεμμηνορροϊκό σύνδρομο (Lieberman και συν., 1986). Φαίνεται όμως ότι η βελτίωση της διάθεσης από την κατανάλωση υδατανθράκων είναι προσωρινή καθώς έπαιται αυξημένο αίσθημα κόπωσης (Christensen L, 1991). Υπάρχουν αντίθετα έρευνες που δείχνουν ότι η κατανάλωση υδατανθράκων μπορεί να επιφέρει αίσθημα κόπωσης (Christensen και συν., 1985).</p>
----------------------	---

7.2 Επιλογές τροφίμων στην Κατάθλιψη

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιλογές των τροφίμων μπορεί να αλλάξουν σε περίοδο άγχους και κατάθλιψης. Οι Oliver και Wardle το 1999, διαπίστωσαν ότι κατά τη διάρκεια άγχους άλλαξε η διατροφική συμπεριφορά. Τρόφιμα τύπου snack είτε αλμυρά είτε γλυκά καταναλώνονταν περισσότερο κατά τη διάρκεια άγχους. Αντίθετα τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, κρέας και ψάρια αναφέρθηκαν ότι καταναλώνονταν λιγότερο συχνά κατά την περίοδο άγχους. Σε άλλες δυο εργαστηριακές μελέτες, εξετάστηκε η κατάσταση άγχους και η επιλογή των τροφίμων κατά την περίοδο αυτή και παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που ήταν συναισθηματικά φορτισμένα έτρωγαν περισσότερα γλυκά, υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά τρόφιμα και υψηλής ενεργειακής πυκνότητας σε αντίθεση με τα άτομα που βρίσκονταν σε καλή

συναισθηματική κατάσταση (Oliver, 2000; Zellner, 2006). Αυτά τα ευρήματα επίσης υποστηρίζονται από μια άλλη μελέτη των Kandiah και συν, το 2006 όπου βρήκε ότι γυναίκες φοιτήτριες με άγχος και αυξημένη όρεξη επέλεξαν σημαντικά περισσότερα είδη γλυκών και τροφίμων από ταχυφαγεία. Μια άλλη έρευνα των Fernstorm και συν, το 1987 που διερεύνησε τις πιθανές αλλαγές στην όρεξη και τις προτιμήσεις των τροφίμων μεταξύ 50 εξωτερικών ασθενών με κατάθλιψη, αποκάλυψε μια σημαντική αύξηση στην επιθυμία για γλυκά (υδατάνθρακες- πλούσια σε λίπος τρόφιμα) κατά τη διάρκεια ενός καταθλιπτικού επεισοδίου, σε σύγκριση με τις περιόδους, όπου οι ασθενείς αισθανόντουσαν καλά.

7.3 Παράγοντες πρόβλεψης αλλαγής βάρους στην Κατάθλιψη

Ένα από τα κύρια συμπτώματα που παρουσιάζουν τα άτομα με κατάθλιψη είναι η αλλαγή στην όρεξη η οποία παρατηρείται στο 77-90% όλων των ασθενών (Maes και συν., 1991). Η αλήθεια είναι πως δεν είναι εξακριβωμένοι ποιοί παράγοντες είναι εκείνοι που οδηγούν το καταθλιπτικό άτομο είτε στην αύξηση είτε στην απώλεια του βάρους (Waissenburger και συν.,1985). Παράγοτες όπως η διατροφική συμπεριφορά ενός καταθλιπτικού ατόμου αλλά και το ήδη υπάρχον σωματικό του βάρος φαίνεται να καθορίζουν την ροπή που θα πάρει το βάρος του σε τυχόν εμφάνιση κατάθλιψης. Συγκεκριμένα ο BMI (Δείκτης Μάζας Σώματος) ενός καταθλιπτικού ατόμου μπορεί να καθορίσει την διατροφική αλλαγή που θα επακολουθήσει κατά την διάρκεια της ασθένειας βασιζόμενο στην υπόθεση ότι ο "παχύς γίνεται παχύτερος" και ο "λεπτός λεπτότερος" κατά τη διάρκεια της κατάθλιψης (Stunkard και συν., 1990).

Έχουν γίνει και άλλες προσπάθειες με σκοπό να καθοριστεί ποιά άτομα τείνουν να λαμβάνουν βάρος και ποιά είναι εκείνα που τείνουν να χάνουν κατά τη διάρκεια κατάθλιψης. Συγκεκριμένα για να μελετηθεί η διατροφική συμπεριφορά παχύσαρκων ατόμων έχει σχεδιαστεί το Ερωτηματολόγιο των Τριών Παραγόντων Κατανάλωσης Τροφής (Three Factor Eating Questionnaire TFEQ) (Stunkard & Messick, 1985). Ο πρώτος παράγοντας είναι η διατροφική "αυτοσυγκράτηση", (eating restrained TFEQ-R) το μέτρο αυτό στοχεύει στο

διαχωρισμό των ατόμων που έχουν συνείδηση της διατροφικής τους συμπεριφοράς απο τα άτομα που δεν έχουν (τα άτομα αυτά υποβάλλονται σε δίαιτα και συνήθως στερούνται πολλά τρόφιμα). Οι Hibscher και Herman το 1977, εξηγούν το παράγοντα αυτό λέγοντας ότι τα χαρακτηριστικά της συμπεριφοράς ενός παχύσαρκου ατόμου προκύπτουν απο την συνεχή προσπάθεια του να υποβάλλεται σε δίαιτα. Μια μελέτη βρήκε πως τα άτομα που έχουν υψηλά σκόρ στη κλίμακα της αυτοσυγκράτησης ανέφεραν αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της κατάθλιψης ενώ αντίθετα τα άτομα που έχουν χαμηλά σκόρ στη κλίμακα αυτή ανέφεραν απώλεια βάρους στην κατάθλιψη (Polivy and Herman, 1976). Ο δεύτερος παράγοντας είναι ή “άρση των αναστολών” (disinhibition TFEQ-D) που δείχνει την τάση του παχύσαρκου ατόμου να χάνει τον έλεγχο όσον αφορά την διατροφική συμπεριφορά (ακατάσχετη πρόσληψη τροφής) (Herman and Polivy, 1980). Όσο μεγαλύτερο είναι το σκόρ στη κλίμακα της “άρσης των αναστολών” τόσο μεγαλύτερη είναι και η αύξηση του βάρους. Μελέτη έχει δείξει οτι ο παράγοντας “άρση των αναστολών” (disinhibition) έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία καθώς σχετίζεται άμεσα με την αλλαγή του σωματικού βάρους σε άτομα με κλινική κατάθλιψη (Waissenburger και συν., 1985).

7. 3.1 Κατάθλιψη και Ανορεξία

Η εμφάνιση ανορεξίας ή απλά απώλειας σωματικού βάρους συσχετίζεται άμεσα με την σοβαρότητα της νόσου αλλά και με το τύπο της κατάθλιψης (Maes και συν., 1991). Συγκεκριμένα φαίνεται πως η μελαγχολία ή οποία είναι γνωστή και ως ενδογενής, αυτόνομη, ψυχωτική ή τυπική κατάθλιψη σχετίζεται με την απώλεια βάρους. Ο τύπος αυτός κατάθλιψης είναι μια διαταραχή με συγκεκριμένα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα όπως η διαταραχή συναισθημάτων, διακυμάνσεις στην διάθεση με κυρίως αρνητικά συμπτώματα τις πρωινές ώρες, ανηδονία, νευρολογικές και σωματικές βλάβες όπως η απώλεια βάρους, η υπερκορτιζολαιμία αλλά και οι διαταραχές ύπνου (Rush & Weissenburger, 1994). Ωστόσο υπάρχει έρευνα της οποίας τα αποτελέσματα δεν συμφωνούν καθώς έδειξε οτι η αύξηση ή η μείωση του βάρους δεν σχετίζεται με την σοβαρότητα, την επαναληψιμότητα των επεισοδίων της κατάθλιψης και την μελαγχολία (Carter και συν., 1994).

Η απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια κατάθλιψης μπορεί να επιφέρει πολλές διατροφικές αλλαγές. Βασική αλλαγή είναι η απώλεια της μυϊκής μάζας λόγω

μείωσης της πρωτεϊνικής πρόσληψης. Το είδος και η διάρκεια του υποσιτισμού αξιολογείται με ανθρωπομετρικές μετρήσεις όπως είναι η μέτρηση του σωματικού βάρους, η περίμετρος βραχίονα, η μέτρηση δερματοπτυχής του τρικεφάλου, η περιφέρεια καρπού αλλά και βιοχημικές μετρήσεις όπως είναι η μέτρηση της λευκωματίνης (Ib), της προλευκωματίνης (Prealb) και της τρανσφερίνης (TF). Σύμφωνα με έρευνα όπου συμμετείχαν 113 άτομα από τα οποία 25 ήταν υγιείς μάρτυρες και 88 ήταν καταθλιπτικοί ασθενείς (με ήπια κατάθλιψη, μείζονα κατάθλιψη και μελαγχολία) παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης και τρανσφερίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ιδιαίτερα στους μελαγχολικούς ασθενείς ήταν περισσότερο εμφανή τα μειωμένα επίπεδα των πρωτεϊνών αυτών. Άλλο ένα εύρημα της μελέτης αυτής ήταν ότι οι γυναίκες εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους από τους άνδρες (75,7% γυναίκες, 41,2% άνδρες). Ωστόσο να σημειώσουμε ότι η καταθλιπτική διάθεση δεν συσχετίστηκε τόσο με την πρωτεϊνική-ενεργειακή δυσθρεψία όπως ο μαρασμός αλλά με ήπιες διαταραχές στις πρωτεΐνες του πλάσματος (Maes και συν., 1991).

