

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ
ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ
ΥΠΟΒΑΘΡΟ, ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»

ΦΛΩΡΕΝΤΙΑ ΣΑΒΒΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ
ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ
ΥΠΟΒΑΘΡΟ, ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»

ΦΛΩΡΕΝΤΙΑ ΣΑΒΒΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ. ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΚΟΚΚΙΝΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 29.01.2019

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τον κύκλο των Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο Καθηγητή κ. Ν. Τεντολούρη καθώς και όλο το ανθρώπινο δυναμικό του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για την άρτια οργάνωση και πραγμάτωση του προγράμματος αυτού. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην επιμελήτρια κ. Π. Κατσάνου για την έμπνευση και τη σημαντική βοήθεια.

Ευχαριστώ την οικογένειά μου για την ηθική της στήριξη καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Τέλος, αφιερώνω την διπλωματική μου εργασία στον σύζυγο μου Άρη και στο παιδάκι που σε λίγο καιρό θα έχουμε κοντά μας.

Αθήνα, 2019

Φλωρεντία Σάββα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	6
Summary.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
1. Κατάθλιψη.....	8
1.1 Επιδημιολογία.....	8
1.2 Διάγνωση.....	9
1.3 Μέσα ελέγχου – Screening tools	10
1.4 Παθοφυσιολογία	11
2. Σακχαρώδης Διαβήτης	19
2.1 Ορισμός.....	19
2.2 Επιδημιολογία.....	19
2.3 Ταξινόμηση.....	19
2.4 Παθοφυσιολογία	20
2.4.1 Αιτιοπαθογένεια Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1	20
2.4.2 Αιτιοπαθογένεια Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.....	21
3. Κατάθλιψη και Σακχαρώδης Διαβήτης.....	23
3.1 Επιδημιολογία.....	23
3.2 Πρόγνωση	26
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
1. Σκοπός.....	28
2. Μεθοδολογία	29
3. Αποτελέσματα.....	30
3.1 Γενετική σύνδεση.....	31
3.2 Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων	34
3.3 Φλεγμονή-οξειδωτικό στρες.....	37
3.4 Λεπτίνη-Γκρελίνη	44
3.5 Νευροτροφικός παράγοντας BDNF	51
3.6 Εντερικό μικροβίωμα-δυσβίωση	54
3.7 Μελέτες θεραπείας και των δύο διαταραχών	61
3.8 Περιορισμοί	64
4. Συμπεράσματα.....	66
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	67

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η κατάθλιψη αποτελούν δύο συχνές νόσους με συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό. Συνοδεύονται από μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα και αποτελούν σημαντικά προβλήματα για τη δημόσια υγεία. Η συνύπαρξη των δύο αυτών διαταραχών οδηγεί σε ακόμα μεγαλύτερη επιδείνωση της υγείας των νοσούντων ατόμων. Η σχέση σακχαρώδους διαβήτη και κατάθλιψης φαίνεται να είναι αμφίδρομη. Η φύση του κοινού βιολογικού υπόβαθρου και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών έχει μελετηθεί χωρίς να μπορούν να εξαχθούν καταληκτικά συμπεράσματα. Στην παρούσα μελέτη γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση των υποκείμενων μηχανισμών παθογένειας της κατάθλιψης σε διαβητικούς ασθενείς. Οι συχνότεροι μηχανισμοί που αναφέρονται είναι: οι κοινοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου, η διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες, νευροτροφικοί και νευροενδοκρινικοί μηχανισμοί ενώ πρόσφατα αναφέρεται και η εντερική δυσβίωση. Έχει επιχειρηθεί η μεταφορά αυτών των υποθέσεων σε μελέτες που στοχεύουν την κοινή αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη και της κατάθλιψης.

Summary

Diabetes mellitus and depression are two common diseases with an ever increasing prevalence. They are accompanied by high morbidity and mortality and are major public health problems. The coexistence of these two disorders leads to an even greater deterioration in the health of the patients. The relationship between diabetes and depression appears to be bidirectional. The study of the common biological background and pathophysiological mechanisms has not been conclusive. In this study, a literature review is carried out on the underlying mechanisms of the pathogenesis of depression in diabetic patients. The most frequent mechanisms which seem to be involved are: common genetic risk factors, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, immunological and inflammatory factors, neurotrophic and neuroendocrine dysfunction as well as intestinal dysbiosis which has recently been reported. It has been attempted to transfer these hypotheses to studies targeting the common treatment of diabetes mellitus and depression.

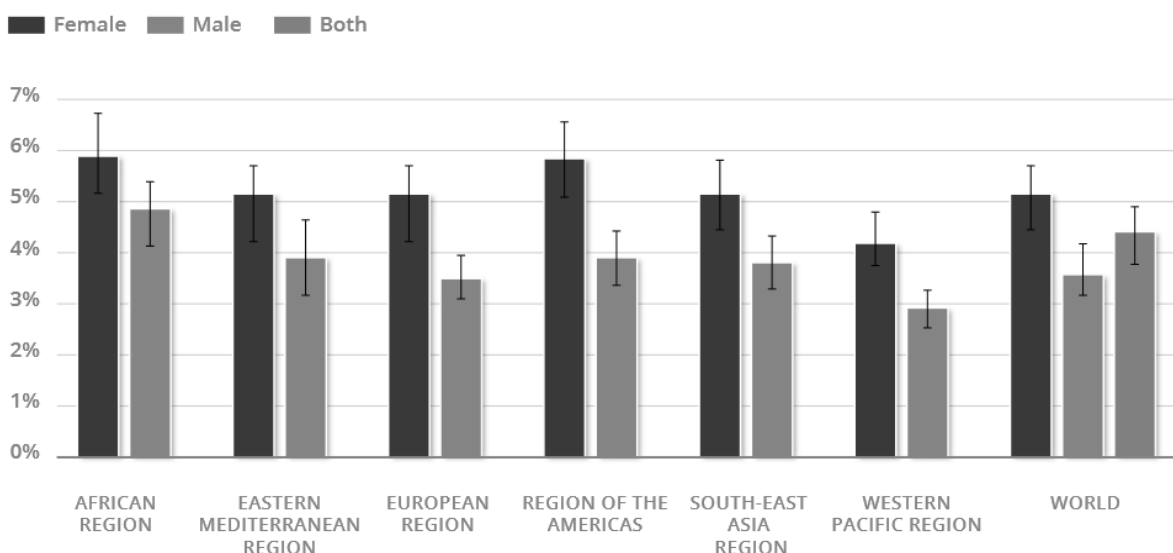
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ:

1.1 Επιδημιολογία:

Η κατάθλιψη (μείζων καταθλιπτική διαταραχή) αποτελεί μια κοινή ψυχική διαταραχή που οδηγεί σε έκπτωση της ποιότητας ζωής και έχει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), το 2015 υπολογίζεται ότι πάνω από 300 εκατομμύρια άνθρωποι νόσησαν από καταθλιπτική διαταραχή, αριθμός που αντιστοιχεί στο 4,4% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κατάθλιψης στη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου ανέρχεται στο 7-18%. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται συνεχώς κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Prevalence of depressive disorders (% of population), by WHO Region



Εικόνα 1: Επιπολασμός καταθλιπτικών διαταραχών ανά περιοχή. Πηγή: Global Burden of Disease Study 2015 (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>).

Σύμφωνα με επιδημιολογικά στοιχεία οι γυναίκες παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καταθλιπτικής διαταραχής σε σχέση με τους άντρες, γεγονός που πιθανά οφείλεται στη διαφορετική αιτιολογία της κατάθλιψης στα δύο φύλα(1). Η κατάθλιψη μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με αυξημένη επίπτωση στη μέση ενήλικη ζωή(2)(3). Παρόλα αυτά, συγκεκριμένες ομάδες ατόμων τρίτης ηλικίας όπως ιδρυματοποιημένα άτομα ή άτομα με χρόνια προβλήματα, παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιρρέπεια. Άτομα από χαμηλή κοινωνικοοικονομική τάξη, άγαμοι, άνεργοι και άτομα που κάνουν κατάχρηση ουσιών ή αλκοόλ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο.

Η κατάθλιψη αποτελεί μια διαταραχή που επηρεάζει τη σκέψη, τη διάθεση, ενώ συχνά συνοδεύεται από σωματικά συμπτώματα. Επηρεάζεται ο ύπνος, οι διατροφικές συνήθειες, οι διαπροσωπικές σχέσεις και ο τρόπος που το άτομο αντιλαμβάνεται τον εαυτό του και την κατάσταση υγείας του. Τα συμπτώματα έχουν σημαντική ένταση ώστε επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ατόμου σε πολλούς τομείς της ζωής του. Οι καταθλιπτικές διαταραχές χωρίζονται σε δύο κύριες υποκατηγορίες: τη μείζονα κατάθλιψη με συμπτώματα που αναφέρονται πιο κάτω και τη δυσθυμία που αποτελεί χρόνια μορφή με πιο ήπια συμπτώματα που διαρκούν επί μακρόν.

1.2 Διάγνωση:

Για τη διάγνωση της μείζονας κατάθλιψης, η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία προτείνει τα κάτωθι κριτήρια σύμφωνα με το DSM-5. Μεταξύ των κριτηρίων, τουλάχιστον πέντε από τα ακόλουθα συμπτώματα πρέπει να έχουν διάρκεια πάνω από δύο βδομάδες (και τουλάχιστον το ένα από τα συμπτώματα πρέπει να είναι το μειωμένο ενδιαφέρον/ ευχαρίστηση ή καταθλιπτική διάθεση)(4):

- Καταθλιπτική διάθεση, θλίψη. Σε παιδιά εφήβους μπορεί να εκδηλωθεί με ευερεθιστότητα.
- Μειωμένο ενδιαφέρον ή απώλεια ευχαρίστησης σε δραστηριότητες που προηγουμένως ήταν ευχάριστες (ανηδονία).
- Διαταραχή πρόσληψης τροφής, μείωση ή λιγότερο συχνά αύξηση βάρους. Για τα παιδιά, αυτό μπορεί να είναι αδυναμία επίτευξης του αναμενόμενου βάρους.
- Διαταραχές ύπνου (αϋπνία ή υπερυπνία).
- Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση.
- Κόπωση ή έλλειψη ενέργειας.
- Συναισθήματα ενοχής ή αχρηστίας.
- Μειωμένη ικανότητα σκέψης ή συγκέντρωσης, μειωμένη ικανότητα λήψης αποφάσεων.
- Επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου, αυτοκτονικός ιδεασμός χωρίς συγκεκριμένο σχέδιο ή απόπειρα αυτοκτονίας ή συγκεκριμένο σχέδιο για αυτοκτονία.

Τα σύμπτωμα δεν πρέπει να οφείλονται σε επιδράσεις ουσιών (π.χ. φάρμακα, εθιστικές ουσίες) ή σε άλλη παθολογική κατάσταση.

1.3 Μέσα ελέγχου – Screening tools:

Τα μέσα ελέγχου για την κατάθλιψη περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): Μια κλίμακα κατάθλιψης 9 σημείων όπου κάθε στοιχείο βαθμολογείται με 0-3, παρέχοντας βαθμολογία σοβαρότητας 0-27.

- Beck Depression Inventory (BDI) ή Beck Depression Inventory-II (BDI-II): κλίμακες βαθμονόμησης συμπτωμάτων με 21 σημεία που παρέχουν βαθμολογία σοβαρότητας 0-63.
- BDI για την πρωτοβάθμια περίθαλψη: κλίμακα 7 ερωτήσεων προσαρμοσμένη από το BDI.
- Zung Self-Rating Depression Scale: κλίμακα 20 σημείων.
- Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D): Μια κλίμακα 20 σημείων που επιτρέπει στους ασθενείς να αξιολογήσουν τα συναισθήματα, τη συμπεριφορά και τις προοπτικές τους την προηγούμενη εβδομάδα.

Σε αντίθεση με τις παραπάνω κλίμακες αυτοαναφοράς, η κλίμακα κατάθλιψης Hamilton (HDRS) εκτελείται από εκπαιδευμένο επαγγελματία και όχι από τον ασθενή. Το HDRS έχει 17 ή 21 στοιχεία, που βαθμονομούνται από 0-2 ή 0-4 (συνολικό σκορ 0-7 θεωρείται φυσιολογικό, ενώ βαθμολογίες 20 ή υψηλότερες υποδεικνύουν μέτρια ή σοβαρή κατάθλιψη).

Η Γηριατρική κλίμακα κατάθλιψης (GDS), αν και αναπτύχθηκε για ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, έχει επίσης επικυρωθεί σε νεαρούς ενήλικες. Το GDS περιέχει 30 στοιχεία, ενώ έχει αναπτυχθεί και σύντομη έκδοση GDS που έχει 15 στοιχεία.

1.4 Παθοφυσιολογία:

Η κατάθλιψη αποτελεί μια ετερογενή διαταραχή με περίπλοκους και σύνθετους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς, νευροενδοκρινικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες. Έχουν αναπτυχθεί πολλές υποθέσεις για την αιτιολογία της κατάθλιψης, αλλά η πλήρης κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών δεν έχει επιτευχθεί ακόμη(5)(6).