Άλλη μια έρευνα έγινε σε 109 ασθενείς με κατάθλιψη, συγκεκριμένα 93 άτομα είχαν μονοπολική μείζονα διαταραχή, 7 άτομα διπολική διαταραχή 1^{ης} φάσης και 9 άτομα διπολική διαταραχή 2^{ης} φάσης (φάση κατάθλιψης). Κανένα από τα άτομα αυτά δεν είχε λάβει αντικαταθλιπτική αγωγή παρά μόνο ψυχολογική θεραπεία. Από τους 93 ασθενείς με μονοπολική διαταραχή οι 27 είχαν ενδογενή κατάθλιψη, ενώ οι 66 μη ενδογενή. Φαίνεται πως η σοβαρότητα της κατάθλιψης συσχετίστηκε με την απώλεια βάρους αλλά όχι με τον ρυθμό απώλειας. Επίσης η απώλεια βάρους συσχετίστηκε περισσότερο με την παρουσία των νευρολογικών, σωματικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης (δηλαδή: την ανορεξία, την αϋπνία, την απώλεια της ενεργητικότητας, την ελάττωση της σεξουαλικής διάθεσης (libido), την ψυχοκινητική επιβράδυνση) παρά με την σοβαρότητα της κατάθλιψης (Waissenburger και συν., 1985).

7.3.2 Κατάθλιψη και Παχυσαρκία

Η σχέση κατάθλιψης και παχυσαρκίας είναι αμφίδρομη. Όπως η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει στην παχυσαρκία έτσι και η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κατάθλιψης. Η παχυσαρκία θεωρείται απο πολλούς ‘‘ασθένεια της διάθεσης’’ (Wurtman, 1993), καθώς η παρουσία κατάθλιψης ή στρές μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του σωματικού βάρους λόγω των αλλαγών στην όρεξη (συνήθως υπερφαγικά επεισόδια με σκοπό να αισθανθούν καλύτερα) αλλά και λόγω της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας (Kivimaki και συν., 2009; Correia & Ravasco, 2014). Απο την άλλη η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει την ψυχολογία του ατόμου και να οδηγήσει σε καταθλιπτική διάθεση (Onyike και συν., 2003; Simon και συν., 2008; Simon και συν., 2006). Ωστόσο, όταν το καταθλιπτικό άτομο παρουσιάζει υπερφαγικά επεισόδια με υπερβολική κατανάλωση τροφίμων πλουσίων σε υδατάνθρακες και επιπλέον δεν μπορεί να εκτελέσει καμία φυσική δραστηριότητα λόγω υπερβολικής κόπωσης, θα πρέπει οι αλλαγές αυτές να ληφθούν υπόψη καθώς μπορεί να είναι συμπτώματα της καταθλιπτικής διάθεσης και όχι απλά έλλειψη πειθαρχίας απο το ίδιο το άτομο (Wurtman, 1993).

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων, η οποία έγινε σε 2406 ηλικιωμένα άτομα άνδρες και γυναίκες ηλικίας απο 70 εώς 79 ετών, θέλησαν να εξετάσουν την αμοιβαία σχέση μεταξύ κατάθλιψης και αλλαγής του σωματικού βάρους. Η κύρια παρατήρηση της μελέτης αυτής ήταν οτι τα άτομα που είχαν καταθλιπτικά συμπτώματα είχαν περισσότερη πιθανότητα να αυξηθεί το σωματικό τους βάρος (Koster και συν., 2010). Σύμφωνα με άλλη μελέτη του Pine και συν το 2001, διαπίστωσαν ότι η μείζων κατάθλιψη σε άτομα ηλικίας 6-19 ετών προέβλεψε μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ kg/m²) στην ενήλικη ζωή από εκείνη των ατόμων που δεν ήταν καταθλιπτικοί (ΔΜΣ 26,1 έναντι 24,2).

Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της κατάθλιψης είναι διαφορετική για τους άνδρες και για τις γυναίκες. Ο Istvan και συν το 1992, βρήκαν θετική σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και παχυσαρκίας στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες. Η παχυσαρκία στις γυναίκες συσχετίστηκε με αύξηση 37% της μείζονος κατάθλιψης, ενώ μεταξύ των ανδρών, η παχυσαρκία συνδεόταν με 37% μείωση της μείζονος κατάθλιψη.

Σύμφωνα με μια διατμηματική μελέτη επιπολασμού στη Πορτογαλία, μελετούσαν σε 127 ασθενείς {94% (119) ήταν γυναίκες και 6% ήταν (8) άνδρες} με κατάθλιψη ηλικίας 18-81 έτη, τους παράγοντες που έπαιξαν ρόλο στην αύξηση του βάρους τους. Η διάρκεια της ασθένειας των ασθενών κυμαίνονταν από 2 μήνες έως 30 χρόνια. Ωστόσο το 46% των ασθενών είχαν διαγνωστεί μόλις 1-5 χρόνια πριν την διεξαγωγή της έρευνας αυτής. Μεταξύ των ασθενών αυτών το 72% των ήταν παχύσαρκοι. Το 87% των ασθενών είχε πάρει βάρος κατά τη διάρκεια της ασθένειας, ενώ το 12% είχε χάσει βάρος. Ωστόσο τα άτομα αυτά λάμβαναν αντικαταθλιπτικά φάρμακα (75% των ασθενών) σε συνδιασμό με άλλα φάρμακα όπως ηρεμιστικά, αγχωλυτικά, υπνωτικά (17% των ασθενών) και αντιψυχωσικά (32% των ασθενών). Τα φάρμακα αυτά συνδέθηκαν με την αύξηση του βάρους. Συγκεκριμένα σε 81 ασθενείς που λάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή είχε αυξηθεί το βάρος τους. Κατά την μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν οι διατροφικές τους συνήθειες όπως ο αριθμός γευμάτων ανά ημέρα. Ως επαρκής πρόσληψη κρίθηκε η κατανάλωση ≥ 4 γευμάτων ενώ ανεπαρκής κρίθηκε η πρόσληψη ≤ 3 γευμάτων. Επίσης αξιολογήθηκε το χρονικό διάστημα μεταξύ των γευμάτων, κρίθηκε επαρκές το διάστημα 3,5 ωρών, ενώ διάστημα μεγαλύτερο από αυτό κρίθηκε ως ανεπαρκές. Επιπρόσθετα αξιολογήθηκε η ποσότητα και η ποιότητα των τροφίμων που κατανάλωναν βάση των συνιστώμενων προσλήψεων για το πληθυσμό της Πορτογαλίας. Τα αποτελέσματα τα έρευνας αυτής έδειξαν ότι, το 72% των καταθλιπτικών ασθενών ήταν παχύσαρκοι και παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικό νόσημα και καρδιαγγειακά προβλήματα σύμφωνα με τα αποτελέσματα του αυξημένου λιπώδη ιστού (72%) και της αυξημένης περιφέρειας μέσης (69%). Η αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της ασθένειας συσχετίστηκε σε χρόνια κατάθλιψη μεγαλύτερης διάρκειας. Μη ισορροπημένες διατροφικές συνήθειες βρέθηκαν στο 59% των ασθενών. Εκ των οποίων, 53% κατανάλωναν ανεπαρκή αριθμό γευμάτων, 46% έκτελούσαν ανεπαρκή διαστήματα μεταξύ των γευμάτων, ενώ το 55% κατανάλωναν τρόφιμα της αρέσκειάς τους σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα της Πορτογαλίας. Μόνο το 7% είχαν καλές διατροφικές συνήθειες σύμφωνα με τις συνιστώμενες διατροφικές συστάσεις. Το 78% των ασθενών κατανάλωναν τρόφιμα υψηλής θερμιδικής αξίας, ιδιαίτερα γλυκά. Επιπρόσθετα, εκτός από την καταγραφή των διατροφικών συνηθειών, αξιολογήθηκε η φυσική δραστηριότητα και βρέθηκε ότι το 87% των ασθενών είχαν καθιστική ζωή

και μόνο το 13% εκτελούσαν κάποιο είδος φυσικής δραστηριότητας (Correia & Ravasco, 2014).

7.4 Φαρμακευτική αγωγή και αύξηση βάρους

Πολύ συχνή φαίνεται να είναι η αύξηση του βάρους σε ασθενείς κατά τη διάρκεια αντικαταθλιπτικής αγωγής (Fernstrom και συν., 1988). Με κύρια φάρμακα τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά τα οποία έχουν συσχετιστεί ιδιαίτερα με την αύξηση του βάρους (Fernstrom και συν., 1981). Η αύξηση του βάρους φαίνεται να συσχετίζεται με την νευρωτική, άτυπη μη ενδογενής κατάθλιψη (Waissenburger και συν., 1985).

Η αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της αντικαταθλιπτικής αγωγής συμβάλλει πολύ συχνά στην περιορισμένη συμμόρφωση του ασθενή με την φαρμακευτική αγωγή. Σύμφωνα με μια περιγραφική διατμηματική μελέτη η οποία έγινε σε 362 καταθλιπτικούς ασθενείς ηλικίας από 18-65 ετών, οι οποίοι λάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή από 6 - 36 μήνες έδειξε ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως η σετραλίνη, η παροξετίνη, η σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη, η μιρταζαπίνη, η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη συσχετίστηκαν με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους το ελάχιστο 7%. Ενώ αντίθετα η χορήγηση φλουοξετίνης δεν επέφερε καμία διαφορά στο βάρος. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι τα περισσότερα από τα νεότερα αντικαταθλιπτικά επιφέρουν σημαντική αύξηση του βάρους. Ωστόσο περαιτέρω έρευνες πρέπει να γίνουν με μεγαλύτερο δείγμα ατόμων (Uguz και συν., 2015).

Σε μια άλλη μελέτη, θέλησαν να μελετήσουν σε 50 καταθλιπτικούς ασθενείς την αλλαγή στην επιλογή τροφίμων αλλά και στην όρεξη γενικότερα κατά τη διάρκεια ενός καταθλιπτικού επεισοδίου αλλά και κατά τη διάρκεια 4 μηνών αντικαταθλιπτικής αγωγής με ιμιπραμίνη και ταυτόχρονης ψυχοθεραπείας. Παρατήρησαν ότι κατά τη διάρκεια καταθλιπτικού επεισοδίου υπήρξε μια έντονη επιθυμία για κατανάλωση γλυκών (τροφίμων πλούσιων σε υδατάνθρακες και λίπος). Συγκεκριμένα το 39% των ασθενών ανέφερε ότι κατανάλωναν γλυκά 2-3 φορές την εβδομάδα όταν ένιωθαν καλά, αντίθετα όταν είχαν καταθλιπτική διάθεση ένιωθαν την επιθυμία για κατανάλωση γλυκού πολλές φορές την ημέρα. Εδώ να σημειώσουμε

οτι η επιλογή των τροφίμων κατά τη διάρκεια καταθλιπτικού επεισοδίου συσχετίστηκε αποκλειστικά με την γεύση των τροφίμων και όχι με την σύνθεση τους σε μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες, λίπος, πρωτεΐνες). Αντίθετα κατά τη διάρκεια αγωγής με ιμιπραμίνη δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην επιλογή των τροφίμων. Φαίνεται πως κατά τη διάρκεια αντικαταθλιπτικής αγωγής πολλά συμπτώματα της κατάθλιψης όπως είναι και η αλλαγή στην όρεξη άρχισαν να μειώνονται. Συγκεκριμένα, μετά το τέλος του πρώτου μήνα θεραπείας με ιμιπραμίνη οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν πλέον μειωμένη όρεξη όπως συνεβaine πριν την θεραπεία. Εκτός αυτού, μετά το τέλος των 4 μηνών θεραπείας με ιμιπραμίνη το 38% των ασθενών αύξησε το βάρος του πάνω απο 2,27 kg (Fernstrom και συν., 1981).

Σύμφωνα με μια προοπτική διαχρονική μελέτη υγείας η οποία έγινε στο Καναδά (NPHS), ήθελαν να μελετήσουν εάν τα μείζων καταθλιπτικά επεισόδια μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση του βάρους λόγω της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Η μελέτη διήρκεσε 12 χρόνια απο το 1994 έως 2006. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, στα άτομα τα οποία ήταν ηλικίας 18-65 ετών αυξήθηκε το βάρος τους με την πάροδο των χρόνων ενώ στα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών μειώθηκε το βάρος τους. Βέβαια, η μελέτη αυτή είχε μέτρια αποτελέσματα καθώς μέσα σε 12 χρόνια παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους κατά 1.1 kg και το BMI στα 0.3 kg/m² (Patten και συν., 2011).

7.5 Δίαιτα και Κατάθλιψη

Πολλές είναι οι κλινικές δοκιμές που έχουν γίνει σε καταθλιπτικά άτομα με παχυσαρκία με σκοπό την αλλαγή του τρόπου ζωής τους τόσο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας όσο και της κατάθλιψης (Waring και συν., 2014; Pagoto και συν., 2013; Linde και συν., 2011). Σύμφωνα με μελέτη του Simon και συν το 2010 φαίνεται πως η χορήγηση συμπεριφορικού προγράμματος απώλειας βάρους σε 203 καταθλιπτικές γυναίκες ηλικίας απο 40-65 έτη με BMI \geq 30 kg/m², κατά τη διάρκεια 6 μηνών, συνέβαλε στην μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Η παρέμβαση περιείχε δύο προγράμματα. Το πρώτο πρόγραμμα στόχευε στη διαχείριση του σωματικού βάρους ενώ το δεύτερο πρόγραμμα στόχευε και στη διαχείριση του

βάρους αλλά και στην καταπολέμηση της κατάθλιψης. Στο πρώτο πρόγραμμα οι εξεταζόμενοι λάμβαναν διατροφή των 1200-1500 θερμίδων (ανάλογα με το αρχικό βάρος του σώματος τους) με σκοπό την απώλεια βάρους απο 0,5-1 kg την εβδομάδα. Η πρόσληψη λιπαρών μειώθηκε στο 20% των συνολικών θερμίδων καθημερινά, ενώ αυξήθηκε η φυσική δραστηριότητα. Τους δόθηκε δίαιτα με καταναμεμημένα γεύματα αλλά και σωστή εκπαίδευση με σκοπό να ελέγχουν τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως η κατανάλωση σνάκ υψηλής ενεργειακής αξίας στο σπίτι. Εκτός αυτού το πρόγραμμα περιείχε γνωστικές και συμπεριφορικές στρατηγικές με σκοπό τον έλεγχο της διατροφής αλλά και της εκτέλεσης φυσικής δραστηριότητας. Η δεύτερη παρέμβαση περιείχε συμπεριφορικό πρόγραμμα απώλειας βάρους μαζί με γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία για την καταπολέμηση της κατάθλιψης. Τα άτομα αυτά ήταν υπο παρακολούθηση κατά διαστήματα 6,12, και 24 μηνών. Περίπου το 78% των ασθενών λάμβανε αντικαταθλιπτική αγωγή σε οποιαδήποτε φάση της έρευνας ενώ το 58% λάμβανε αντικαταθλιπτικά για τουλάχιστον 90 ημέρες. Κατά τη διάρκεια των 24 μηνών το σκόρ κατάθλιψης μειώθηκε σημαντικά τους πρώτους 6 μήνες αλλά παρέμεινε σταθερό κατά την διάρκεια της μετέπειτα παρακολούθησης. Η μέση απώλεια βάρους μειώθηκε κατά το αρχικό στάδιο της έρευνας μέχρι την 6μηνη παρακολούθηση αλλά δεν άλλαξε σημαντικά στη συνέχεια. Συγκεκριμένα κατά τους πρώτους 6 μήνες η μεγαλύτερη απώλεια βάρους στο 31% των ασθενών ήταν περισσότερο του 5% του σωματικού βάρους ενώ 12% εκ των οποίων έχασαν περισσότερο του 10%. Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών η απώλεια βάρους σχετίστηκε σημαντικά με την μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Επίσης η μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης σχετίστηκε με την αυξημένη φυσική δραστηριότητα κατά την περίοδο αυτή. Ωστόσο μετά τους 6 μήνες παρακολούθησης οι αλλαγές δεν ήταν σημαντικές. Φαίνεται πως γι' αυτό μπορεί να ευθύνεται η αδυναμία της στατιστικής ανάλυσης να εντοπίσει τις μικρές αλλαγές στην κατάθλιψη μετά την πάροδο των 6 μηνών. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν στο συμπέρασμα ότι η βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους κατά την διεξαγωγή του προγράμματος απώλειας βάρους, αλλά εξίσου και η μεγαλύτερη απώλεια βάρους μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η σχέση αυτή φαίνεται να είναι αμοιβαία ενισχυόμενη (Simon και συν., 2010).

7.6 Συμπέρασμα

Συνοψίζοντας, καταλαβαίνουμε πόσο σημαντική είναι η συνολική αξιολόγηση του καταθλιπτικού ασθενή με σκοπό τη χορήγηση εξατομικευμένης θεραπείας. Συγκεκριμένα, βλέπουμε πως η διατροφή παίζει πολύ σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόληψη όσο και στην καταπολέμηση της κατάθλιψης. Όπως είδαμε στα προηγούμενα κεφάλαια, πολλά διατροφικά στοιχεία όπως είναι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, γύρω από τα οποία, έχουν διεξαχθεί και οι περισσότερες έρευνες, διάφορες βιταμίνες όπως το φολικό οξύ, η βιταμίνη D αλλά και διάφορα ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος εμπλέκονται στα μονοπάτια της παθογένειας της κατάθλιψης. Βέβαια δεν θα πρέπει να ξεχνάμε το γεγονός ότι η κατάθλιψη είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και γι' αυτό δεν είμαστε σε θέση να πούμε με ακρίβεια ότι η έλλειψη κάποιων διατροφικών στοιχείων θα μπορούσε να ευθύνεται αυτή καθ' αυτή για την εμφάνισή της για το λόγο αυτό αναμένονται να γίνουν ακόμα περισσότερες έρευνες.