Νευροχημική υπόθεση:

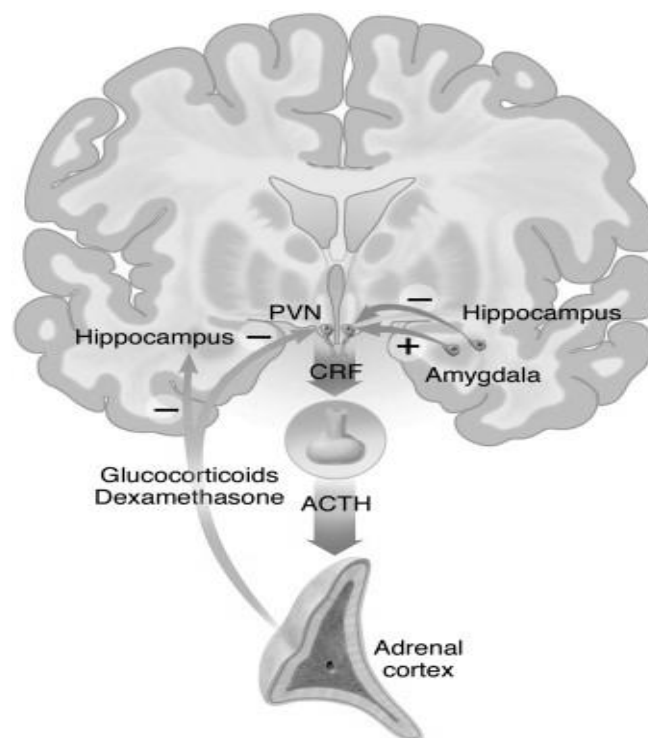
Επί δεκαετίες, λόγω της αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας, η προκύπτουσα εξήγηση για την υποκείμενη παθολογία ήταν εστιασμένη στο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών (μονοαμίνες και άλλες βιογενείς αμίνες) στον εγκέφαλο. Τα φάρμακα αυτά μέσω αποκλεισμού του ενζύμου αποδόμησης των μονοαμινών (αναστολείς MAO) είτε μέσω παρεμπόδισης της επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή και νορεπινεφρίνης στον προσυναπτικό νευρώνα οδηγούν σε αύξηση της ποσότητας των νευροδιαβιβαστών μονοαμίνης στον εγκέφαλο. Πολύ σημαντική είναι η σεροτονίνη που φαίνεται να ρυθμίζει διάφορες φυσιολογικές διεργασίες όπως τη διάθεση, την όρεξη, την αίσθηση του πόνου. Δυσλειτουργία του σεροτονινικού συστήματος έχει συσχετιστεί με την κατάθλιψη και με αγχώδεις διαταραχές. Προς ενίσχυση της σεροτονινικής υπόθεσης αναφέρονται οι μελέτες που έδειξαν μειωμένα επίπεδα 5-Υδροξυινδολοξικού οξέος (5-HIAA) ενός μεταβολίτη της υδροξυτρυπταμίνης (5-HT)/ σεροτονίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό καταθλιπτικών ασθενών και ατόμων με αυτοκτονικές τάσεις. Επίσης σε μελέτες με χρήση PET απεικόνισης αναδείχθηκαν μειωμένα επίπεδα των 5-HT 1A υποδοχέων σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου(6). Εκτός από το σεροτονινικό σύστημα, και οι κατεχολαμίνες φαίνονται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα συμπτώματα της κατάθλιψης (ανηδονία, ψυχοκινητική επιβράδυνση) σχετίζονται με διαταραχή στο ντοπαμινεργικό σύστημα. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει τη μέλαινα ουσία, τα βασικά γάγγλια και το σύστημα ανταμοιβής [Κοιλιακή καλυπτρική περιοχή/ventral tegmental area, (VTA) , επικλινής πυρήνας/nucleus accumbens, (NAc), προμετωπιαίος φλοιός].

Νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου:

Έχουν αναφερθεί σε μελέτες νεκροτομικών παθολογοανατομικών δεδομένων και νευροαπεικονιστικών μελετών, μορφολογικές μεταβολές όπως αλλαγή στην αιματική ροή, μείωση της φαιάς ουσίας και της ποσότητας της γλοίας σε περιοχές όπως τον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο σε ασθενείς με καταθλιπτικά συμπτώματα(7). Η έκπτωση της λειτουργίας του ιππόκαμπου και η διαταραχή στην περιοχή της αμυγδαλής φαίνεται να έχει επίσης αρνητική επίδραση στον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων (ΥΥΕ άξονας).

Χρόνιο στρες- άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ):

Ο άξονας ΥΥΕ έχει μελετηθεί εκτεταμένα ως πιθανός αιτιολογικός μηχανισμός κατάθλιψης μέσω υπερκορτιζολαιμίας και χρόνιου στρες. Ένα σταθερό εύρημα στην



Εικόνα 2: Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Πηγή: Nestler EJ et al., Neuron 2002

κατάθλιψη είναι η υπερδιέγερση του άξονα ΥΥΕ. Η αυξημένη έκθεση σε κορτιζόλη σε άτομα με κατάθλιψη, αποδεικνύεται από αυξημένα επίπεδα ελεύθερης κορτιζόλης σε

ούρα 24ώρου, διόγκωση των επινεφριδίων σε απεικονιστικές εξετάσεις και την αποτυχία της καταστολής της κορτιζόλης μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης(8). Σε μοριακό επίπεδο παρατηρείται διαταραχή στο επίπεδο των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο υπό την επίδραση γονιδιακών παραγόντων και νευροδιαβιβαστών. Από την ενδομήτριο ζωή και την παιδική ηλικία η βίωση τραυματικών γεγονότων μπορεί να τροποποιήσει την έκφραση των εμπλεκόμενων γονιδίων, διαταράσσοντας την προσαρμογή στο άγχος και το στρες, αυξάνοντας την επιρρέπεια στην ανάπτυξη νευροψυχιατρικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή. Δομικές μεταβολές του εγκεφάλου έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα κορτικοστεροειδών. Μία από τις δομές του εγκεφάλου που επηρεάζονται είναι η αμυγδαλή, περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται κυρίως στη συναισθηματική ρύθμιση και σε κάποιο βαθμό στην ανταπόκριση στο στρες. Μια άλλη περιοχή του εγκεφάλου που φαίνεται να μειώνεται σε μέγεθος με τη χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι ο ιππόκαμπος, περιοχή του εγκεφάλου που πιστεύεται ότι δίνει ένα ανασταλτικό σήμα στον άξονα ΥΥΕ και εμπλέκεται στην κατάθλιψη (9)(5).

Νευροτροφική υπόθεση:

Η σημαντική ατροφία περιοχών όπως του προμετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου που παρατηρήθηκαν στην κατάθλιψη καθώς και τα μειωμένα επίπεδα αυξητικών παραγόντων νεύρων (NGF) όπως του BDNF οδήγησε στη νευροτροφική υπόθεση. Ο BDNF είναι ένας σημαντικός παράγοντας που ρυθμίζει τη νευρωνική ανάπτυξη και την πλαστικότητα, αυξάνει την επιβίωση των νευρώνων και επάγει τη δημιουργία νέων συνάψεων, φαινόμενα που φαίνονται να ανεπαρκούν στην κατάθλιψη(6). Τα επίπεδα του BDNF επηρεάζονται αρνητικά από το χρόνιο στρες ενώ μετά από θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε καταθλιπτικούς ασθενείς

παρατηρείται αποκατάσταση των επιπέδων. Αυτό συμβαδίζει με το γεγονός ότι τα αντικαταθλιπτικά χρειάζονται τουλάχιστον δύο με τρεις εβδομάδες για να προκαλέσουν τις ενέργειες τους μέσω της πρόκλησης νευροπροσαρμοστικών αλλαγών στον εγκέφαλο παρά μέσω της μεταβολής επιπέδων των νευροδιαβιβαστών(10). Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι ένας άλλος νευροτροφικός παράγοντας που προάγει τον πολλαπλασιασμό των νευρωνικών κυττάρων σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου όπως στον ιππόκαμπο μέσω του ενδοκυττάριου μονοπατιού σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κινάσης MAPK (mitogen-activated protein kinase), μονοπατιού που έχει μελετηθεί στη δράση των παρόντων αντικαταθλιπτικών.

Γενετική:

Από επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύεται ότι η συμβολή της γενετικής στην ανάπτυξης κατάθλιψης κυμαίνεται γύρω στο 30-50%. Στοιχεία από μελέτες σε δίδυμους φανερώνουν ότι γενετικοί παράγοντες αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης και επηρεάζουν την ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που επάγουν την κατάθλιψη (11)(12). Από μελέτες γονιδιώματος δεν έχει βρεθεί μονήρης μετάλλαξη που να συνδέεται με την κατάθλιψη, παρόλα αυτά τα υποψήφια γονίδια που εμπλέκονται είναι γονίδια που κωδικοποιούν σεροτονινικούς και ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, G πρωτεΐνη και το μεταγραφικό παράγοντα CREB. Οι πιο πρόσφατες μελέτες εστιάζουν σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με νευροτροφικές ή νευροπροστατευτικές δράσεις, συμμετέχουν στο υποφυσιο-υποθαλαμο-επινεφριδιακό άξονα και στη ρύθμιση του κιρκάδιου ρυθμού (13).

Φλεγμονή και κατάθλιψη:

Η υπόθεση ότι η κατάθλιψη είναι μια φλεγμονώδης νόσος αποχτά μεγαλύτερη αποδοχή τα τελευταία χρόνια. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχουν βρεθεί αυξημένες σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Ανάμεσα σ' αυτές είναι C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ιντερλευκίνες IL-6, IL-1 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α)(14). Έχει φανεί ότι σε επίδραση ψυχολογικού στρες αυξάνεται ο TNF παράγοντας και η IL-6, ενώ αντίστοιχα τα υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν σε εμφάνιση νέων συμπτωμάτων κατάθλιψης σε κλινικές δοκιμές (15)(16). Σε πειραματικές μελέτες έχουν αναπαραχθεί καταθλιπτικά συμπτώματα με χορήγηση ιντερφερόνης α (IFN-α), ενώ έχουν παρατηρηθεί παρόμοια συμπτώματα σε ασθενείς με ηπατίτιδα C που βρίσκονταν υπό αγωγή με IFN-α. Ένας άλλος φλεγμονώδης μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεια της κατάθλιψης είναι η αύξηση του οξειδωτικού στρες. Το χρόνια στρες τροποποιεί την έκφραση των γονιδίων που ρυθμίζουν τα αντιοξειδωτικά συστήματα, όπως η δισμουτάση του ανιόντος υπεροξειδίου (SODs), καταλάση, υπεροξειδάση γλουταθειόνης, αναγωγάση γλουταθειόνης και οξειδάση NADPH. Η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών καθώς και το οξειδωτικό στρες πιθανόν να επηρεάζουν αυξητικούς νευροτροφικούς παράγοντες και οδηγούν σε νευροεκφύλιση(17).

Ορμόνες και κατάθλιψη:

Η απορρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών και ψυχιατρικών διαταραχών. Αυτές οι ορμόνες είναι πολύ σημαντικές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, τη νευρογένεση, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο(6). Ο υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με καταθλιπτική συμπεριφορά μέσω μειωμένης νευρογένεσης του ιππόκαμπου, η οποία βελτιώθηκε μετά από

υποκατάσταση των ορμονών. Μελέτες σε ζώα αποκάλυψαν επίσης ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες προκαλούν αύξηση στη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση που υποστηρίζει το γεγονός ότι η υποκατάσταση θυρεοειδικών ορμονών έχει ευεργετική επίδραση στη διαχείριση των ανθεκτικών περιπτώσεων κατάθλιψης. Η αυξημένη ευαισθησία των γυναικών στην κατάθλιψη οδήγησε στη διερεύνηση της επίδρασης των οιστρογόνων στην παθογένεια της κατάθλιψης. Αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης παρατηρούνται σε περιόδους χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο, μετά τον τοκετό και μετά την έναρξη της εμμηνόπαυσης. Από την άλλη τα οιστρογόνα αυξάνουν το ρυθμό αποδόμησης MAO και την ενδονευρωνική μεταφορά 5 υδροξυτρυπταμίνης/σεροτονίνης (5-HT), προκαλώντας συνολική αύξηση της διαθεσιμότητας του νευροδιαβιβαστή στη σύναψη. Εκτός από τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση, τα οιστρογόνα έχουν τροποποιητική δράση στην νευρογένεση του ιππόκαμπου, στη σηματοδότηση BDNF και στη ρύθμιση του άξονα ΥΥΕ(18).

Κιρκάδιος ρυθμός και κατάθλιψη:

Διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού έχει προταθεί ως παράγοντας που αυξάνει την ευαισθησία στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Η διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού σε καταθλιπτικούς έχει συνδεθεί με μειωμένη μελατονινεργική σηματοδότηση στον εγκέφαλο. Η μελατονίνη, μια ορμόνη που εκκρίνεται από την επίφυση με ρυθμικό πρότυπο, ρυθμίζει διάφορες βιολογικές λειτουργίες όπως τη θερμοκρασία, την έκκριση κορτιζόλης και τους κύκλους ύπνου-αφύπνισης με δράση στον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) και τον υποθάλαμο. Οι ασθενείς με κατάθλιψη μπορεί να εμφανίζουν δυσχέρεια στην έναρξη του ύπνου, δυσκολία διατήρησης του

και αφύπνιση νωρίς το πρωί. Αυτό έχει δώσει τη θέση της στην ανακάλυψη ενός νέου αντικαταθλιπτικού παράγοντα, της αγομελατίνης (agomelatine), η οποία δρα στους μελατονινικούς και σεροτονινεργικούς υποδοχείς στον υπερχιασματικό πυρήνα της υπόφυσης και χρησιμοποιείται στη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ενήλικες.

Πέρα από τις οργανικές μεταβολές, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Από την ενδομήτρια ζωή και κατά τη βρεφική ηλικία διαμορφώνεται η απόκριση στο στρες μέσω του άξονα ΥΥΕ, επηρεάζεται η έκφραση γονιδίων και η νευροδιαβίβαση στον εγκέφαλο. Διάφορα ψυχοπνευστικά φαινόμενα, ο αποχωρισμός από τη μητέρα, η γονική παραμέληση, ο εκφοβισμός, διάφορα τραυματικά γεγονότα, διαμορφώνουν την ανταπόκριση στο στρες, επηρεάζουν μονοπάτια σηματοδότησης, αυξάνοντας το κίνδυνο εκδήλωσης κατάθλιψης σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα(19).

2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ:

2.1 Ορισμός:

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω αντίστασης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (ινσουλινοαντίσταση). Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (20).

2.2 Επιδημιολογία:

Ο ΣΔ είναι μια συχνή μεταβολική διαταραχή. Σύμφωνα με τον WHO το 2016 ο επιπολασμός της νόσου ανήλθε στα 422 εκατομμύρια, ποσοστό που αντιστοιχεί στους 1 ανά 11 ενήλικες(21). Σύμφωνα με εκτίμηση του IDF (International Diabetes Federation) το 2015 ο επιπολασμός της νόσου ήταν 415 εκατομμύρια, αριθμός που αντιστοιχεί στο 8,3% του ενήλικου πληθυσμού, ενώ άλλα 318 εκατομμύρια είχαν διαταραχή ανοχής γλυκόζης. Εκτιμάται ότι το 2040 ο αριθμός των ασθενών με ΣΔ θα ανέλθει στα 642 εκατομμύρια(22). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) προβλέπει ότι το 2030 ο ΣΔ θα αποτελεί την 7^η αιτία θανάτου. Η αύξηση καταδεικνύει τις διαστάσεις επιδημίας που έχει λάβει ο σακχαρώδης διαβήτης. Το μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικών παρατηρείται σε άτομα 40-59 ετών και σε κατοίκους χωρών χαμηλού εισοδήματος. Το 85-90% των ασθενών πάσχει από ΣΔ τύπου 2, 7-12% από ΣΔ τύπου 1 και 1-3% από τους υπόλοιπους τύπους ΣΔ.