Ωστόσο, είναι πολύ σημαντικό τα καταθλιπτικά άτομα να ακολουθούν μια ισορροπημένη διατροφή η οποία θα βασίζεται στο μεσογειακό πρότυπο καθώς μια τέτοια διατροφή περιέχει όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά που φαίνεται να συμβάλλουν στην πρόληψη και την καταπολέμηση της κατάθλιψης. Εξίσου σημαντικό είναι να εντοπιστούν εγκαίρως οι διατροφικές ελλείψεις του καταθλιπτικού ασθενή και να διορθωθούν αλλάζοντας τις κακές διατροφικές συνήθειες των ατόμων αυτών αλλά και μέσω χορήγησης διατροφικών συμπληρωμάτων, όποτε είναι αναγκαίο καθώς όπως είδαμε σε πολλές έρευνες τα συμπληρώματα δρουν συνεργιστικά με την αντικαταθλιπτική θεραπεία.

Επιπρόσθετα, η κατανόηση των παραγόντων που ευθύνονται για τις διατροφικές διαταραχές των καταθλιπτικών ατόμων με σκοπό την χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας τόσο για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης όσο και για την αντιμετώπιση των διατροφικών προβλημάτων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Οι διαιτολόγοι πρέπει να είναι σε θέση να εκπαιδεύουν διατροφικά και συμπεριφορικά τον καταθλιπτικό ασθενή σχετικά με την ποιότητα και ποσότητα των τροφίμων που πρέπει να καταναλώνει και σχετικά με τον έλεγχο των ερεθισμάτων γύρω από τη διατροφή. Έτσι θα συμβάλλουν στην υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής ο οποίος θα περιλαμβάνει ισορροπημένες διατροφικές συνήθειες αλλά και φυσική

δραστηριότητα για την πρόληψη και καταπολέμηση της παχυσαρκίας και της ανορεξίας αντίστοιχα. Επιπλέον οι ειδικοί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις παρενέργειες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και να αναζητούν καλύτερη θεραπεία.

Τέλος, εξέχουσας σημασίας αποτελεί η γενικότερη συνεργασία, η ανταλλαγή απόψεων και ιδεών μεταξύ γιατρών, ψυχολόγων και διαιτολόγων με σκοπό την καλύτερη δυνατή θεραπεία του καταθλιπτικού ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abiemo E E, Alonso A, Nettleton J A, Steffen L M, Bertoni A G, Jain A. Relationships of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Br J Nutr* 2013, 28; 109 (8): 1490-7.

Aggett J, Harris J T. Current status of zinc in health and disease. *Arch. Dis. Childhood* 1979, 54, 909-917.

Agrawal A, Nelson E C, Littlefield A K, Bucholz K K, Degenhardt L, Henders A K. Cannabinoid receptor genotype moderation of the effects of childhood physical abuse on anhedonia and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012, 69 (7): 732-40.

Akbaraly T N, Brunner E J, Ferrie J E, Marmot M G, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry* 2009, 195: 408-413.

Akbaraly T N, Kumari M, Head J, Ritchie K, Ancelin M L, Tabak A G. Glycemia, Insulin Resistance, Insulin Secretion, and Risk of Depressive Symptoms in Middle Age. *Diabetes Care* 2013, 36:928-934.

Almeida O P, McCaul K, Hankey G J, Norman P, Jamrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:12, 86-94.

- Alonso J, Angermeyer M C, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha T S, Bryson H.
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.
- Alpert JE, Fava M. *Nutrition and depression: the role of folate. Nutr Rev 1997, 55(5):145–9.*
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. APA, Washington, 1994.*
- Amminger G P, Schafer M R, Papageorgiou K, Klier C M, Cotton S M, Harrigan S M. *Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2010, 67:146–154.*
- Amr M, El-Mogy A, Shams T, Vieira K, Lakhan S E. *Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Nutrition Journal 2013, 12:31.*
- Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Pezawas L, Rössler W. *Recurrent brief depression as an indicator of severe mood disorders. In: Marneros A, Goodwin F K, eds. Bipolar disorders. Mixed states, rapid cycling, and atypical forms. Cambridge University Press, 2005.*

Arborelius L, Owens M J, Plotsky P M, Nemeroff C B. The role of corticotropin- releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol 1999, 160 (1):1–12.

Aslund C, Leppert J, Comasco E, Nordquist N, Oreland L, Nilsson K W. Impact of the interaction between the 5HTTLPR polymorphism and maltreatment on adolescent depression: A population-based study. Behav Genet 2009, 39(5):524–31.

Beck A T. (Depression: Clinical, Experimental and Theoretical Aspects). Harper & Row 1967.

Beck A T. Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects. New York: Harper and Row 1967.

Beck A T. Cognitive Therapy and Emotional Disorders. International University Press: New York. Explanation of the original formulation of the concepts of negative schemata and affective biases, 1976.

Bet P M, Penninx B W, Bochdanovits Z, Uitterlinden A G, Beekman A T, van Schoor N M, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: new evidence for a gene-environment interaction. American Journal of Medical Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics 2009, 150B (5): 660–9.

- Bender D A, Totoe L. High doses of vitamin B6 in the rat are associated with inhibition of hepatic tryptophan metabolism and increased uptake of tryptophan into the brain. J Neurohem 1984, 43: 733-736.*
- Bloch M H, Hannestad J: Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry 2012, 17:1272-1282.*
- Blum I, Nessel L, Graff E, Harsat A, Gabbay U, Sulkes J. Food preferences, body weight, and platelet-poor plasma serotonin and catecholamines. Am J Clin Nutr 1993, 57(4):486-9.*
- Bodnar L M, Wisner K L. Nutrition and Depression: Implications for improving mental health among childbearing-aged woman. Biol Psychiatry 2005, 58:679-685.*
- Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci 2002, 4:7-20.*
- Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone B K, Carney M W P, Reynolds E H. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2000, 69:228–32.*
- Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005, 29:1103–12.*
- Bourre J M. Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry: mood, behavior, stress, depression, dementia and aging. Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry 2005, p 164.*

Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *ArchGenPsychiatry* 2007, 65 (2): 190–200.

Brehm JM, Acosta-Pe' rez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 186: 140–146.

Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: A review and a hypothesis concerning gene–environment interaction *Journal of Affective Disorders* 2008, 111: 1–12.

Carlsson A and Lindqvist M. Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino acids in rat brain. *Naunyn Schmrederbergs Arch Pharmak* 1978, 303, 157-164.

Carroll BJ. Monoamine precursors in the treatment of depression. *C/m Pharmac Ther* 1972, 12, 743-76.

Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2006, 1074, 261–271.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003, 301: 386–9.

- Carter F A, Bulik C M, Joyce P R. *Direction of weight change in depression. Journal of Affective Disorders* 1994, 30, 57-60.
- Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. *Role of neurotrophic factors in depression. Curr. Opin. Pharmacol* 2007, 7(1): 18-21
- Chambial S, Dwivedi S, Shukla K K, John P J, Sharma P. *Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. Ind J Clin Biochem* 2013, 28(4): 314–328.
- Charney DS. *Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. J Clin Psychiatry* 1998, 59 (14): 11–4.
- Christensen L, White B, Krietsch K. *Failure to identify an expectancy effect in nutritional research. Nutrition & Behavior* 1985, 2:149.
- Christensen L. *Issues in the design of studies investigating the behavioral concomitants of foods. J Consult Clin Psychol* 1991, 59: 874
- Christensen L. *The Effect of Carbohydrates on Affect. Nutrition, Immunology, Neuroscience, and Behavior: Part VI, 1997, 13: 503-514.*
- Chung H K, Cho Y, Choi S, Shin M J. *The Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Depressive Symptoms in Korean Adults: Findings from the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010. Plos one* 2014, (9): 6, e99185.

- Clark DA, Beck A T, (with Alford BA). *Scientific foundations of cognitive theory and therapy for depression*. New York: Wiley, 1999.
- Constance H. *Generation of stress in the course of unipolar depression*. *Journal of Abnormal Psychology* 1991, 100, 4 :555-561.
- Correia J, Ravasco P. *Weight changes in Portuguese patients with depression: which factors are involved?* *Nutrition Journal* 2014, 13:117.
- Costas B, Aragão C, Soengas J L, Míguez J M, Rema P, Dias J. *Effects of dietary amino acids and repeated handling on stress response and brain monoaminergic neurotransmitters in Senegalese sole (Solea senegalensis) juveniles*. *Comparative Biochemistry and Physiology* 2012, (161): 18–26.
- Couto, E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K. *Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort*. *Br. J Cancer* 2011, 104, 1493–1499.
- Dakshinamurti K, Paulose C S, Viswanathan M, Siow Y L, Sharma S K, Bolster B. *Neurobiology of pyridoxine*. *Ann. NY Acad. Sci* 1990, 585: 128–144.
- D'Alessandro A , De Pergola G *Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People*. *Nutrients*, 2014, 6, 4302-4316.
- Dimidjian S, Barrera Jr M, Martell C, Munoz RF, Lewinsohn PM . *The origins and current status of behavioral activation treatments for depression*. *Annu Rev Clin Psychol* 2011, 7: 1–38.