2.3 Ταξινόμηση:

Ο σακχαρώδης διαβήτης ταξινομείται στις εξής κατηγορίες:

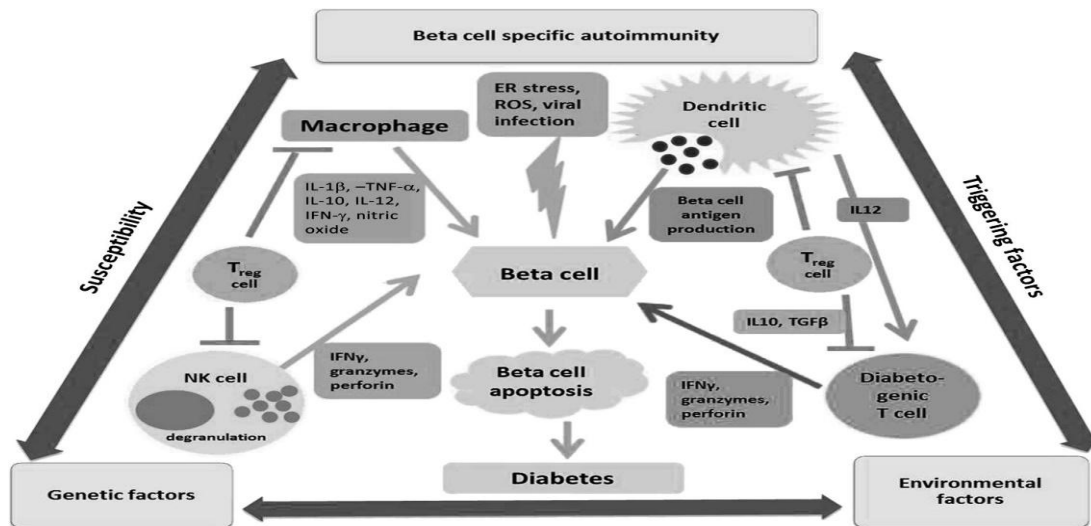
- Διαβήτης τύπου 1 (αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης).
- Διαβήτης τύπου 2 (προοδευτική ελάττωση στην έκκριση ινσουλίνης καθώς και συνύπαρξη αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης).
- Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (διαβήτης που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χωρίς να προϋπάρχει της κύησης).
- Άλλοι τύποι διαβήτη, όπως μονογονιδιακός διαβήτης (νεογνικός διαβήτης και διαβήτης τύπου MODY), παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (π.χ. κυστική ίνωση και παγκρεατίτιδα), ενδοκρινοπάθειες (σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία, φαιοχρωμοκύτωμα, γλυκαγόνωμα, σωματοστατίνωμα), λοιμώξεις, διάφορα γενετικά σύνδρομα και χρήση φαρμάκων (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, αντιρετροϊκά).

2.4 Παθοφυσιολογία:

2.4.1 Αιτιοπαθογένεια Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1:

Η αιτιολογία-παθογένεια του ΣΔ είναι πολυπαραγοντική, έτσι ώστε η εκδήλωση της νόσου απαιτεί την αλληλεπίδραση γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η γενετική προδιάθεση έχει αξιολογηθεί με μελέτες ευρείας γονιδιακής συσχέτισης (genome-wide association study, GWAS), όπου μελετήθηκαν διάφοροι γονιδιακοί τόποι για σημειακές μεταλλάξεις (single nucleotide polymorphism, SNP). Για τον ΣΔ τύπου 1 έχουν βρεθεί πάνω από 60 γονίδια που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του (π.χ. IFH1, CTLA4, INS, περιοχές HLA)(23). Επιγενετικοί παράγοντας όπως η μεθυλίωση του DNA, τροποποίηση των ιστονών και διαφοροποιημένη έκφραση των miRNAs τροποποιούν την γονιδιακή έκφραση. Σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση, η δράση περιβαλλοντικών παραγόντων όπως έκθεση σε εντεροϊούς,

διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος, πρώιμη έκθεση σε σύνθετες πρωτεΐνες μέσω της διατροφής μπορεί να πυροδοτήσει αυτοάνοσους μηχανισμούς και έκφραση αντισωμάτων με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή των β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος και κλινική εκδήλωση του ΣΔ τύπου 1.



Εικόνα 3: Αιτιοπαθογένεια του ΣΔ1. Πηγή: *Genetic and Epigenetic Factors in Etiology of Diabetes Mellitus Type 1*. Stankov D. et al., 2013

2.4.2. Αιτιοπαθογένεια Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2:

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντίσταση των περιφερικών ιστών και από δυσλειτουργία των β κυττάρων των νησιδίων του Langerhans που ανεπαρκούν να ανταποκριθούν στις αυξημένες ανάγκες. Οι παράγοντες κινδύνου της νόσου χωρίζονται σε τροποποιήσιμους και σε μη τροποποιήσιμους. Στους τροποποιήσιμους παράγοντες ανήκει η παχυσαρκία κυρίως η αύξηση του σπλαχνικού λίπους, η καθιστική ζωή, η διαιτητική λήψη σακχάρων και κορεσμένων λιπαρών, το κάπνισμα, το αλκοόλ και το μεταβολικό σύνδρομο. Η προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΔ2 ξεκινά ήδη από την ενδομήτρια ζωή όπου οι

ενδομήτριες συνθήκες, η διατροφή της μητέρας μπορεί να οδηγήσουν σε τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων μεταβολισμού.

Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται γενετικοί παράγοντες, το φύλο, η φυλή, το ιστορικό ΣΔ κύησης και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Τα γονίδια που φαίνεται να εμπλέκονται είναι το γονίδιο της λεπτίνης, του υποδοχέα λεπτίνης, υποδοχέα ινσουλίνης, PPAR-γ, POMC και άλλα. Αυτά τα γονίδια φαίνεται να προδιαθέτουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας και στην ινσουλινοαντίσταση. Η ανταπόκριση του οργανισμού στην ινσουλινοαντίσταση είναι η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία. Τα άτομα με γενετικό υπόβαθρο δυσλειτουργίας των β κυττάρων (με πολυμορφισμούς στα γονίδια HNF-1α, HNF-4α, TCF7L2, Kir6.2) σε συνδυασμό με το δυσμενές περιβάλλον γλυκολιποτοξικότητας, και την παρουσία χαμηλού βαθμού χρόνιας φλεγμονής δεν μπορούν να ανταποκριθούν στις αυξημένες απαιτήσεις και έχουμε κλινική εκδήλωση ΣΔ2. Ήδη κατά την εμφάνιση ΣΔ2 υπάρχει μείωση της μάζας των β κυττάρων κατά 40-60%(22)(24).

3. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ:

Σε αρκετές μελέτες η κατάθλιψη συνδέεται σημαντικά με μια ποικιλία χρόνιων σωματικών διαταραχών, όπως η αρθρίτιδα, το βρογχικό άσθμα, ο καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, χρόνιες αναπνευστικές διαταραχές και καταστάσεις χρόνιου πόνου (25)(26)(27)(28). Ειδικά η σχέση κατάθλιψης και ΣΔ έχει περιγραφεί ήδη από το 17^ο αιώνα όταν ο Thomas Willis σημείωσε ότι ο διαβήτης συχνά παρατηρείται σε άτομα που είχαν βιώσει σοβαρό στρες, ή παρατεταμένη θλίψη. Έκτοτε η σχέση των δύο καταστάσεων έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα και έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τη διερεύνηση της κοινής αιτιοπαθογένειας των διαταραχών αυτών.

3.1 Επιδημιολογία:

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με την κατάθλιψη και το σακχαρώδη διαβήτη. Η συσχέτιση αυτή παρουσιάζει δυσκολίες καθώς υπάρχει ετερογένεια στις μεθόδους διάγνωσης της κατάθλιψης, στη βαρύτητα των συμπτωμάτων, στον τύπο του σακχαρώδη διαβήτη, στην παρουσία ή όχι επιπλοκών, ενώ τη σχέση αυτή επηρεάζουν και άλλοι παράγοντες που συχνά δεν αξιολογούνται.

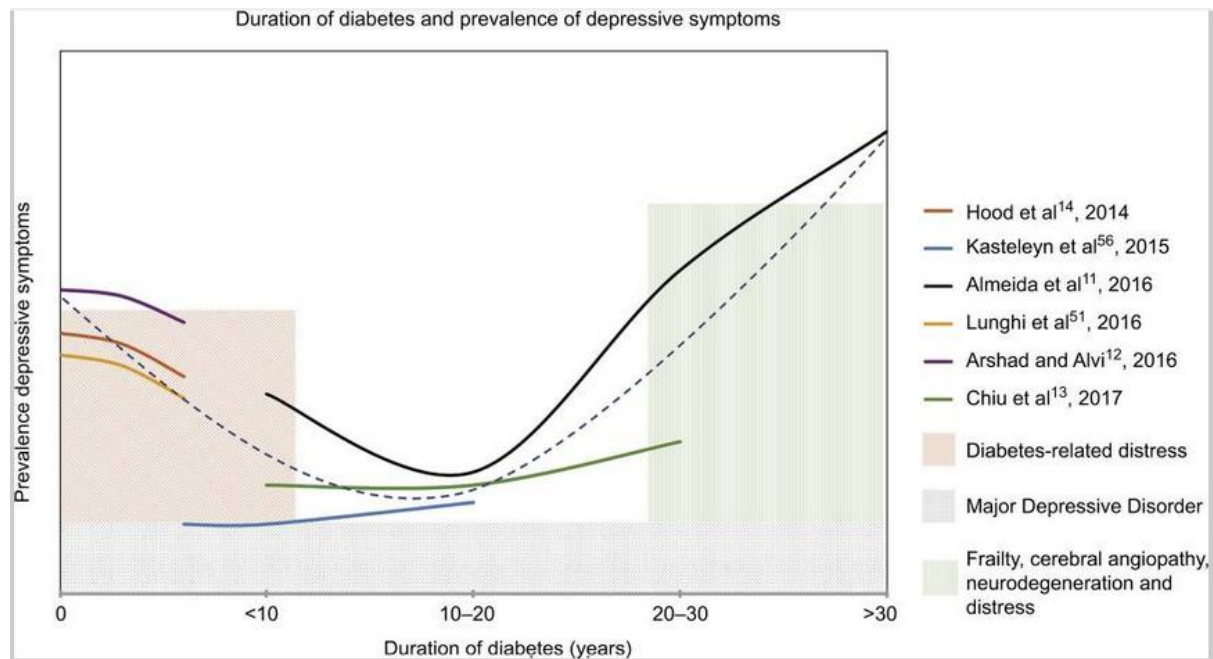
Η συχνότητα κατάθλιψης σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 είναι διπλάσια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το 20% των διαβητικών παρουσιάζουν κατάθλιψη σε σύγκριση με 10% στο γενικό πληθυσμό(29)(30). Η συστηματική ανασκόπηση συγχρονικών μελετών των Royd και Lloyd επέδειξε ότι ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερος σε άτομα με ΣΔ1 (12%, έναντι 3,2%) και σχεδόν διπλάσιος σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 (19,1%, έναντι 10,7%) σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΣΔ(31). Άλλες μεταanalύσεις προοπτικών μελετών έδειξαν ότι η

κατάθλιψη συνδέεται με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 κατά 37-60%, ενώ ο ΣΔ2 αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης μόνο κατά 15%(32)(33). Σε διαβητικούς ασθενείς, το γυναικείο φύλο, το κάπνισμα, η μεγάλη ηλικία, η δυσχερής κοινωνικοοικονομική κατάσταση σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση κατάθλιψης(34).

Συγκεκριμένα για την αμφίδρομη σχέση ΣΔ2 και κατάθλιψης έχουν αναφερθεί κοινοί γενετικοί και βιολογικοί μηχανισμοί όπως η διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, νευροενδοκρινικοί μηχανισμοί και οι φλεγμονώδεις, ανοσολογικές διεργασίες. Για το ΣΔ1 οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι τόσο καλά μελετημένοι (35).

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η διάρκεια του διαβήτη μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε επίπεδο πληθυσμού, πιθανώς λόγω της ανάπτυξης της δυσχέρειας που σχετίζεται με το διαβήτη (diabetes-related distress). Η δυσφορία που σχετίζεται με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔ2 μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα κατάθλιψης όπως συμβαίνει και με την πρόσφατη διάγνωση άλλων χρόνιων παθήσεων. Αυτή η άποψη είναι συμβατή με αποτελέσματα μελετών που δείχνουν αυξημένα συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς που έχουν κλινικά διαγνωσμένο διαβήτη σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη διαγνωσμένο διαβήτη(36). Τόσο η διάγνωση του διαβήτη αλλά και η θεραπεία του, έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα κατάθλιψης(37). Στην πορεία της νόσου αναπτύσσονται μηχανισμοί άμυνας και προσαρμογής στη νέα πραγματικότητα και τα ποσοστά κατάθλιψης παρουσιάζουν μείωση. Με την πάροδο του χρόνου, καθώς αυξάνονται και οι πιθανές επιπλοκές του ΣΔ και η ποιότητα ζωής εκπίπτει, αυξάνεται και ο κίνδυνος κατάθλιψης όπως διαφαίνεται και στην πιο κάτω εικόνα(38). Από συγχρονική μελέτη σε ηλικιωμένους άνδρες, η συσχέτιση μεταξύ του χρόνου από τη διάγνωση του

διαβήτη και καταθλιπτικών συμπτωμάτων ακολουθεί κατανομή «σχήματος J». Η ευθραυστότητα (frailty) μεσολαβεί σε μεγάλο βαθμό στη σχέση μεταξύ του διαβήτη και της κατάθλιψης, αν και άλλοι παράγοντες που δεν έχουν μετρηθεί είναι επίσης πιθανό να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο (39).



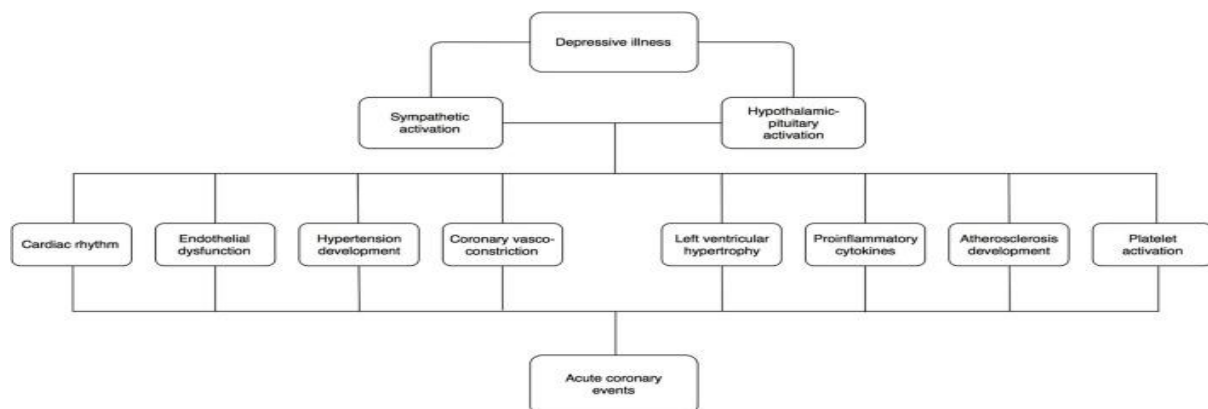
Εικόνα 4: Χρονική συσχέτιση των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε συνάρτηση με τη διάρκεια του ΣΔ. Πηγή: *Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. 2018;*

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες εστιάζουν σε δεδομένα του δυτικού κόσμου και σε ανεπτυγμένες χώρες. Εν τούτοις φαίνεται να υπάρχουν διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις διάφορες κουλτούρες. Υπάρχουν παραλλαγές στο πως οι κοινωνίες εκφράζουν και διαγιγνώσκουν την κατάθλιψη, ενώ παράλληλα επικρατούν διαφορετικές συνθήκες που τροποποιούν τη σύνδεση ΣΔ και κατάθλιψης. Μια αγγλική συστηματική ανασκόπηση επιχειρεί να μελετήσει αυτές τις διαφορές και επισημαίνει την ανάγκη χρήσης δεδομένων που είναι προσαρμοσμένα στην πραγματικότητα των διαφορετικών κουλτούρων και πολιτισμών(40). Σημειώνεται ότι κάποια συγκεκριμένα συμπτώματα κατάθλιψης (ανηδονία, κόπωση, διαταραχές του ύπνου) αλλά και η ψυχολογική δυσφορία (diabetes-related distress)

έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερη σημαντικότητα με το ΣΔ και με τη γλυκαιμική ρύθμιση σε σχέση με την κλινικά διεγνωσμένη κατάθλιψη(41)(42)(38).

3.2 Πρόγνωση:

Η συνύπαρξη κατάθλιψης και ΣΔ οδηγεί σε μια σειρά από δυσμενείς καταστάσεις όπως: αλλαγή στον τρόπο ζωής, μειωμένη κινητοποίηση, μειωμένη συμμόρφωση στην θεραπευτική αγωγή, αλλαγές στη γλυκαιμική ρύθμιση, παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία του ΣΔ και οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών. Ορισμένα στοιχεία συνδέουν τη φτωχή γλυκαιμική ρύθμιση με τα καταθλιπτικά συμπτώματα, εντούτοις δε μπορούμε να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα στο αν η ίδια η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε κατάθλιψη, αν η κατάθλιψη οδηγεί σε φτωχότερη γλυκαιμική ρύθμιση ή αν εξίσου η κατάθλιψη και η κακή γλυκαιμική ρύθμιση μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, ο τρόπος ζωής, η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία(43). Η ύπαρξη μείζονας καταθλιπτικής διαταραχής αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα πέρα από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (ΣΔ, ΑΥ, κάπνισμα) και οδηγεί σε φτωχότερη πρόγνωση χρόνιας καρδιοπάθειας(44). Πιθανοί μηχανισμοί για τη συσχέτιση αυτή φαίνονται στο πιο κάτω σχήμα:



Εικόνα 5: Πιθανοί μηχανισμοί συσχέτισης κατάθλιψης με καρδιαγγειακά. Πηγή: Dhar Arup et al. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. Front Psychiatry. 2016;

Παράλληλα η συνύπαρξη κατάθλιψης με ΣΔ συνδέεται με εκτεταμένη χρήση των υπηρεσιών υγείας, με σημαντική επιβάρυνση των υγειονομικών δαπανών(25)(45), με δραματική μείωση της λειτουργικότητας και επιδείνωση των επιπλοκών τόσο μικροαγγειακών όσο και μακροαγγειακών. Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη της επίδρασης των χρόνιων παθήσεων στην κατάσταση της υγείας, φάνηκε ότι η κατάθλιψη προκαλεί τη μεγαλύτερη επιβάρυνση στην υγεία σε σύγκριση με άλλες χρόνιες παθήσεις όπως στηθάγχη, αρθρίτιδα, άσθμα και διαβήτης. Η συνύπαρξη της κατάθλιψης με κάποια χρόνια πάθηση επιδεινώνει σε μεγαλύτερο βαθμό την υγεία, σε σχέση με οποιονδήποτε άλλο συνδυασμό χρόνιων ασθενειών χωρίς την ύπαρξη κατάθλιψης(46). Σε πληθυσμιακή μελέτη διαπιστώθηκε ότι η συνύπαρξη ΣΔ και κατάθλιψης συσχετίστηκε με κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, μεγαλύτερο από τον προσθετικό κίνδυνο των επιμέρους διαταραχών(47). Η κατάθλιψη δημιουργεί ένα νευρικό περιβάλλον που θέτει τον εγκέφαλο σε κίνδυνο εμφάνισης άνοιας μέσω φλεγμονής, νευροενδοκρινικών αλλαγών που συνδέονται με το χρόνιο στρες, μικροαγγειοπαθητικών αλλαγών και αυξημένου κινδύνου για υποφλοιώδη έμφρακτα. Επιπλέον εκτός από τη νοσηρότητα, η κατάθλιψη στα άτομα με διαβήτη, αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας(48) και θνητότητας όλων των αιτιών(49). Το πόσο σημαντική είναι η διάγνωση κατάθλιψης σε διαβητικούς ασθενείς τονίζεται και από τη σύσταση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τον τακτικό έλεγχο παρουσίας κατάθλιψης σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ:

Η κατάθλιψη και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι δύο διαταραχές αρκετά συχνές με τάσεις αύξησης του επιπολασμού τα επόμενα χρόνια. Αξιολογούνται ως νόσοι με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα, με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. Η συνύπαρξη των δύο αυτών διαταραχών αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τις επιπλοκές της καθεμιάς νόσου ξεχωριστά, οδηγεί στην κατάχρηση των παροχών υγείας με κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις και οδηγεί σε αύξηση της θνητότητας.

Μεγάλη σημασία έχει η μελέτη της κοινής αιτιοπαθογένειας που θα οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση των διαταραχών αυτών και θα μπορέσει να κατευθύνει σε πιθανούς νέους θεραπευτικούς στόχους. Η πλήρης κατανόηση των μηχανισμών και της κατεύθυνσης της αιτιολογικής σχέσης δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί αλλά οι διάφορες υποθέσεις αποτελούν αντικείμενο έρευνας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας, είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών αναφορικά με το παθοφυσιολογικό, βιοχημικό υπόβαθρο της εμφάνισης κατάθλιψης σε διαβητικούς ασθενείς. Στα επιμέρους κεφάλαια θα αναπτυχθούν οι πιο συχνά αναφερόμενες υποθέσεις σύνδεσης των δύο διαταραχών, ενώ θα παρουσιαστούν μελέτες που χρησιμοποίησαν αυτούς τους μηχανισμούς ως θεραπευτικούς στόχους.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:

Για την εκπόνηση της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων PubMed, Medline και έγινε αναζήτηση των κάτωθι λέξεων-κλειδιών: «depression» or «depressive disorder» or «depressive symptoms» AND «diabetes» or «diabetic patients» or «impaired glucose tolerance» AND «link» or «association» or «pathway» or «mechanism» or «pathophysiology» or «biochemical». Χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα αναζήτησης ώστε να περιληφθούν άρθρα από κλινικές μελέτες, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις, πολυκεντρικές μελέτες των τελευταίων 5 ετών. Από την αναζήτηση αυτή προέκυψαν 1872 λήμματα. Απορρίφθηκαν τα άρθρα που δεν περιείχαν και τις δύο διαταραχές (κατάθλιψη και ΣΔ), όσα εστίαζαν στην επιδημιολογική σύνδεση και στην πρόγνωση. Από ανασκόπηση των περιλήψεων έγινε επιλογή των άρθρων που αναφέρονταν στους κοινούς βιοχημικούς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των δύο διαταραχών με έμφαση στην ανάπτυξη κατάθλιψης σε διαβητικούς ασθενείς και όχι της ανάπτυξης διαβήτη σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Για τα επιμέρους κεφάλαια έγινε πρόσθετη συγκεκριμένη αναζήτηση στο PubMed, Google Scholar, Elsevier Journal Finder, ενώ χρησιμοποιήθηκαν επίσης αναφορές από τη βιβλιογραφία των σημαντικών άρθρων.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Από την ανασκόπηση των σχετικών άρθρων διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, βιολογικοί και συμπεριφοριστικοί, έχουν αναφερθεί σχετικά με τη σύνδεση κατάθλιψης και σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ): Γενετικοί παράγοντες αποτελούν το υπόβαθρο της προδιάθεσης ενώ κοινοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, μοιράζονται ανάμεσα σε αυτές τις δύο διαταραχές. Η ψυχολογική επιβάρυνση που αναπτύσσεται στο διαβήτη μπορεί να συμβάλει στην κατάθλιψη, αυτή όμως η εξήγηση δεν περιγράφει πλήρως τη σχέση μεταξύ αυτών των δύο νοσημάτων(50). Φλεγμονώδεις και ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην κοινή παθογένεια κατάθλιψης, ΣΔ και αθηρωμάτωσης(51)(52). Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το αυξημένο οξειδωτικό στρες μέσω των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και ενεργών μορφών αζώτου, προκαλούν οξείδωση των λιπιδίων, πρωτεϊνών και νουκλεοτιδίων, επάγοντας την αθηρωμάτωση, τη δυσλειτουργία των β κυττάρων και την ινσουλινοαντίσταση(53)(54). Η υπερινσουλιναμία αλλά και η ίδια η υπεργλυκαιμία μέσω του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και της διαταραχής της νευροδιαβίβασης στο ΚΝΣ μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών ανάμεσα τους και στην κατάθλιψη(55)(56). Κοινό σημείο σε διάφορες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και μελέτες σύνδεσης σακχαρώδους διαβήτη και κατάθλιψης, είναι η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και η επακόλουθη υπερκορτιζολαιμία(50). Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει ασχοληθεί με την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στη σύνδεση των δύο διαταραχών μέσω του άξονα εντέρου-μικροβιώματος-εγκεφάλου (57) . Μελέτες έχουν επιχειρήσει να ερευνήσουν την κοινή θεραπεία ΣΔ και κατάθλιψης, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί οι υποκείμενοι μηχανισμοί σύνδεσης ως θεραπευτικοί στόχοι(58).

3.1 Γενετική σύνδεση:

Η γενετική προδιάθεση έχει μελετηθεί σε διάφορες χρόνιες διαταραχές. Η συμβολή των γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση κατάθλιψης ανέρχεται στο 30-42%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους διαβητικούς τύπου 2 ανέρχεται στο 26-69%(59). Μελέτες σε διδύμους ανέδειξε την επίδραση των γονιδίων ενώ έδωσε και στοιχεία για γενετικές συνδέσεις με άλλες διαταραχές με την εμπλοκή γονιδίων με πλειοτροπικές δράσεις. Η επίδραση του περιβάλλοντος όπως και του μικροβιώματος στην επιγενετική, στην έκφραση διαφόρων γονιδίων είναι πολύ σημαντική. Μερικές από τις ενδείξεις ότι ο ΣΔ2 μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη έχουν εξαχθεί από μελέτες γονιδιώματος, αφού πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων (single nucleotide polymorphism-SNP) ή γονίδια που είναι γνωστό ότι προδιαθέτουν στο ΣΔ2 είναι επίσης παράγοντες προδιάθεσης των συμπτωμάτων ανηδονίας, σωματικών και άλλων καταθλιπτικών συμπτωμάτων(60). Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών γενετικής συσχέτισης γονιδιωματικής κλίμακας (Genome-Wide Association Studies, GWAS) των Amare A. *et al.* αναζήτησε τους πολυμορφισμούς γονιδίων που συνδέονται με καρδιομεταβολικά νοσήματα (ΣΔ2, αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσος). Ακολούθως έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για δημοσιευμένες συσχετίσεις των γονιδίων αυτών (cardiometabolic disease risk- CMD-R) με συναισθηματικές διαταραχές. Η ανασκόπηση αυτή αποκάλυψε 24 πιθανά πλειοτροπικά γονίδια που φαίνεται να μοιράζονται μεταξύ διαταραχών διάθεσης και καρδιομεταβολικών νοσημάτων: MTHFR, CACNA1D, CACNB2, GNAS, ADRB1, NCAN, REST, FTO, POMC, BDNF, CREB, ITIH4, LEP, GSK3B, SLC18A1, TLR4, PPP1R1B, APOE, CRY2, HTR1A, ADRA2A, TCF7L2, MTNR1B και IGF1. Μια ανάλυση των μονοπατιών των γονιδίων αυτών, κατέδειξε σημαντικές οδούς όπως: την οδό σηματοδότησης της κορτικοεκλυτίνης (CRH), το μονοπάτι AMPK, το

μονοπάτι μεταγωγής σήματος συζευγμένου με το κυκλικό AMP ή μεσολαβούμενου μέσω της πρωτεΐνης G, σηματοδότησης αξονικής καθοδήγησης, σε μονοπάτια υποδοχέων σεροτονίνης ή ντοπαμίνης, σε μονοπάτια που σχετίζονται με τον κirkάδιο ρυθμό, τη λεπτίνη και τον νευροτροφικό παράγοντα BDNF. Η ανασκόπηση αυτή παρέχει πληροφορίες για τους κοινούς γενετικούς τόπους των διαταραχών της διάθεσης και των καρδιομεταβολικών ασθενειών και επέδειξε ποια σηματοδοτικά μονοπάτια έχουν σημαντική επίδραση σ' αυτή τη συσχέτιση(61). Στον πιο κάτω πίνακα αναφέρονται τα πιο σημαντικά.

Πίνακας 1: Τα πιο σημαντικά μονοπάτια σηματοδότησης και τα γονίδια που σχετίζονται με καρδιομεταβολικά νοσήματα και διαταραχές διάθεσης. Πηγή: The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies, *Transl Psychiatry* (2017)(61).