- Dipnall J F, Pascoa J A, Meyerb D, Berka M, Williamsa L J, Dodda S. The association between dietary patterns, diabetes and depression. Journal of Affective Disorders 2015, 174, 215-224.*
- Donofry S D, Roecklein K A, Rohan K J, Wildes J E, Kamarck M L. Prevalence and correlates of binge eating in seasonal affective disorder. Psychiatry Research 2014, 217, 47-53.*
- Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress related mood disorders. Biol. Psychiatry 2006, 59 (12): 1116-1127.*
- Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry 2007, 64: 327-37.*
- Eccleston D, Ashcroft G W, Crawford T B. Effect of tryptophan administration on 5HIAA in cerebrospinal fluid in man, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1970, (33): 269-272.*
- E De Long N, Hyslop J R, Raha S, Hardy D B, Holloway A C. Fluoxetine-induced pancreatic beta cell dysfunction: New insight into the benefits of folic acid in the treatment of depression. Journal of Affective Disorders 2014, 166, 6-13.*
- Ekmekcioglu C. Are proinflammatory cytokines involved in an increased risk for depression by unhealthy diets? Medical Hypotheses 2012, (78): 337-340.*
- Elhwuegi A S. Central monoamines and their role in major depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2004, 28: 435-451.*

El Yacoubi M, Bouali S, Popa D, Naudon L, Leroux-Nicollet I, Hamon M, et al. Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100, 10 : 6227–6232.

Eyles D W, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath J J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanat 2005, 29:21-30

Eysenck HJ, Eysenck SBG. Manual of the Eysenck Personality Inventory. London: Hodder & Stoughton 1975.

Farmer A, Redman K, Harris T, Mahmood A, Sadler S, Pickering A, et al. Neuroticism, extraversion, life events and depression. British Journal of Psychiatry 2002, 181, 118 – 122.

Fernstrom J D, Wurtman R J. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. Science 1971, 174 (13): 1023–1025.

Fernstrom, J D, Wurtman R J, Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. Science 1972, 178, (59): 414–416.

Fernstrom J D. Effects of the Diet on Brain Neurotransmitters. Progress in endocrinology and metabolism 1977.

Fernstrom M H, Krowinski R L, Kupfer D J. Appetite and Food Preference in Depression: Effects of Imipramine Treatment. Biol Psychiatry 1981, 22 529-539.

Fernstorm M H, Krowinski R L, Kupfer D J. Appetite and food preference in depression: effects of imipramine treatment. Biol Psychiatry 1987, (22): 529-39.

Fernstrom M H, Kupfer D J. Antidepressant-Induced Weight Gain: A Comparison Study of Four Medications. Psychiatry Research 1988, 26, 265-271.

Fernstrom J D, Fernstrom M H. Tyrosine, Phenylalanine, and Catecholamine Synthesis and Function in the Brain. J. Nutr 2007, 137: 1539-1547.

Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. Med Hypotheses 2009, 72: 314-321.

Freeman M P, Hibbeln J R, Wisner K L, Davis J M, Mischoulon D, Peet M. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. J. Clin. Psychiatry 2006, 67:1954-1967.

Frewen PA, Dozois DJA. Social, achievement, and control dimensions of personality-life event vulnerability to depression. Cognitive Therapy and Research 2006, 30: 1-17.

Fu A L, Wu S P, Dong Z H, Sun M J. A novel therapeutic approach to depression via supplement with tyrosine hydroxylase. Biochemical and Biophysical Research Communications 2006, 351, 140–145.

Fujita M, Dennis SC, Innis RB. Imaging Serotonergic Neurotransmission in Depression: Hippocampal Pathophysiology May Mirror Global Brain Alterations Biol Psychiatry 2000, 48: 801–812.

Gariballa S, Forster S. Effects of dietary supplements on depressive symptoms in older patients: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Clin Nutr 2007, 26(5):545–51.

Garvey MJ, Wesner R, Godes M. Comparison of seasonal and nonseasonal affective disorders. Am J Psychiatry 1988, 145: 100.

Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS, Gautam S.. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. Indian Journal of Psychiatry 2012, 54, (3):244-7.

Gelenberg A J, Wojcik J D, Growdon J H, Sved A F, Wurtman R J. Tyrosine for the treatment of depression. Am J Psychraf 1980, 137, 622-623.

Gelenber A J, Wojcik J D, Gibson C J, Wurtman R J. Tyrosine for Depression. I psychtar Res, 1982, 1983, 17, 2: 175-180.

- Gertsik L, Poland R E, Bresee C, Rapaport M H. Omega-3 Fatty Acid Augmentation of Citalopram Treatment for Patients with Major Depressive Disorder. J Clin Psychopharmacol 2012, 32(1): 61–64.*
- Green P, Gispan-Herman I, Yadid G. Increased arachidonic acid concentration in the brain of Flinder Sensitive Line rats, an animal model of depression. J Lipid Res 2005,(46):1093-1096.*
- Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F. Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2014, 16 pages.*
- Gutierre A, Alino L I. Tryptophan and an MAOI (niala-mide) in the treatment of depression: a double-blind study. International Pharmacopsychiatry 1971, 6 :92–97.*
- Hammen C. Generation of stress in the course of unipolar depression. Journal of Abnormal Psychology 1991, 100: 555–561.*
- Hansen F, de Oliveira D L, Amaral F U Í, Guedes F S, Schneider T J, Tumelero A C. Effects of chronic administration of tryptophan with or without concomitant fluoxetine in depression-related and anxiety-like behaviors on adult rat. Neuroscience Letters 2011, (499) 59–63.*
- Hallion LS, Ruscio AM (in press). A meta-analysis of the effect of cognitive bias modification on anxiety and depression. Psychological Bulletin 2011, 137, 6: 940- 958.*

Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contribution so fearfully adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29 (4): 641–8.

Heim C, Bradley B, Mletzko TC, Deveau TC, Musselman DL, Nemeroff CB, et al. Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. *Front Behav Neurosci* 2009, 3: 41.

Heine V, Maslam S, Zareno J, Hoels M, Lucassen P J. Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *European Journal of Neuroscience* 2004, 19, 131–144.

Herbert V, Zalucky R. Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism folic acid clearance studies. *J Clin Invest* 1962, 41:1263–76.

Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, et al. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol* 2006, 18 (6): 393–411.

Herman C P, Polivy J. Restrained eating. In: Stunkard, A.J., ed. *Obesity*. Philadelphia: Saunders 1980, pp. 208-225.

Hibbeln J R. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J. Affect Disord* 2002, 69 : 15-29.

- Hibsher J A, Herman C P. Obesity, dieting and the expression of 'obese' characteristics. *J Camp Physiol Psychol* 1977, 2: 374-380.
- Hill MN, McLaughlin RJ, Bingham B, Shrestha L, Lee TT, Gray JM, et al. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107 (20): 9406–11.
- Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, et al. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur Psychiatry* 2008, Sep, 23 (6): 421- 429.
- Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamaki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatr* 2003, 3:17.
- Hinz M, Stein A, Uncini T. Monoamine depletion by reuptake inhibitors. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2011, 3: 69–77.
- Hinz M, Stein A, Uncini T. 5-HTP efficacy and contraindications. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012, 8: 323–328.
- Hoang M T, DeFina L F, Willis B L. Association between low serum 25 hydroxy Vitamin D and depression in a large sample of healthy adults: The Cooper Center Longitudinal Study. *Mayo Clinique Proc* 2011, 86, 1050–1055.
- Holsboer F. The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology* 2000, 23: 477–501.

Hollon SD, Stewart MO, Strunk D. *Enduring effects for cognitive behavior therapy in the treatment of depression and anxiety. Annu Rev Psychol* 2006, 57:285–315.

Holick M F. *The Vitamin D Solution: A 3-Step Strategy to Cure Our Most Common Health Problem. New York: Hudson Street Press, 2010.*

Horrobin P M. *A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:913–919.

Hornung OP, Heim CM. *Gene–environment interactions and intermediate phenotypes: early trauma and depression. Institute of Medical Psychology* 2014, February.

Howren M B, Lamkin D M, Suls J. *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med* 2009, 71 (2): 171–86.

Huang E P. *Metal ions and synaptic transmission. Think zinc. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94:13386-13387.*

Huang EJ, Reichardt LF. *Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. Annu. Rev. Biochem* 2003, 72, 609-642.

Huanga F, Li J, Shia H L, Wanga T T, Muhtara W, Dub M, Zhanga B B, Wua H, Yanga L, Hua Z B, Wu X J. *Simultaneous quantification of seven hippocampal neurotransmitters in depression mice by LC–MS/MS.. Journal of Neuroscience Methods* 2014, 229: 8–14.

Hurskainen A R, Virtanen J K, Tuomainen T P, Nurmi T, Voutilainen S. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland. *Diabetes Metab Res* 2012, 28: 418–423.