Canonical pathways	Enriched genes	P-value ^a
Corticotrophin releasing hormone	<i>BDNF, CREB1, GNAS, POMC</i>	2.12×10^{-5}
AMPK signaling	<i>ADRA2A, ADRB1, CREB1, GNAS, LEP</i>	9.24×10^{-6}
cAMP-mediated	<i>ADRA2A, ADRB1, CREB1, GNAS, HTR1A</i>	1.71×10^{-5}
G-Protein coupled receptor		2.18×10^{-5}
Dopamine-DARPP32 feedback in cAMP	<i>CACNA1D, CREB1, GNAS, PPP1R1B</i>	5.28×10^{-5}
Serotonin receptor	<i>GNAS, HTR1A, SLC18A1</i>	3.26×10^{-5}
Dopamine receptor	<i>SLC18A1, GNAS, PPP1R1B</i>	1.21×10^{-4}
Axonal guidance	<i>BDNF, GNAS, GSK3B, IGF1</i>	1.47×10^{-3}
Leptin signaling	<i>GNAS, LEP, POMC</i>	1.17×10^{-4}
Cardiac hypertrophy	<i>ADRA2A, ADRB1, CACNA1D, CREB1, GNAS, GSK3B, IGF1</i>	5.12×10^{-8}
Circadian rhythm signaling	<i>CRY2, CREB1</i>	7.37×10^{-4}

Abbreviations: AMPK, 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase; cAMP, cyclic adenosine 3',5'-monophosphate; CMMDh, cardiometabolic mood disorders hub genes.

The table shows the top canonical pathways and enriched CMMDh genes as determined at BH adjusted *P*-value <0.01. The *P*-value indicates the likelihood of finding gene enrichment of the given pathway by chance.

^a*P*-values were adjusted by Benjamini & Hochberg (BH) method.⁴⁰

Μια Σουηδο-Δανέζικη πληθυσμιακή μελέτη περιέλαβε πληθυσμό διδύμων από μητρώα καταγραφής. Τα αποτελέσματα έδειξαν γενετική συσχέτιση των δύο διαταραχών με ποιοτικές διαφορές των φύλων. Είναι ενδιαφέρον, ότι το γονίδιο του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, που συνδέεται με το ΣΔ2 και την κατάθλιψη, και οι πολυμορφισμοί του, έχουν συσχετιστεί με τη λειτουργία των β κυττάρων στα θηλυκά, αλλά όχι στα αρσενικά άτομα. Αναφέρθηκε επίσης η συσχέτιση με

πολυμορφισμούς περιοχής υποδοχέων που ενεργοποιούνται από πολλαπλασιαστές υπεροξειδισωμάτων (*peroxisome proliferator-activated receptors* – PPARs) μόνο σε γυναικείο πληθυσμό. Τα ευρήματα της πιο πάνω μελέτης σκιαγραφούν εν μέρει τη διαφορά των υποκείμενων μηχανισμών παθοφυσιολογίας στα δύο φύλα ακόμα και σε γενετικό επίπεδο(62). Σε μελέτη των Hong-Fang Ji *et al.* με χρήση της βιοπληροφορικής, διαπιστώθηκε επικάλυψη 496 πολυμορφισμών νουκλεοτιδίων (SNPs) σε άτομα με ΣΔ2 και κατάθλιψη και κατόπιν μελετήθηκαν τα εμπλουτισμένα γονίδια. Διαπιστώθηκαν συσχετίσεις σε γονίδια που εμπλέκονται σε ανοσολογικές αντιδράσεις (παρουσίαση αντιγόνων, φαγοκυττάρωση, λειτουργία T και B λεμφοκυττάρων), σε οξειδωτικούς μηχανισμούς και σε μονοπάτια σηματοδότησης (π.χ. MAPK, Wnt) και στον μεταβολισμό λιπιδίων(24). Από την άλλη υπάρχουν και μελέτες που δεν ανέδειξαν γενετική συσχέτιση ΣΔ και κατάθλιψης (63)(64), γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω μελετών προς την κατεύθυνση αυτή.

3.2 Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων- (ΥΥΕ):

Η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) και η επαγόμενη υπερκορτιζολαιμία, η οποία συνιστά συνήθως την τυπική απόκριση στο οξύ στρες, έχει αναφερθεί σε πληθυσμούς με διαταραχές διάθεσης και μεταβολισμού. Μετά την έκθεση στο στρες, ο υποθάλαμος απελευθερώνει την κορτικοεκλυτίνη (CRH), διεγείροντας την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την πρόσθια υπόφυση. Αυτή με τη σειρά της διεγείρει τα επινεφρίδια για την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών (κυρίως κορτιζόλης). Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν τη δράση τους σε διάφορους ιστούς αλλά και στον εγκέφαλο με σκοπό την αρνητική ανατροφοδότηση του άξονα ΥΥΕ. Εκτός από την ανατροφοδότηση των γλυκοκορτικοειδών, ο άξονας ΥΥΕ ρυθμίζεται στο επίπεδο του υποθαλάμου, από μια διαφορετική ομάδα προσαγωγών προβολών από τους πυρήνες του μέσου εγκεφάλου και του εγκεφαλικού στελέχους. Στο επίπεδο του υποθαλάμου αυτό επιτυγχάνεται μέσω αναστολής της σύνθεσης CRH και στην υπόφυση μέσω αναστολής σύνθεσης της προοπιομελανοκορτίνης (POMC). Η αρνητική ανάδραση διαμεσολαβείται από τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών του εγκεφάλου (GR) (65). Στην οξεία κατάσταση, η παραγωγή κορτιζόλης βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμήσει τους παθογόνους παράγοντες και να περιορίσει τη φλεγμονή. Ωστόσο, όταν ο οργανισμός εκτίθεται σε χρόνιο στρες είτε από το εξωτερικό περιβάλλον (CES), είτε σε χρόνιο ενδογενές στρες (CIS), προκαλείται αντίσταση στον υποδοχέα κορτικοειδών και αποτυχία του μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότηση του άξονα ΥΥΕ. Αυτό έχει ως συνέπεια την υπερδιέγερση του άξονα με αποτυχία της προς τα κάτω ρύθμισης της φλεγμονώδους απόκρισης. Τελικά, η δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ οδηγεί σε μεταβολές στην ομοιοστασία του εγκεφάλου και του υπόλοιπου οργανισμού προκαλώντας τόσο σωματικές παθήσεις

όσο και διαταραχές του εγκεφάλου(50). Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, στη γενετική σύνδεση ΣΔ και κατάθλιψης εμπλέκονται και πολυμορφισμοί γονιδίων που λαμβάνουν μέρος στη σηματοδότηση του CRH, που αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του άξονα ΥΥΕ. Επομένως αναγνωρίζονται άτομα που φέρουν αυτούς τους πολυμορφισμούς, ως «γενετικά ευαίσθητα» στην ανάπτυξη μεταβολικών και συναισθηματικών διαταραχών(61). Επίσης ο προγραμματισμός της ανταπόκρισης στο στρες λαμβάνει χώρα ήδη από την ενδομήτρια ζωή όπου το δυσμενές εμβρυϊκό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη απάντηση στο στρες, με ενισχυμένη δραστηριότητα των κλασικών μεσολαβητών, μέσω του άξονα ΥΥΕ και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τόσο το ενδογενές όσο και το εξωγενές στρες μπορούν να επηρεάσουν τα γονίδια της οδού CRH κυρίως μέσω τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης και μεθυλίωσης του DNA. Παράγοντες όπως το χαμηλό βάρος γέννησης συνδέονται με μακροχρόνιες μεταβολές σε αυτό το νευροενδοκρινικό σύστημα(65). Οι φτωχές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες μπορούν επίσης να συμβάλουν στην υπερκορτιζολαιμία ως ανταπόκριση σε διαρκές άγχος, ενώ έχουν συνδεθεί και με αυξημένα επίπεδα σπλαχνικού λίπους, με δυσμενείς μεταβολικές επιπτώσεις(66).

Τόσο η κατάθλιψη όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης ως χρόνιες διαταραχές, δημιουργούν καταστάσεις χρόνιου στρες στον οργανισμό κι έτσι οδηγούν σε δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ και ως ακολούθως υπερκορτιζολαιμία. Αναφέρθηκε πιο πάνω η σχέση της υπερκορτιζολαιμίας και της διαταραχής του άξονα με την κλινική και υποκλινική κατάθλιψη(6). Μελέτες έδειξαν ότι η παρατεταμένη έκθεση στην υπερκορτιζολαιμία και η παρατεταμένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού προκαλεί αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, που είναι μεταβολικά ενεργός ιστός, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση (όλοι οι μεταβολικοί

πρόδρομοι σε ΣΔ2). Η κορτιζόλη διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, αυξάνει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη(50)(67). Από την άλλη πλευρά, το χρόνιο άγχος έχει συμπεριφορικές συνέπειες: η νοραδρεναλίνη, η κορτιζόλη και άλλες ορμόνες ενεργοποιούν το σύστημα φόβου, την ανορεξία ή την υπερφαγία. Οι ίδιοι μεσολαβητές προκαλούν ταχυφυλαξία του συστήματος ανταμοιβής, το οποίο προκαλεί κατάθλιψη, έντονη επιθυμία για φαγητό, άλλες ουσίες και στρες(68). Η περίσσεια κορτιζόλης διαταράσσει επίσης την νευρογένεση στον ιππόκαμπο(69), μια περιοχή που εμπλέκεται στην κατάθλιψη καθώς και στο ΣΔ2(70).

3.3 Φλεγμονή–οξειδωτικό στρες:

Η ανοσολογική διέγερση και οι φλεγμονώδεις διεργασίες έχουν μελετηθεί ως μεσολαβητές μεταβολικών αλλά και συναισθηματικών διαταραχών. Μερικές μελέτες δείχνουν εξασθενημένη τη συσχέτιση κατάθλιψης-ΣΔ και των δεικτών φλεγμονής. Εντούτοις οι ενδείξεις που ενέπλεκαν τη χρόνια φλεγμονή στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη και της καταθλιπτικής διαταραχής ξεχωριστά, έθεσαν τον μηχανισμό αυτό ως αντικείμενο έρευνας στην κοινή αιτιοπαθογένεια αυτών. Μια συνεχής χαμηλού βαθμού φλεγμονή φαίνεται να είναι παρούσα στην κατάθλιψη, στο ΣΔ2 αλλά και στην παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγχρονικές διατμηματικές μελέτες (Cross sectional) έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α χωρίς να μπορεί να συναχθεί η αιτιώδης κατεύθυνση. Μελέτες σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα έδειξαν αναπαραγωγή συμπτωμάτων κατάθλιψης όταν υπάρχουν αυξημένοι δείκτες φλεγμονής(15). Από την άλλη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι ο κύριος υπεύθυνος για τη σύνθεση TNF-α και σε μεγάλο βαθμό της IL-6 οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση και ΣΔ και στη σύνθεση ελεύθερων λιπαρών οξέων. Οι περιφερικά αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω διαταραχή του άξονα ΥΥΕ, να περάσουν το αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να μειώσουν τη δράση νευροτροφικών παραγόντων(71).

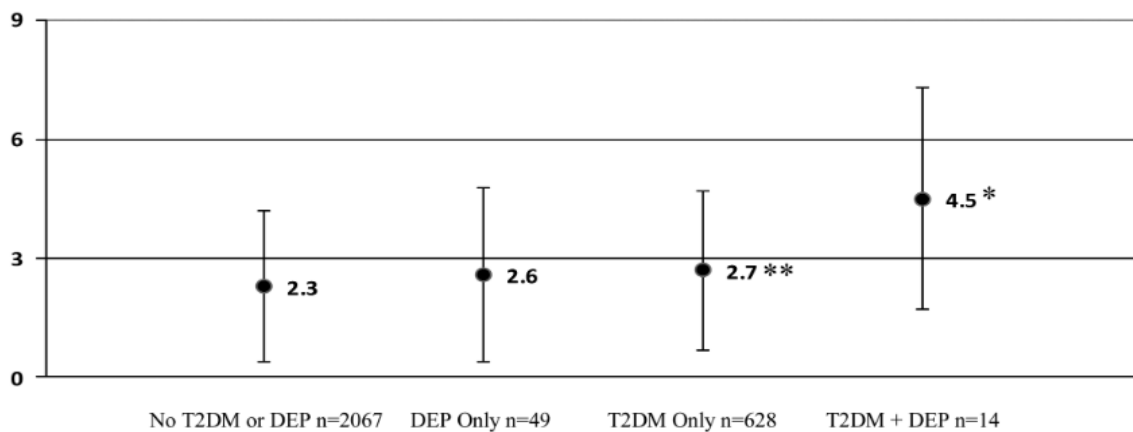
Εκτός από την παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η σύνδεση κατάθλιψης και ΣΔ επάγεται και μέσω του οξειδωτικού στρες. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν βλάβη σε λιπίδια, πρωτεΐνες και στο γενετικό υλικό, οδηγώντας στην αθηρωμάτωση, στην απόπτωση β κυττάρων επομένως και στο ΣΔ. Η ινσουλινοαντίσταση έχει συσχετιστεί επίσης με τη κατάθλιψη μέσω της

μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και της ενεργοποίησης κεντρικών ανοσοφλεγμονωδών οδών που επηρεάζουν τόσο την κεντρική δράση της ινσουλίνης, τη νευροδιαβίβαση στο ΚΝΣ καθώς και την επιβίωση των νευρικών συνάψεων(72).