Isaac M. Where are we going with SSRIs? *European Neuropsychopharmacology* 3 1999, S101–S106.

Istvan J, Zavela K, Weidner G. Body weight and psychological distress in Nhanes I. *Int J Obes*, 1992, (16): 999–1003.

Jacka F N, Pasco J A, Mykletun A, Williams L J, Hodge A M, O'Reilly S L. Association of Western and Traditional Diets With Depression and Anxiety in Women *Am J Psychiatry*, 2010, AiA:1–7.

Jacobsen JPR, Medvedev IO, Caron MG. The 5-HT deficiency theory of depression: perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2^{Arg}439^{His} knockin mouse. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2012, 367: 2444–2459.

John OP. The “big five” factor taxonomy: dimensions of personality in the natural language and in questionnaires, in *Handbook of Personality Theory and Research* 1990, pp 66–100.

Kahl KG, Greggersen W, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Bergmann- Koester CU, Dibbelt L, et al. Bone mineral density, bone turnover, and

osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder. Psychosom Med 2006, 68: 669-74.

Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Johannes J M.

Westerop V. Mediterranean diet of crete: foods and nutrient content. Journal of the American Dietetic Association 2000, 100, 12:1487-1493.

Kalivas P W, Volkow N D. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. Am J Psychiatry 2005, 162:1403–13.

Kalueff A V, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. Curr Opin Clin Nutr, 2007, 10:12-9.

Kandiah J, Yake M, Jones J, Meyer M. Stress influences appetite and comfort food preferences in college women. Nutr Res 2006, (26): 118–23.

Kastorini C M, Milionis H J, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos J A, Panagiotakos D B, The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J. Am. Coll. Cardiol, 2011, 57, 1299–1313.

Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. The assessment of dependence in the study of stressful life events: validation using a twin design. Psychol Med 1999, Nov, 29 (6): 1455-60.

Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and Major Depression. Arch Gen Psychiatry 2006, 63: 1113-1120.

- Kesby J P, Eyles D W, Burne T H, McGrath J J. *The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. Mol Cell Endocrinol* 2011, 347: 121–127.
- Kessler R C, Berglund P, Demler O, Kin R, Merikangas K R, Walters E E. *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry* 2005, 62: 593–602.
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. *Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. J Neurosci* 2005, 25 (49): 11 489–93.
- Kivimaki M, Lawlor D A, Singh-Manoux A, Batty G D, Ferrie J E, Shipley M J, *Common mental disorder and obesity—insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study. BMJ* 2009, b3 765:339.
- Klaassen T, Riedel W J, van Someren A, Deutz N E, Honig A, van Praag H M. *Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first degree relatives of patients with affective disorders. Biol Psychiatry* 1999, 46:489– 97.
- Kohatsu W. *Nutrition and Depression. Explore* 2005, (47):4-6.
- Koster A, van Gool C H, Kempen G I, Penninx B W, Lee J S, Rubin S M. *Late-life depressed mood and weight change contribute to the risk of each other. Am J Geriatr Psychiatry* 2010, 18(3): 236–244.
- Kuczmarski M F, Cremer A, Hotchkiss L, Cotugna N, Evans M K, Zonderman A B. *Higher HEI-2005 scores associated with reduced symptoms of depression in an urban population: Findings from the Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span (HANDLS) study. J Am Diet Assoc* 2010, 110 (3) : 383–389.

Lapid M I, Cha S S, Takahashi P Y. Vitamin D and depression in geriatric primary care patients. *Clinical Interventions in Aging* 2013, 8 509–514.

Lauer J W, Inskip W M, Bernsohn J, Zeller E A. Observations on schizophrenic patients after iproniazid and tryptophan. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1958, 80: 122–130.

Lazarou C, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: An overview of existing evidence and implications for practice. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2010, 16: 161–166.

Lee N S, Wagner G C, Trout J R, Fisher H. Fenfluramine-Induced Behavior Changes in Rats Prefed Serotonin-Altering Amounts of Tryptophan and Pyridoxine. *Pharmacology B to chemtstry & Behator*, 1987, pp 565-571.

Lee S, Jeong J, Kwak Y, Ki Park S. Depression research: where are we now? *Molecular Brain* 2010, 3:8.

Lehto S M, Ruusunen A, Tolmunen T, Voutilainen S, Tuomainen T P, Kauhanen J. Dietary zinc intake and the risk of depression in middle-aged men: a 20-year prospective follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 2013, 5;150(2):682-5.

Le Port A, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Ce 'dric L, Hermann N. Association between Dietary Patterns and Depressive Symptoms Over Time: A 10-Year Follow-Up Study of the GAZEL Cohort. *Cohort. PLoS ONE* 2012, 7(12): e51593.

Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. Clin Nutr 2006, 25(1):60–7.

Leung B M, Kaplan B J. Perinatal Depression: Prevalence Risks, and the Nutrition Link—A Review of the Literature. J American Dietetic Association 2009, 109:1566-1575.

Levinson D F, Umapathy C and Musthaq M. Treatment of Schizoaffective Disorder and Schizophrenia With Mood Symptoms. Am J Psychiatry 1999, 156:1138 1148.

Leyton M, Young S. N, Pihl R. O, Etezadi S, Lauze C, Blier R N P. Effects on Mood of Acute Phenylalanine/Tyrosine Depletion in Healthy Women. Neuropsychopharmacology 2000, 22:52–63.

Lin P Y, Su K P. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. J Clin Psychiatry 2007, 68:1056–1061.

Linde J A, Simon G E, Ludman E J, Ichikawa L E, Operskalski B H, Arterburn D. A randomized controlled trial of behavioral weight loss treatment versus combined weight loss/depression treatment among women with comorbid obesity and depression. Ann Behav Med 2011, 41(1):119-30.

- Liu RT, Alloy LB. *Stress generation in depression: A systematic review of the empirical literature and recommendations for future study. Clinical Psychology Review* 2010, July, pp 582–593.
- Lobato K R, Cardoso C C, Binfaré R W, Budni J, Wagner C L, Brocardo P S. *Alpha-Tocopherol administration produces an antidepressant-like effect in predictive animal models of depression. Behav Brain Res* 2010, 209 (2): 249-59.
- Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung T T, Li S, Willett W C. *The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr* 2014, 99 (1): 172-80.
- Lotrich F E, Sears B, McNamara R K. *Elevated ratio of arachidonic acid to long-chain omega-3 fatty acids predicts depression development following interferon-alpha treatment: relationship with interleukin-6. Brain Behav Immun* 2013, 31:48-53.
- Luciano M, Möttus R, Starr J M, McNeill G, Jia X, Craig L C. *Depressive symptoms and diet: their effects on prospective inflammation levels in the elderly. Brain Behavior and Immunity* 2012, 26 (5): 717-20.
- Macht M, Mueller J. *Immediate effects of chocolate on experimentally induced mood states. Appetite* 2007, 49, 667–674.
- MacLeod C, Rutherford E, Campbell L, Ebsworthy G, Holker L. *Selective attention and emotional vulnerability: assessing the causal basis of their association through the experimental manipulation of attentional bias. J Abnorm Psychol* 2002, 111: 107–123.

- Maddock J, Berry D J, Geoffroy M C, Power C, Hyppönen E. *Vitamin D and common mental disorders in mid-life: Cross-sectional and prospective findings. Clinical Nutrition* 2013, 32 758-764.
- Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. *Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014, 38: 173- 192.
- Maher T J. *Effects of nutrients on brain function. Progress in Brain Research* 2000, 122: 13.
- Maes M, Vandewoude M, Scharp S, De Clercq L, Stevens W, Lepoutre L. *Anthropometric and biochemical assessment of the nutritional state in depression: evidence for lower visceral protein plasma levels in depression. Journal of Affective Disorders* 1991, 23, 25-33.
- Maes M, D'Haese P C, Scharp S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe M E. *Hypozincemia in depression . Journal of Affective Disorders* 1994, 31, 135-140.
- Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, Christophe A. *Lower serum vitamin E concentrations in major depression another marker of lowered antioxidant defenses in that illness Journal of Affective Disorders,* 2000, 58, 241–246.
- Mann D. *Vitamin D deficiency linked to depression. 2012.*
- Maniam J, Morris M J. *The link between stress and feeding behavior. Neuropharmacology* 2012, 63:97–110.

Mann JJ, Malone KM, Psych MR, Sweeney JA, Brown RP, Markku L, et al. *Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. Neuropsychopharmacology 1996, 15: 576–86.*

Mann JJ. *Role of the Serotonergic System in the Pathogenesis of Major Depression and Suicidal Behavior. Neuropsychopharmacology 1999, 21: 99S–105.*

Markus C R, Panhuysen G, Tuiten A, Koppeschaar H, Fekkes D, Peters M L. *Does carbohydrate-rich, protein-poor food prevent a deterioration of mood and cognitive performance of stress-prone subjects when subjected to a stressful Task? Appetite 1998, 31: 49–65.*

Markus C R, Olivier B, Panhuysen G E M, Van der Gugten J, Alles M S, Tuiten A. *The bovine Protein α -lactalbumin increase the plasma ratio of tryptophan to the other large amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress. The American Journal of Clinical Nutrition 2000, 71: 1536–1544.*

Markus C R, Olivier B, de Haan E. *Whey protein rich in α -Lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. The American Journal of Clinical Nutrition 2002, 75, 1051–1056.*

Markus C R, Firk C, Gerhardt C, Kloek J, Smolders G F. *Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. Psychopharmacology Berl 2008, 201, (1): 107–114.*

- Marneros A. Mood disorders: epidemiology and natural history. Psychiatry 2006, 5:4.*
- Matthews A, MacLeod C. Induced emotional biases have causal effects on Anxiety. Cogn Emot 2002, 16: 310–315.*
- Mattson M P, Shea T B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci 2003, 26,137–146.*
- Matsumoto T, Rauskolb S, Polack M, Klose J, Kolbeck R, Korte M, et al. Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF. Nat. Neurosci 2008, 11(2): 131-133.*
- Matussek N. Biochemistry of depression [in German]. J Neural Transm 1972, 33: 223-234.*
- McCann J C, Ames B N. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? FASEB Journal 2008, 22, 982–1001.*
- McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. Ann Intern Med 2011, 155: 820–826.*
- McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. Neuropsychopharmacology 2000, 22: 108–124.*
- Meyers S. Use of Neurotransmitter Precursors for Treatment of Depression. Altern Med Rev 2000, 5 (1): 64-71.*
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. Nat Rev Neurosci 2011, 12 (9): 524–38.*

MinhTu T, Hoang B S, DeFina L F, Willis B L, Leonard D S, Myron F.
Association Between Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depression in a
Large Sample of Healthy Adults: The Cooper Center Longitudinal Study.
Mayo Clin Proc 2011, 86(11):1050-1055.

Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of
depression: a review of the evidence. Am J Clin Nutr 2002, 76:1158–61.

Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Dietary vitamin D intake and
prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan. Nutrition
2014, (14)00334-7.

Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression.
Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011, 7 (1): 9–13.

Morrison C D. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition?
Biochimica et Biophysica Acta 1792, 2009 401–408.

Muller N, Schwarz MJ. Immunological aspects of depressive disorders. Nervenarzt
2007, 78: 1261-73.

Myniec K, Davies C L, Budziszewska B, Opoka W, Reczyński W, Sowa –Kućma
M. Time course of zinc deprivation-induced alterations of mice behavior in
the forced swim test. Pharmacological Reports 2012, 64,567-□575.

Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of
major depressive disorder. Can Fam Physician 2011, 57:659-63.

Nakamura S. Amino acid metabolism in neurodegenerative diseases. *Nihon Rinsho* 1992, 50 (7): 1637–42.

Nanri A, Kimura Y, Matsushita Y, Ohta M, Sato M, Mishima N. Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010, 64, 832–839.

National Institute for Health and Clinical Excellence. *Clinical Guideline 90. Depression in adults (update): full guideline*, <http://guidance.nice.org.uk/CG90/Guidance> 2009.

National Institute for Clinical Excellence *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults* 2009.

Nemeroff CB. *The Neurobiology of Depression*. *Scientific American* 1998, June.

Nemeroff CB, Dunlop BW. *The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64 (3): 327-337.

Nemeroff CB, Benattia ER I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME, et al. *Comprehensive pooled analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine vs SSRIs*. *Biol Psychiatry* 2008, 63: 424–34.

Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker R H. *Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study*. *Am J Psychiatry* 2006, 163:1098–110.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. *Neurobiology of depression*. *Neuron* 2002, 34 (1): 13–25.

Netoa FL, Borgesa G, Sanchezb ST, Micob JA, Berrocosob E. Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence. *Current Neuropharmacology* 2011, 9, 530-552.

Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of CREB in rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 1996, 16 (7): 2365-2372.

Nordquist N, Oreland L. Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders - a review. *Journal of Medical Sciences* 2010, 115: 2–10.

Nowak G, Siwek M, Dudek D, Ziêba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: A Preliminary placebo controlled study. *Pol. J. Pharmacol* 2003, 55, 1143–1147.

O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004, 19: 397- 403.

Oliver G, Wardle J. Perceive effects of stress on food choice. *Physiol Behav* 1999, (66): 511–5.

Oliver G, Wardle J E, Gibson L. Stress and food choice: a laboratory study. *Psychosom med* 2000, (62): 853–65.

O'Leary O F, Dinan T G, Cryan J.F. Faster,better,stronger:Towards new antidepressant therapeutic strategies. *European Journal of Pharmacology* 2014.

- Onyike C U, Crum R M, Lee H B, Lyketsos C G, Eaton W W. Is Obesity Associated with Major Depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am. J. Epidemiol 2003, 158 (12): 1139-1147.*
- Oren DA, Rosenthal NE. Seasonal affective disorders. In: Paykel ES. Handbook of affective disorders. New York: The Guilford Press, 1992.*
- Ormel J, Oldehinkel AJ, Brilman EI. The interplay and etiological continuity of neuroticism, difficulties, and life events in the etiology of major and subsyndromal, first and recurrent depressive episodes in later life. Am J Psychiatry 2001, 158: 885–891.*
- Otto S J, de Groot R H, Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2003, 69 : 237-243.*
- Owen A J, Batterham M J, Probst Y C, Grenyer B F S, Tapsell L C. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? European Journal of Clinical Nutrition 2005, 59, 304–306.*
- Pagoto S, Schneider K L, Whited M C, Oleski J L, Merriam P, Appelhans B. Randomized controlled trial of behavioral treatment for comorbid obesity and depression in women: the Be Active Trial. Int J Obes 2013, 37(11):1427-34.*
- Payne M E, Steck S E, George R R, Steffens D C. Fruit, vegetable, and antioxidant intakes are lower in older adults with depression. J Acad Nutr Diet 2012, 112(12):2022-7.*

Parylak S L, Koob G F, Zorrilla E P. The dark side of food addiction. Physiology & Behavior 2011, 104, 149–156.

Pascoe M C, Crewther S G, Carey L M, Crewther D P. What you eat is what you are e A role for polyunsaturated fatty acids in neuroinflammation induced depression? Clinical Nutrition 2011, 30: 407- 415.

Patten S B, Williams J V, Lavorato D H, Khaled S, Bulloch A G. Weight gain in relation to major depression and antidepressant medication use. Journal of Affective Disorders 2011, 134(1-3): 288-93. 2011.

Pickering M, Cumiskey D, O’Conner JJ. Actions of TNF- α on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. Exp Physiol 2005, 90: 663- 70.

Pine D S, Goldstein R B, Wolk S, Weissman M M. The association between childhood depression and adulthood body mass index. Pediatrics 2001, (107): 1049–1056.

Picotto G, Liaudat A C, Bohl L, Talamoni N T. Molecular aspects of vitamin d anticancer activity. Cancer Invest, 2012, 30: 604–614.

Polivy J, Herman C P. Clinical depression and weight change: A complex relation. Journal of Abnormal Psychology 1976, 85:338-340.

Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for depression due to a general medical condition immunotherapy and antidepressive treatment. Int J Neuropsychopharmacol 2002, 5: 389–99.

*Popa T A, Ladea M. Nutrition and depression at the forefront of progress
Journal of Medicine and Life 2012, 5, 4: pp.414-419.*

*Puchacz E, Stumpf W, Stachowiak E K, Stachowiak M K. Vitamin D increases
expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. Mol.
Brain Res 1996, 36, 193–196.*

*Quintin P, Benkelfat C, Launay J M, Arnulf I, Pointreau-Bellenger A, Barbault S,
Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected
relatives with bipolar affective disorder. Biol Psychiatry 2001, 50:184–190.*

*Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the
pathogenesis of depression. Trends Immunol 2006, 27: 24–31.*

*Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline serotonin. Science 1948, 108:
329–330.*

*Rechenberg K, Humphries D. Nutritional interventions in depression and Perinatal
depression. Yale Journal of biology and medicine 2013, 86:127-137.*

*Reiter E, Jiang Q, Christen S. Anti-inflammatory properties of α - and γ -tocopherol.
Molecular aspects of medicine 2007, 28, (5-6): 668-691.*

*Reynolds E H. Folic acid, ageing, depression, and dementia. Brit Med J 2002,
324:1512–5.*

Richards D. Prevalence and clinical course of depression: A review. Clinical Psychology 2011, Review 31: 1117–1125.

Rijavec N & Novak Grubic V. Depression and Pain: Often together but still a clinical Challenge - A Review. Psychiatria Danubina 2012, pp 346-352.

Robins CJ, Ladd J, Welkowitz J, Blaney P H, Diaz R, Kutcher G. The personal style inventory: Preliminary validation studies of new measures of sociotropy and autonomy. Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment 1994, 16: 277–300.

Roiser J P, Elliott R and Sahakian B J. Cognitive Mechanisms of Treatment in Depression. Neuropsychopharmacology Reviews 2012, 37, 117–136.

Roy A, Hodgkinson CA, Deluca V, Goldman D, Enoch MA. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. J Psychiatr Res 2012, 46 (1): 72–9.

Runge MS, Greganti MA. Παθολογία ΙΙ. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2006.

Rush A J, Weissenburger J E. Melancholic symptom features and DSM-IV. Am J Psych 1994, 151:489–498.