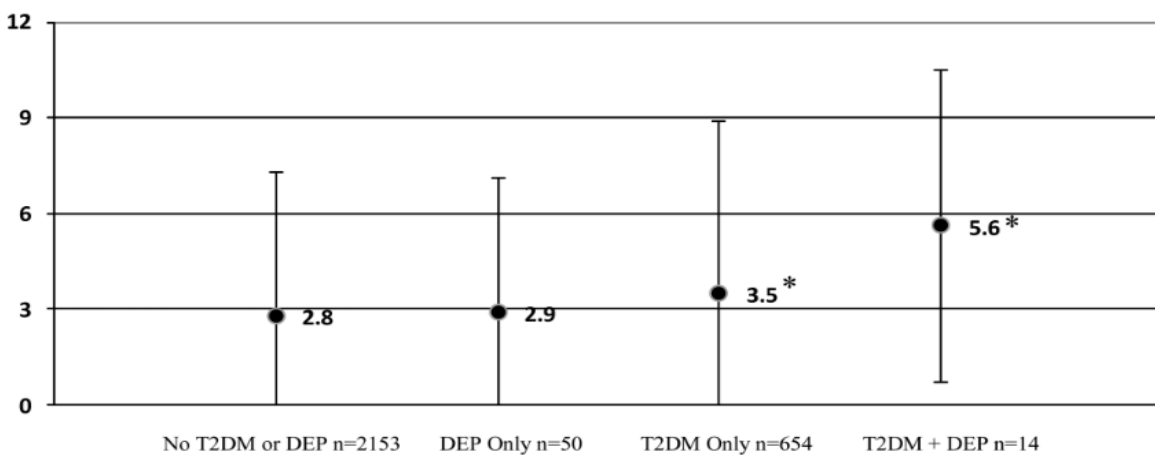
Μια άλλη φλεγμονώδης οδός που απορρυθμίζεται σε μεταβολικές και συναισθηματικές διαταραχές είναι η ανοσία επαγόμενη από κύτταρα. Η ενεργοποίηση της επαγόμενης από κύτταρα ανοσίας επιτυγχάνεται μέσω της επικοινωνίας μακροφάγων/ μονοκυττάρων και των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων (T helper-Th) που με τη σειρά τους ενεργοποιούν άλλα κύτταρα όπως μακροφάγα, κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα και οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Σε μεταβολικές διαταραχές, στην παχυσαρκία αλλά και σε διαταραχές του ΚΝΣ παρατηρείται ανισορροπία της αναλογίας των υποσυνόλων Τ κυττάρων, όπως του λόγου των Th1/Th2 ή των κυττάρων Th17/Treg. Σε μοντέλα ποντικού με πειραματικά επαγόμενη κατάθλιψη, τα κύτταρα Th17 ήταν αυξημένα, ενώ οι ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή εμφάνισαν ανισορροπία Th17/Treg σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα IL-17 στον ορό. Επιπλέον, σε ζωικά μοντέλα παχυσαρκίας και ΣΔ2, τα Β κύτταρα έχουν αποδειχθεί ότι προάγουν τη φλεγμονή μέσω ρύθμισης της λειτουργίας Τ-κυττάρων και επαγωγής ενός προφίλ φλεγμονωδών κυτταροκινών που σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων (Treg)(73)(74).

Σε μια από τις πρώτες μελέτες που μέτρησαν τα επίπεδα φλεγμονωδών παραμέτρων σε ομάδα ασθενών με συνύπαρξη ΣΔ και κατάθλιψης, τα αποτελέσματα ανέδειξαν τα επίπεδα IL-6 και CRP σημαντικά υψηλότερα ($P < 0.001$) στην ομάδα με ΣΔ2 και κατάθλιψη σε σύγκριση με ασθενείς μόνο με ΣΔ2 ή μόνο με κατάθλιψη, ακολουθούμενα από την ομάδα χωρίς καμιά από τις δύο διαταραχές. Σ'

αυτή τη μελέτη δεν αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του TNF-α στην ομάδα με συνυπάρχουσες και τις δύο διαταραχές, πιθανά λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, αλλά και της επίδρασης του λιπώδους ιστού και της παχυσαρκίας στα επίπεδα του TNF-α(75).



Εικόνα 6: Μέση τιμή IL-6 μετά από προσαρμογή των συγχυτικών παραγόντων στις ομάδες ΣΔ και κατάθλιψης. *P<0.05. **P<0,0001. Πηγή: Diabetes, Depressive Symptoms, and Inflammation in Older Adults: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study, J Pscychosome Res., Doyle et al., 2013.



Εικόνα 7: Μέση τιμή CRP μετά από προσαρμογή των συγχυτικών παραγόντων στις ομάδες ΣΔ και κατάθλιψης. *P<0.5. Πηγή: Diabetes, Depressive Symptoms, and Inflammation in Older Adults: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study, J Pscychosome Res., Doyle et al., 2013

Σε πρόσφατη μελέτη των Herder *et al.*, 295 ασθενών με ΣΔ2 και 139 ασθενών με ΣΔ1, που η διάγνωση έγινε μέσα στον προηγούμενο χρόνο, μελετήθηκαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα, οι ακόλουθοι δείκτες φλεγμονής (IL-6, IL-18, hsCRP,

total adiponectin, HMW adiponectin, sICAM-1), καθώς και ανθρωπομετρικά στοιχεία, η γλυκαιμική ρύθμιση και η ύπαρξη επιπλοκών του ΣΔ. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης ήταν η θετική συσχέτιση της υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP), και του λόγου υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης/ολικής αδιπονεκτίνης (HMW adiponectin/total adiponectin), με τη βαθμολογία στην κλίμακα καταθλιπτικών συμπτωμάτων που χρησιμοποιήθηκε (ADS-L) μόνο στους ασθενείς με ΣΔ2. Από την άλλη στο ΣΔ1, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στο διαλυτό διακυτταρικό μόριο προσκόλησης-1 (sICAM-1) μετά από εκτεταμένη προσαρμογή στους άλλους συμπαράγοντες. Σημειώνεται ότι η συσχέτιση του λόγου HMW/total αδιπονεκτίνης, περιγράφεται στη βιβλιογραφία για πρώτη φορά σε αυτή τη μελέτη(52). Έχει περιγραφεί ότι η υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνη είναι μεταβολικά πιο ενεργή σε σχέση με τις άλλες ισομορφές και ίσως πρέπει να δίνεται περισσότερη έμφαση στην ισομορφή αυτή παρά στα ολικά επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Σε μια μεγάλη συγχρονική μελέτη ασθενών με ΣΔ2 παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση hsCRP με τη μείζονα κατάθλιψη, αλλά μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση αυτή η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική σε άτομα αυξημένου δείκτη μάζας σώματος(76).

Στην Αγγλική μελέτη πρωτοβάθμιας φροντίδας αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα κατάθλιψης, σε ενήλικες με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ, με το ερωτηματολόγιο PHQ-9, ενώ μετρήθηκαν δώδεκα δείκτες φλεγμονής: hs-CRP, IL-4, IL-6, IL-10, IL-1β, ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1 (IL-1RA), η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων-1 (MCP-1), ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), η αδιπονεκτίνη και τα τριγλυκερίδια (TG). Μετά την προσαρμογή για μεταβλητές όπως δημογραφικά στοιχεία, HgbA1c, μακροαγγειακές διαταραχές, τέσσερις παράμετροι παρέμειναν στατιστικά σημαντικές στη σχέση με το

ΣΔ και τα καταθλιπτικά συμπτώματα: IL-1β ($B = 0,06$, $P = 0,047$), IL-1RA ($B = 0.13$, $P < 0.001$), WBC ($B = 0,13$, $P < 0,001$) και TG ($B = 0,10$, $P < 0,001$)(77).

Σε μελέτη που περιελάμβανε νεαρά άτομα (μέση ηλικία $15,2 \pm 3,1$ έτη) με ΣΔ1 και ΣΔ2 αξιολογήθηκαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα και οκτώ μεταβολικοί και φλεγμονώδεις δείκτες. Στο πλήρες δείγμα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P = 0.006$) μεταξύ του βαθμού κατάθλιψης και επιπέδων αδιπνονεκτίνης, λεπτίνης, CRP, αμυλοειδούς ορού Α (SAA), απολιποπρωτεΐνης Β (apoB) και LDL. Μετά από προσαρμογή σε δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά η σύνδεση της βαρύτητας της κατάθλιψης παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο για τα επίπεδα apoB στους διαβητικούς τύπου 1. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι αυτός ο μεταβολικός δείκτης επηρεάζεται λιγότερο σε σχέση με τους άλλους από τη γλυκαιμική ρύθμιση, το BMI και άλλες μεταβολικές μεταβλητές. Από την άλλη, κανένας φλεγμονώδης δείκτης δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την κατάθλιψη στους ασθενείς με ΣΔ2 μετά τη διαστρωμάτωση(78).

Ένας παράγοντας που ερευνήθηκε στην κατάθλιψη και έχει θεωρηθεί ως βιοδείκτης νευροπαθολογικών καταστάσεων είναι ο S100B. Αποτελεί μια πρωτεΐνη που παράγεται από τη γλοία του εγκεφάλου. Τα επίπεδα αυξάνονται σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου, ενώ η λήψη αντικαταθλιπτικών επηρεάζει επίσης τα επίπεδα. Η σύνδεση του S100B με την κατάθλιψη φαίνεται να μεσολαβείται μέσω της σύνδεσης με τους υποδοχείς των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (RAGEs) που οδηγούν σε αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μέσω επίδρασης στην πλαστικότητα των νευρικών συνάψεων. Τα επίπεδα του παράγοντα φαίνονται να αποτελούν δείκτη νευροπλαστικότητας. Αυτοί οι δύο μηχανισμοί (φλεγμονή, διαταραχή νευροπλαστικότητας) είναι παρόντες στη σύνδεση ΣΔ2 και κατάθλιψης. Μια

πρόσφατη μελέτη των Katsanou *et al.* συνέκρινε τα επίπεδα S100B σε διαβητικούς τύπου 2 με πρόσφατη διάγνωση κατάθλιψης χωρίς αντικαταθλιπτική αγωγή, και σε διαβητικούς χωρίς κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων στις δύο ομάδες. Επομένως σε διαβητικούς ασθενείς δεν παρατηρείται η αναμενόμενη ανταπόκριση με αυξημένη παραγωγή της πρωτεΐνης αυτής από τη γλοία(79).

Πιο κάτω αναφέρονται κάποιοι φλεγμονώδεις βιοδείκτες που εμπλέκονται στην παθογένεια της κατάθλιψης, του ΣΔ και της παχυσαρκίας.

Πίνακας 2: Ταξινόμηση των βιοδεικτών φλεγμονής που εμπλέκονται στην κατάθλιψη, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία. Πηγή: *Intestinal Dysbiosis , Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: missing links between depression , obesity and type 2 diabetes?*, Current Pharmaceutical Design, 2016

Classifications	Biomarkers	Function
Adipokines	Leptin, adiponectin, ghrelin	Hormones derived from fatty tissues; linked to modulation of inflammatory effects, energy use.
Cell-mediated immune markers	IFN- γ , IL-2, sIL-2R, sTNFR	
Th-1 like	IFN- γ , IL-2	Participate in activating extracellular antigen response
Th-2 like	IL-4, IL-10	Participate in activating intracellular antigen response
Th-3 like	TGF-B	Participate in the immune response of mucosal tissues
Th-17 like	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22	Act in conjunction with regulatory T (Treg) cells, and appear to be involved in autoimmune disease
T-reg like	IL-10, TGF- β	Are the major regulatory cells involved in immune response.
Anti-inflammatory Cytokines	IL-4, IL-6, IL-10	Part of the anti-inflammatory response, which aims to compensate for and reverse inflammation
Pro-inflammatory Cytokines	IFN- γ , TNF- α , IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8	Part of the inflammatory response, which aims to activate body response against various antigens
Acute phase proteins	CRP, haptoglobin, transferrin von Willebrand factor, fibrinogen, serum amyloid A, mannan-binding lectin, plasminogen activator inhibitor PAI-1	Produced by liver in response to cytokine levels in bloodstream
CRP- C-reactive protein, IFN – interferon, IL—Interleukin, MDD – Major Depressive disorder, sIL-2R – soluble Interleukin 2 Receptor, sTNFR – soluble tumour necrosis factor receptor, T2DM- type 2 Diabetes Mellitus, TGF – transforming growth factor, Th – T helper, TNF – tumor necrosis factor,		

3.4 Λεπτίνη-γκρελίνη :

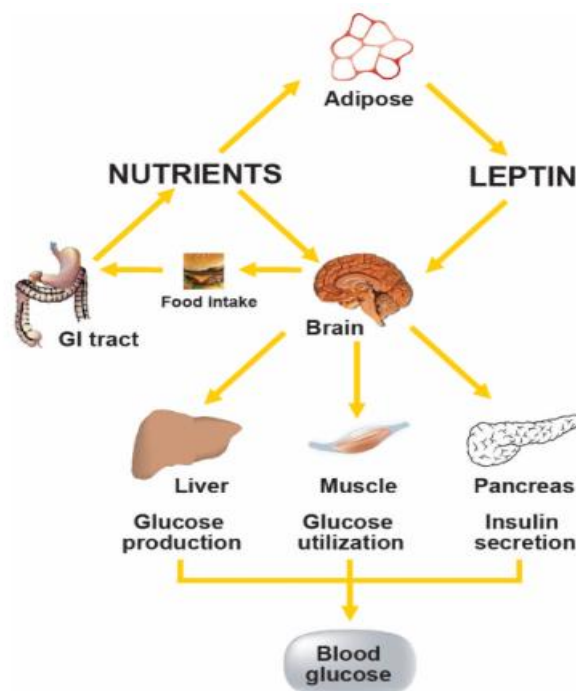
Λεπτίνη:

Η λεπτίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού με δράση κυρίως στο ΚΝΣ. Το γονίδιο *ob* της λεπτίνης ταυτοποιήθηκε το 1994 σε μια αποικία ποντικών που εμφάνισαν παχυσαρκία. Στον άνθρωπο το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 7. Οι δράσεις της επάγονται στην πλειοψηφία τους από το μονοπάτι JAK/STAT μετά από σύνδεση στον υποδοχέα λεπτίνης. Η παρατήρηση όμοιων δράσεων ινσουλίνης και λεπτίνης στον εγκέφαλο, οδήγησε στη διερεύνηση της υπόθεσης ότι η ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ινσουλίνης και της λεπτίνης συγκλίνουν σε βασικά νευρωνικά κυκλώματα στο επίπεδο του μονοπατιού κινάσης της φωσφατιδυλινοσιτόλης (IRS-PI3K)(80).

Κύρια δράση της λεπτίνης είναι η ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω ελέγχου της όρεξης και του μεταβολισμού. Ένας μηχανισμός που εξηγεί τη δράση της στη μείωση της πρόσληψης τροφής, είναι η ενίσχυση της απόκρισης του ΚΝΣ στα πεπτίδια κορεσμού που προέρχονται από το έντερο, όπως η χολοκυστοκινίνη (CCK) και το προσομοιάζουν με τη γλυκαγόνη-πεπτίδιο-1 (GLP-1) και μέσω του πνευμονογαστρικού(81). Η λεπτίνη φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης (80). Όπως περιγράφει το μοντέλο της υποθαλαμικής ρύθμισης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, οι νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα λαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τα αποθέματα ενέργειας μέσω της λεπτίνης και ανταποκρίνονται ενεργοποιώντας μονοπάτια που αυξάνουν τον τόνο του παρασυμπαθητικού στο ήπαρ, αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία και έτσι μειώνεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η λεπτίνη δρα επίσης ρυθμίζοντας τη έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος(82). Τα πρώτα στοιχεία για το ρόλο της προέρχονται από μελέτες σε ποντίκια με έλλειψη γονιδίου λεπτίνης (*ob / ob*) ή

έλλειψη υποδοχέα λεπτίνης (db / db ποντίκια ή fa / fa). Τα ποντίκια αυτά παρουσίαζαν όχι μόνο υπερφαγία και παχυσαρκία, αλλά και αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη(83). Αν και η έλλειψη λεπτίνης προκαλεί παχυσαρκία, τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας λεπτίνης, συνδέονται ανεξάρτητα τόσο με ινσουλινοαντίσταση όσο και με τα καρδιαγγειακά, γεγονός που αποδίδεται στην αντίσταση στη δράση της λεπτίνης(84). Η λεπτίνη έχει δράση και πέρα από τη ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης. Συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπιδίων, ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση, προάγει την αγγειογένεση, συμβάλλει στην διέγερση των ηπατικών κυττάρων και την έκκριση της CRP, ενώ επιδρά και στο ενδοκρινικό σύστημα με τροποποίηση στην έκκριση ορμονών.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση της λεπτίνης με τα καταθλιπτικά συμπτώματα και τα αποτελέσματα δεν ήταν καταληκτικά λόγω αποκλίνουσων αναφορών σε διάφορες μελέτες (υπερ-, υπο-, νορμολεπτιναιμία).



Εικόνα 8: Μοντέλο ρύθμισης της ομοιόστασης της γλυκόζης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Πηγή: *Leptin and the CNS control of glucose metabolism, Physiol Rev 2012.*

Μελέτες που έδειξαν αυξημένα τα επίπεδα λεπτίνης αναφέρονται πιο κάτω:

Σύμφωνα με τους Zeman *et al.* οι καταθλιπτικές γυναίκες διέφεραν σημαντικά από την ομάδα ελέγχου, με αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης ($p < 0,05$), ινσουλίνης ($p < 0,01$), C-πεπτιδίου ($p < 0,01$) και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR ($p < 0,01$). Επίσης η βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης ανεξάρτητα από την HOMA-IR(85).

Σε μια συγχρονική μελέτη των Webb *et al.* οι γυναίκες με συμπτώματα κατάθλιψης έτειναν να έχουν αυξημένη περίμετρο μέσης, υψηλότερα επίπεδα HOMA IR κατά 28,7% ($p = 0,026$), υψηλότερα επίπεδα log-λεπτίνης κατά 6,6% ($p = 0,01$) και αυξημένα επίπεδα TNF-α κατά 22,37% ($p = 0,015$) σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς κατάθλιψη. Στους άνδρες δεν παρατηρήθηκαν αυτές οι διαφορές(56). Επομένως οι γυναίκες με κατάθλιψη φαίνονται να έχουν χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με τους καταθλιπτικούς άνδρες γεγονός που ίσως εξηγεί και τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης. Η επίδραση του φύλου στα επίπεδα λεπτίνης στη σχέση κατάθλιψης και ΣΔ2, έχει αξιολογηθεί στη μελέτη «The Edinburgh Type 2 Diabetes Study» όπου μελετήθηκαν 1057 ασθενείς με ΣΔ2 (544 άντρες, 513 γυναίκες) αξιολογήθηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, το ιατρικό ιστορικό και έγινε φυσική και παρακλινική εξέταση. Η αξιολόγηση της κατάθλιψης έγινε με κλίμακα αυτοαξιολόγησης HADS-D και η μέτρηση της λεπτίνης έγινε μετά από ολονύκτια νηστεία. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι τα επίπεδα λεπτίνης συσχετίζονταν με το BMI, την περίμετρο μέσης και με το ποσοστό λίπους. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα σχετίζονταν με τα επίπεδα λεπτίνης με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, ενώ όταν έγινε προσαρμογή στους άλλους συμπαράγοντες (BMI, μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ, ισχαιμική καρδιακή νόσος) η σχέση παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο στους

άντρες (86). Αυτό το αποτέλεσμα έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σε γυναίκες με κατάθλιψη(87)(88), μελέτες που δεν αξιολόγησαν όμως την ύπαρξη ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η διαστρωμάτωση των δεδομένων για το φύλο στις διάφορες μελέτες αποδεικνύει ότι οι άνδρες και οι γυναίκες με κατάθλιψη εμφανίζουν ξεχωριστό μεταβολικό προφίλ, επομένως και οι υποκείμενοι μηχανισμοί σύνδεσης ΣΔ και κατάθλιψης διαφέρουν στα δύο φύλα.

Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης σε καταθλιπτικούς ασθενείς άντρες και γυναίκες(89)(90) ή χωρίς διαφορά σε σχέση με τη ομάδα ελέγχου(91). Η σημασία της λεπτίνης στην κατάθλιψη μπορεί να επάγεται μέσω της αντίστασης της δράσης της, της μειωμένης μεταφοράς μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και μειωμένης δράσης της στο ΚΝΣ. Η έλλειψη λεπτίνης στον εγκέφαλο λαμβάνει μέρος στις γνωσιακές και συναισθηματικές διαταραχές υποομάδων των καταθλιπτικών(92). Αυτό είναι συμβατό και με πειραματικές μελέτες σε ποντίκια όπου η συστηματική χορήγηση λεπτίνης όσο και η έγχυση στον ιππόκαμπο ανάτρεψε τα καταθλιπτικά συμπτώματα που προκλήθηκαν πειραματικά από χρόνια καταπόνηση. Από την άλλη, η έγχυση λεπτίνης στον υποθάλαμο μείωσε το σωματικό βάρος(93).

Τα αντιφατικά δεδομένα στις διάφορες έρευνες μπορεί να οφείλεται στο ότι τα επίπεδα λεπτίνης επηρεάζονται από ορισμένους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το μέγεθος των δειγμάτων και από την παρουσία συννοσηροτήτων. Μια άλλη ερμηνεία είναι ότι η ανεπάρκεια λεπτίνης μπορεί να εμφανιστεί μόνο σε κάποιους υποπληθυσμούς ασθενών με κατάθλιψη και όχι σε όλους του ασθενείς.

Η λεπτίνη είναι αξιοσημείωτα αποτελεσματική στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας σε ζωικά μοντέλα με ΣΔ1(94) και ΣΔ2(95) και στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε άτομα με λιποδυστροφία(96).

Γκρελίνη:

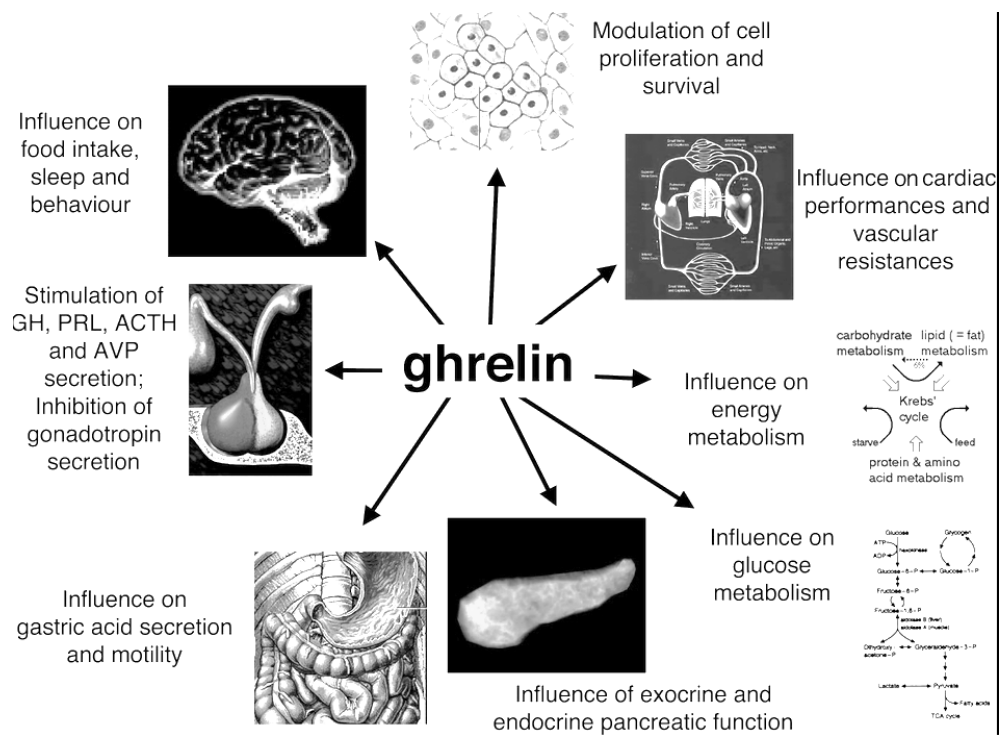
Πρόσφατα προτάθηκε ο πιθανός ρόλος της γκρελίνης στη ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω της ρύθμισης της όρεξης, ενώ μελετήθηκε η επίδραση της στη ρύθμιση συμπεριφορών ανταπόκρισης στο στρες και σε διαταραχές συναισθήματος. Η γκρελίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη η οποία αναγνωρίστηκε μόλις το 1996. Παράγεται στο στομάχι με τα επίπεδα της να αυξάνονται σε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Τα επίπεδα της αυξάνονται σε δίαιτα πτωχή σε λίπος, ενώ η παραγωγή της καταστέλλεται σε παχύσαρκα άτομα, από τη δράση της αυξητικής ορμόνης, της IL-1b και της λεπτίνης. Οι δράσεις της επάγονται από τον υποδοχέα της γκρελίνης, growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) ο οποίος βρίσκεται κυρίως στο ΚΝΣ, στον υποθάλαμο, στον τοξοειδή πυρήνα και στον ιππόκαμπο, ενώ περιφερικά ανιχνεύεται στους σκελετικούς μύες, στην καρδιά, στο πάγκρεας, στο ήπαρ(97).

Η γκρελίνη επάγει δραστικά την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, αλλά έχει και πολλές άλλες δράσεις που περιλαμβάνουν: τη διέγερση της προλακτίνης και της κορτικοτρόπου ορμόνης, τη διέγερση της όρεξης, τον έλεγχο του ενεργειακού ισοζυγίου, επίδραση στον ύπνο και τη συμπεριφορά, καρδιαγγειακές δράσεις, ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, έλεγχο της γαστρικής κινητικότητας, επίδραση στην εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία του παγκρέατος καθώς και στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Συγκεκριμένα η γκρελίνη μειώνει την έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος(98) καθώς επίσης προάγει την ινσουλινοαντίσταση. Σε μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να διερευνήσει εάν η

αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από τη γκρελίνη εξαρτάται από τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, μετά από διόρθωση ως προς την επαγόμενη από τη γκρελίνη διέγερση της αυξητικής ορμόνης GH και κορτιζόλης, τα ευρήματα κατέδειξαν ότι η γκρελίνη *per se* προκαλεί περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από τον βαθμό της λιπόλυσης και των προσφερόμενων ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA)(99).

Σε πειραματικά μοντέλα μετά από έκθεση των πειραματοζώων σε συνθήκες χρόνιας καταπόνησης και στρες τα επίπεδα γκρελίνης βρέθηκαν αυξημένα κατά τη διάρκεια έως και ένα μήνα μετά το επεισόδιο. Αυτό μπορεί να επιτυγχάνεται τόσο με άμεση δράση στα κύτταρα παραγωγής γκρελίνης είτε μέσω διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Από την άλλη, σε πειραματικά μοντέλα η περιφερική χορήγηση γκρελίνης άμβλυνε τα καταθλιπτικά συμπτώματα ποντίκων που είχαν εκτεθεί σε στρεσογόνες συνθήκες. Φαίνεται με τα υπάρχοντα στοιχεία ότι ενώ σε καταστάσεις χρόνιου στρες διεγείρεται η έκκριση γκρελίνης, τα αυξημένα επίπεδα στη συνέχεια βοηθούν τον οργανισμό να αντιμετωπίσει το άγχος δημιουργώντας αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές συμπεριφορικές προσαρμογές(100). Ανάμεσα στις αξιοσημείωτες δράσεις της γκρελίνης είναι η επίδραση της στη σεροτονινική νευροδιαβίβαση και στη ρύθμιση του άξονα ΥΥΕ, δράσεις που επηρεάζουν τις εκδηλώσεις άγχους και καταθλιπτικής διαταραχής(101)(102). Επομένως η γκρελίνη, ένας ορεξιογόνος παράγοντας που ρυθμίζει την πρόσληψη ενέργειας, με δυνητική θεραπευτική χρήση κατά της παχυσαρκίας, φαίνεται να επιδρά τόσο στο μεταβολισμό της γλυκόζης όσο και σε συμπεριφορές και μονοπάτια που εμπλέκονται στην κατάθλιψη. Ίσως στο μέλλον μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κοινή αντιμετώπιση διαταραχών μεταβολισμού, παχυσαρκίας και κατάθλιψης.

Στο πιο κάτω σχήμα φαίνονται οι δράσεις της γκρελίνης:

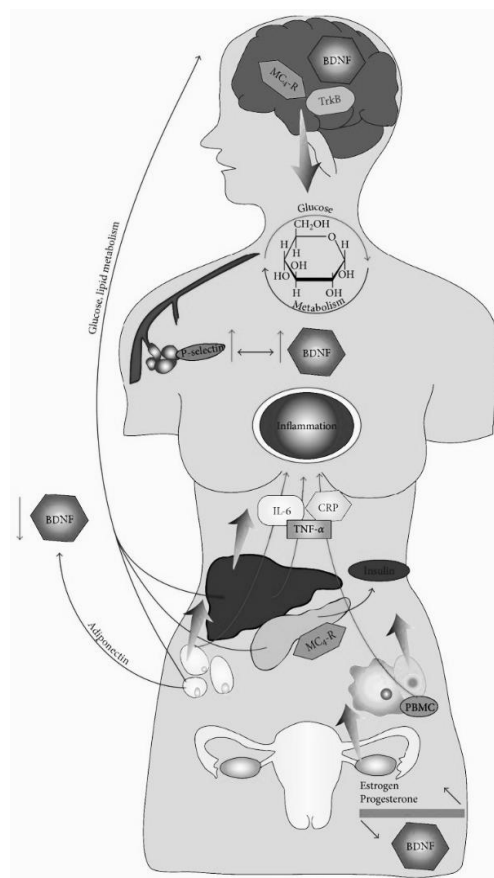


Εικόνα 9: Βιολογικές δράσεις της γκρελίνης. Πηγή: *Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin*, van der Lely et al. *Endocrine Reviews*, 2004

3.5 Νευροτροφικός παράγοντας BDNF (brain-derived neurotrophic factor):

Ο BDNF είναι ένας νευροτροφικός παράγοντας, σημαντικός για την επιβίωση των νευρώνων, τη δημιουργία συνάψεων και την νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου. Κάποιες μελέτες αποκαλύπτουν ότι η κύρια πηγή του κυκλοφορούντος παράγοντα BDNF είναι ο εγκέφαλος, όπως υπολογίζεται στο 70%(103). Οι δράσεις του επάγονται μέσω των υποδοχέων κινάσης B σχετιζόμενης με τροπομοουσίνη (TrkB).