Russo S, Kema I P, Fokkema M R, Boon J C, Willemse P H, de Vries E G. Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. Psychosom. Med 2003, (65) 665–671.

Sagoo P, Chan G, Larkin DF, George AJ. Inflammatory cytokines induce apoptosis of corneal endothelium through nitric oxide. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2004, (45): 3964- 73.

Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66(10):1090-8.

Sánchez-Villegas A, Verberne L, De Irala J, Ruíz-Canela M, Toledo E, Serra-Majem L. Dietary Fat Intake and the Risk of Depression: The SUN Project. *PLoS ONE* 2011, 6 (1): e16268.

Sánchez-Villegas A, Martínez-González M A. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Medicine* 2013, 11:3.

Sánchez-Villegas A, Martínez-González M A, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas M I. Mediterranean dietary pattern and depression: the Predimed randomized trial. *BMC Medicine* 2013, 11:208.

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57: 925–935.

Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatr Clin N Am* 2012, 35: 51–71

Sayegh R, Schiff I, Wurtman J, Spiers P, McDermott J, Wurtman R. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1995, 86(4): 520–528.

Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007, 20: 713–719.

Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E et al., Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochemistry International* 2013, 62: 324–329.

Sharpley A L, Hockney R, Peake, L M, Geddes J R, Cowen P J. Folic acid supplementation for prevention of mood disorders in young people at familial risk: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 2014, 167: 306–311.

Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants.. *Exp Physiol* 1997, 82 (2): 291-5.

Simon GE, Korff VM. Suicide mortality among patients treated for depression in an insured population. *Am J Epidemiol* 1998, 147: 155-60.

Simon G E, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti D L, Crane P K, van Belle G. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63(7):824-30.

Simon G E, Ludman E J, Linde J A, Operskalski B H, Ichikawa L, Rohde P. Association between obesity and depression in middle-aged women, 2008, *30(1):32-9.*

Simon G E, Rohde P, Ludman E J, Jeffery R W, Linde J A, Operskalski B H. Association between change in depression and change in weight among women enrolled in weight loss treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2010, 32(6):583-9.

- Simon J, Pilling S, Burbeck R, Goldberg D Treatment options in moderate and severe depression: decision analysis supporting a clinical guideline. *Br J Psychiatry* 2006, 189: 494–501.
- Simopoulos A P. The Mediterranean diets: what is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J. Nutr* 2001, 131, 3065–3073.
- Sjöholm L, Lavebratt C, Forsell Y. A multifactorial developmental model for the etiology of Major Depression in a population-based sample. *Journal of Affective Disorders* 2009, 113: 66–76.
- Smith R S. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991, 35 (4): 298–306.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expressing of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J. Neurosci* 1995a, 15: 1768–1777.
- Solomons N W. Zinc and copper. In: M.E. Shils and V.R. Young (Eds.), *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lea & Febiger, Philadelphia 1988, pp . 2388262.
- Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: Possible interactions in depression? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014, (48): 268–276.
- Stoll A L, Severus W E, Freeman M P, Rueter S, Zboyan H A, Diamond E. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:407–412.
- Stone T W. Inhibitors of the kynurenine pathway. *Eur. J. Med. Chem* 2000, (35): 179–186.

- Stunkard A, Messick S. The three factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger.. Journal of Psychosomatic Research, 1985, 29, pp. 71-83.*
- Stunkard A J, Fernstrom M H, Price A, Frank E, Kupfer D J. Direction of weight change in recurrent depression. Consistency across episodes 1990, 47(9):857-60.*
- Suh S W, Won S J, Hamby A M, Yoo B H, Fan Y, Sheline C T. Decreased brain zinc availability reduces hippocampal neurogenesis in mice and rats. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 2009, 29, 1579–1588.*
- Su K P, Shen W W, Huang S Y. Omega-3 fatty acids as a psychotherapeutic agent for a pregnant schizophrenic patient. Eur. Neuropsychopharmacol 2001, 11:295–299.*
- Sutton J M, Mineka S, Zinbarg RE, Craske MG, Griffith JW, Rose RD. The Relationships of Personality and Cognitive Styles with Self-Reported Symptoms of Depression and Anxiety. Cogn Ther Res 2011, 35: 381–39.*
- Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctot K L. Zinc in Depression: A Meta-Analysis. Biol Psychiatry 2013, 74:872-878.*
- Symonds C and Anderson I M. Unipolar depression and dysthymia. Medicine Psychiatric Disorders 2012, 40:11.*
- Szewczyk B, Kubera M, Nowak G. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011, 29; 35(3):693-701.*

Taylor M J, Carney S M, Goodwin G M, Geddes J R: Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychopharmacol 2004, 18:251-256.

Taylor S, Stein M B. The future of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in psychiatric treatment Medical Hypotheses 2006, 66,14–2.

Takeda A, Tamano H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. Brain Research Reviews 2009, 62, 33–44.

Talaulikar V, Arulkumaran S. Folic acid in pregnancy. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine 2013, 23:9.

Tamatam A, Khanum F, Bawa A S . Genetic biomarkers of depression. Defence Food Research Laboratory 2012 , 18 : 1 p 20-33.

Tassabehji N M, Corniola R S, Alshingiti A, Levenson C W. Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats. Physiology and Behavior 2008, 20;95(3):365-9.

Terracciano A, Lobina M, Piras MG, Mulas A, Cannas A, Meirelles O, et al. Neuroticism, depressive symptoms, and serum BDNF. Psychosom Med 2011, 73(8): 638–642.

- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al
*Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry* 2006, 163: 28–40.44.
- Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. *Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. General Hospital Psychiatry* 2015, 37(1):46-8.
- Umhau J C, George D T, Heaney R P, Lewis M D, Ursano R J. *Low Vitamin D status and suicide: A case-control study of active duty military service members. Plos one* 2013, 8(1):e51543.
- Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani S E, Valderas-Martinez P, Salas-Salvado J. *The Mediterranean Diet Pattern and Its Main Components Are Associated with Lower Plasma Concentrations of Tumor Necrosis Factor Receptor 60 in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. The Journal of Nutrition* 2012, 142: 1019–1025.
- Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. *5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. J. Neurosci* 1997, 17: 2785–2795.
- Vaswani M, Linda F K, Ramesh S. *Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. Progress in Neuro Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003, 27: 85– 102.

Vaz J S, Kac G, Nardi A E, Hibbeln J R. *Omega-6 fatty acids and greater likelihood of suicide risk and major depression in early pregnancy. J Affect Disord* 2014, 0: 76–82.

Venkatasubramanian R, Kumar C N, Pandey R S. *A randomized double-blind comparison of fluoxetine augmentation by high and low dosage folic acid in patients with depressive episodes. J.Affect.Disord* 2013, 150,644–648.

Volker D, Jade NG. *Depression: Does nutrition have an adjunctive treatment role? Nutrition & Dietetics* 2006, (63): 213–226.

Waissenburger J, Rush A J, Giies D E, Stunkard A J. *Weight Change in Depression. Psychiatry Research* 1985, 17, 275-283.

Waring M E, Schneider K L, Appelhans B M, Busch A M, Whited M C, Rodrigues S. *Early-treatment weight loss predicts 6-month weight loss in women with obesity and depression: implications for stepped care. J Psychosom Res* 2014, 76 (5): 394-9.

Washington D C. *Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline.: National Academy Press* 1998.

Wójcik J, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Grabowska M, Marcinek A, Florek E. *Antepartum/postpartum depressive symptoms and serum zinc and magnesium levels. Pharmacological reports* 2006, 58, 571-576.

Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, et al. *Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. Nat. Neurosci* 2005, 8 (8): 1069-107.

Wozniak J, Biederman J, Mick E, Waxmonsky J, Hantsoo L, Best C. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007, 17:440–447.

Wurtman, J Wurtman R, Mark S, Tsay R, Gilbert W, Growdon, J.
Dextrofenfluramine selectively suppresses carbohydrate snacking by obese subjects. Int. J. Eat Disord 1985, 4, 89-99.

Wurtman R J, Wurtman J J. Carbohydrates and depression. *Sci Am*, 1989, (1): 68–75.

Wurtman J J. Depression and weight gain: the serotonin connection. *Journal of Affective Disorders*, 1993, 29, 183-192.

Wurtman R J, Wurtman J J. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes. Res* 1995, 4: 477–480.

Yen K P. Depression-The Diet Connection. *Geriatric Nursing* 2005, (3):143-4.

Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K, Kimura T, Young LJ, Onaka T, et al. Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor-expressing serotonergic neurons in mice. *J Neurosci* 2009, 29 (7): 2259–71.

Young S N, Smith S E, Pihl R O, Ervin F R. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 1985, 87:173–7.

Young S N. Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. *J. Psychiatry Neurosci* 1991, (16) 241–246.

Young S N. Behavioral Effects of Dietary Neurotransmitter Precursors: Basic and Clinical Aspects. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 1996, 313-323.

Zhang M, Robitaille L, Eintracht S, Hoffer L J. Vitamin C provision improves mood in acutely hospitalized patients. Nutrition 2011, 27 (5): 530-3.

Zellner D A, Loaiza S, Gonzalez Z, Pita J, Morales J. Food selection changes under stress. Physiol Behav 2006, (87): 789–93.

Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2011, 35: 722–729.