Οι δράσεις του BDNF εκτείνονται και πέρα από το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, αφού μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ότι ο BDNF εμπλέκεται στη διαδικασία της φλεγμονής, επηρεάζει την έκκριση και τη λειτουργία της ινσουλίνης, της λεπτίνης, της γκρελίνης και νευροδιαβιβαστών(104)(105).



Εικόνα 10: Ο νευροτροφικός παράγοντας, ο ρόλος του στην ομοιόσταση της γλυκόζης και η πιθανή σχέση με τη φλεγμονή. Πηγή: Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. Eyileten C. et al. J Diab Re, 2017.

Ο BDNF έχει σημαντική επίδραση σε διάφορες διαταραχές όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα(104), άνοια, ΣΔ2(106) και διαταραχές της διάθεσης(107). Οι πιθανές επιδράσεις του BDNF παράγοντα έχουν μελετηθεί και σε μελέτες γονιδιώματος, όπου ο Met γονότυπος του Val66Met γονιδίου του BDNF έχει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής. Άτομα με τον BDNF Met πολυμορφισμό είχαν μειωμένη συναισθηματική σταθερότητα, μειωμένο μέγεθος του ιππόκαμπου, ενώ μέσω σύνθετων μηχανισμών παρουσίαζαν διαταραχή στο σεροτονινικό σύστημα, μηχανισμοί που αναδεικνύουν την πλειοτροπική επίδραση αυτού του παράγοντα στην παθογένεια της κατάθλιψης(6)(13). Ωστόσο δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του BDNF (Val66Met) και του διαβήτη ή της παχυσαρκίας (106).

Σε μια κινέζικη μελέτη ασθενών-μαρτύρων μελετήθηκαν τα επίπεδα BDNF και άλλοι μεταβολικοί παράμετροι σε διαβητικούς ασθενείς με ή χωρίς κατάθλιψη και σε ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένα επίπεδα του παράγοντα BDNF στους διαβητικούς ασθενείς (με ή χωρίς κατάθλιψη) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους διαβητικούς ασθενείς με κατάθλιψη και στην ομάδα των μη καταθλιπτικών διαβητικών(108). Αυτά τα ευρήματα ήταν συμβατά με τα αποτελέσματα των Fujinami *et al.* όπου τα επίπεδα του BDNF στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε 112 ασθενείς με ΣΔ2 συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου. Τα επίπεδα BDNF διαβητικών ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες ($P < 0,01$). Επίσης, ο BDNF του ορού συσχετίστηκε με τα επίπεδα ανοσοδραστικής ινσουλίνης ορού και HOMA-IR σε γυναίκες, συνδέοντας τον νευροτροφικό αυτό παράγοντα με την ινσουλινοαντίσταση και τον καθιστά δυνητικό παράγοντα στην πρόληψη και τη διαχείριση του ΣΔ2(104). Τα χαμηλότερα επίπεδα παρατηρήθηκαν σε μη

παχύσαρκες νεαρές ασθενείς με χαμηλή ινσουλινοευαισθησία(109). Μια μελέτη έδειξε συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων BDNF με τη διάρκεια του ΣΔ2, την παρουσία επιπλοκών του και την παχυσαρκία(110). Σε πειραματικές μελέτες η πρόωρη εξάντληση του BDNF ή η καταστολή του υποδοχέα του TrkB σε τρωκτικά, οδήγησε σε υπερφαγία και σοβαρή παχυσαρκία(111). Εκτός από τις επιπτώσεις στο βάρος, η χορήγηση BDNF φαίνεται να εμποδίζει την ανάπτυξη του ΣΔ2 σε προδιαβητικά db / db ποντίκια. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το στρες μειώνει τη BDNF-επαγόμενη σηματοδότηση στον ιππόκαμπο ενώ η χρόνια θεραπεία με αντικαταθλιπτικά οδηγεί σε αύξηση του BDNF. Η χορήγηση SSRI's όπως η σερτραλίνη, εσιταλοπράμη οδηγεί σε αποκατάσταση των επιπέδων BDNF στο ΚΝΣ καταθλιπτικών ασθενών(112)(113).

3.6 Εντερικό μικροβίωμα- δυσβίωση:

Η μελέτη για το εντερικό μικροβίωμα γνώρισε μεγάλη άνθιση τα τελευταία χρόνια. Η εντερική χλωρίδα καλείται το σύνολο των μικροοργανισμών που αποικίζουν τον εντερικό σωλήνα. Αποτελείται από πληθυσμό της τάξης των 10^4 μικροβίων, τα περισσότερα από τα οποία είναι βακτήρια, ενώ η μαιοψηφία ανήκει στα Αρχαία (π.χ. μεθανιογόνα) και Ευκαριώτες (μύκητες). Στους πληθυσμούς του δυτικού κόσμου, τα φύλα Bacteroidetes και Firmicutes κυριαρχούν στο έντερο, με τα άλλα φύλα να αποτελούν κάτω από το 10% του μικροβιώματος. Έχει αναπτυχθεί μια συμβιωτική εξάρτηση από αυτούς τους μικροοργανισμούς, καθώς το εντερικό περιβάλλον παρέχει τροφή και ένα ανταγωνιστικό περιβάλλον για μια ποικιλία συμβιωτικών, ουδέτερων και παθογόνων (επιβλαβών) μικροοργανισμών. Ταυτόχρονα, αυτοί οι μικροοργανισμοί συμβάλλουν στην επεξεργασία θρεπτικών συστατικών και είναι απαραίτητοι για πολλές βιολογικές διεργασίες. Το μικροβίωμα ασκεί σημαντικές δράσεις σε φυσιολογικές λειτουργίες του ξενιστή: μεταβολικές, ανοσολογικές, ενδοκρινικές και νευρολογικές. Το εντερικό μικροβίωμα χρησιμοποιώντας ως κύρια πηγή ενέργειας πολυσακχαρίτες διαιτητικής πρόσληψης παρέχει δυνητικά ευνοϊκούς μεταβολίτες όπως το βουτυρικό οξύ, συμβάλει στο μεταβολισμό αμινοξέων (Tyr, Trp), λιπαρών οξέων και φυτικών ινών (λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού), ενώ βοηθά στον μεταβολισμό βιταμινών. Μια σταθερή και διαφοροποιημένη εντερική χλωρίδα είναι σημαντική στην ομοιοστασία του άξονα του μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου και στην υγεία των ξενιστών. Δρα επίσης στη ρύθμιση του λεμφικού ιστού, στην καλή λειτουργία ανοσοποιητικού συστήματος μέσω ελέγχου στα Th17 λεμφοκύτταρα. Άλλη μια λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος είναι η ρύθμιση της σύνθεσης σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) στον εντερικό αυλό και στη συστηματική κυκλοφορία από τα χρωμαφινικά κύτταρα του εντέρου(114).

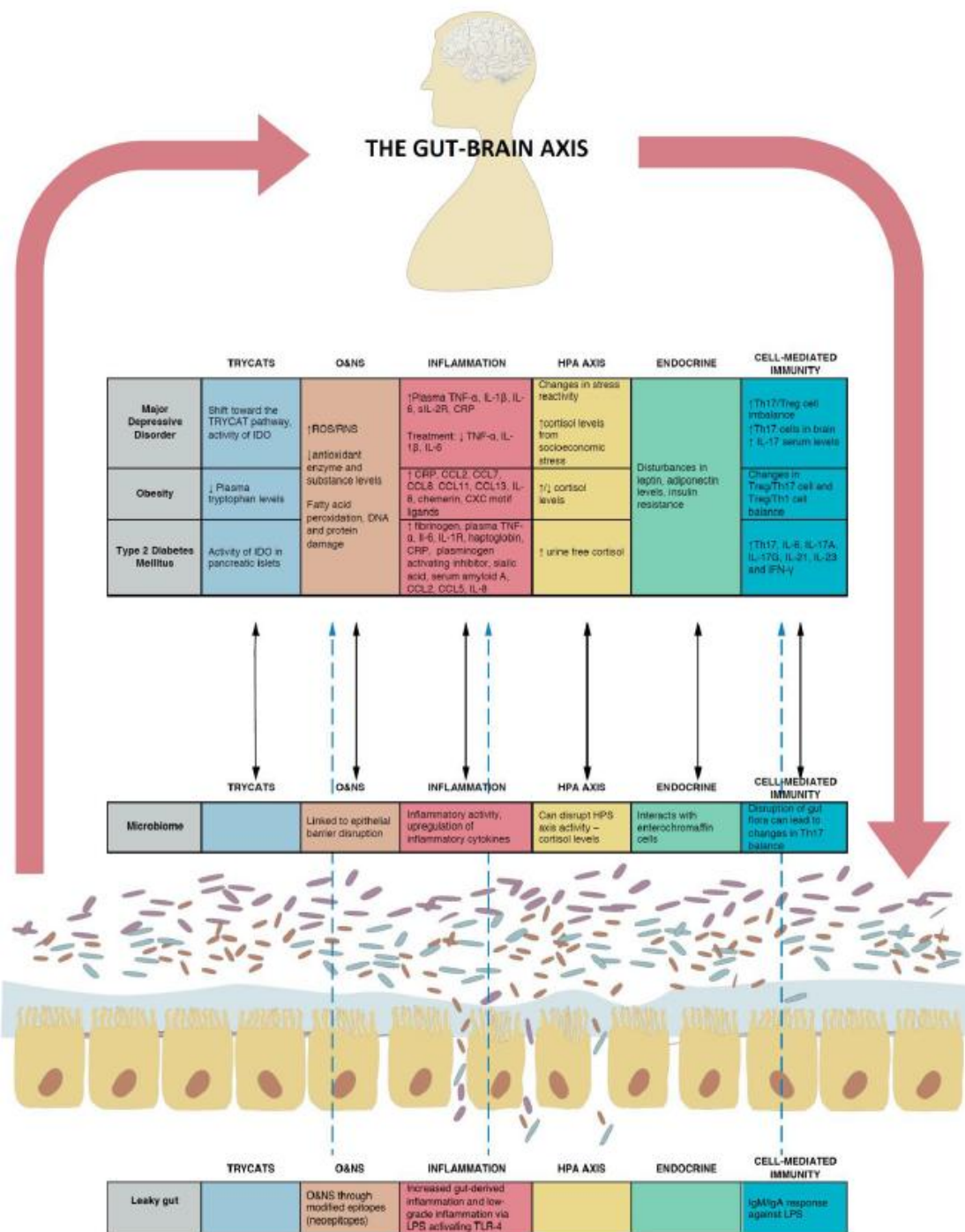
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύνδεση και η αλληλεπίδραση εντέρου και εγκεφάλου. Το εντερικό νευρικό σύστημα, που πρόσφατα αναφέρεται ως ο «δεύτερος εγκέφαλος», είναι ένα νευρικό δίκτυο περίπου 100 εκατομμυρίων νευρώνων στο τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα που έχει αμφίδρομες συνδέσεις με το ΚΝΣ μέσω κινητικών και αισθητήριων ινών κυρίως δια του πνευμονογαστρικού νεύρου. Επικοινωνία ΚΝΣ και εντέρου επιτυγχάνεται επίσης μέσω ορμονών, νευροδιαβιβαστών, κυτταροκινών και της επίδρασης του μικροβιώματος του εντέρου. Ορμόνες που παράγονται από το έντερο παρέχουν σήματα για την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Η γκρελίνη, η ορεξιγόνορ ορμόνη αποτελεί τέτοιο παράδειγμα, όπως επίσης το πεπτίδιο ΥΥ και το GLP-1. Το τελευταίο, μειώνει την όρεξη μέσω επίδρασης στην κινητικότητα του εντερικού σωλήνα μέσω του πνευμονογαστρικού, αλλά και διαμέσου της δράσης στο στέλεχος και στον υποθάλαμο. Δεδομένου ότι ο τοξοειδής πυρήνας είναι μια περιοχή με μερικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γαστρεντερικές ορμόνες, όπως η ινσουλίνη και η λεπτίνη μπορούν να μεταφέρουν μηνύματα στον εγκέφαλο σχετικά με την άμεση και μακροπρόθεσμη διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών(115).

Η δυσβίωση εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ συμβιωτικών και παθογόνων μικροοργανισμών, που συνεπάγεται μειωμένη ποικιλότητα και αυξημένη παρουσία παθογόνων βακτηριδίων. Τα αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι παράγοντες όπως η γενετική προδιάθεση, η ανθυγιεινή διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών, το ψυχολογικό άγχος, άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες του ξενιστή μπορούν να διαταράξουν το μικροβίωμα του εντέρου. Για παράδειγμα, διαπιστώθηκε ότι το άγχος των εξετάσεων αυξάνει την παρουσία βλαβερών βακτηριδίων στα κόπρανα των φοιτητών, και το άγχος από την εκπαίδευση περιορισμού προήγαγε την ανάπτυξη επιβλαβών στελεχών σε

αστροναύτες. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των φύλων του μικροβιώματος και η δυσβίωση έχουν συνδεθεί με την παρουσία διαφόρων χρόνιων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου, του σακχαρώδους διαβήτη και νευροψυχιατρικών διαταραχών. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η εντερική χλωρίδα και το γονιδίωμά της (μικροβίωμα) επηρεάζουν την ενεργειακή ισορροπία (αυξημένη συγκομιδή ενέργειας) και την ανοσία (φλεγμονή και αυτοανοσία), οδηγώντας σε μεταβολική δυσλειτουργία (ινσουλινοαντίσταση ή ινσουλινοπενία)(116). Εργασίες που μελέτησαν ασθενείς με ΣΔ2 υποστηρίζουν ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν μειωμένο αριθμό Bacteroidetes και αυξημένο πληθυσμό των Firmicutes. Μια μεταγενετική μελέτη 345 ασθενών με ΣΔ2, έδειξε σε αυτούς τους ασθενείς μέτριου βαθμού δυσβίωση, αυξημένη συγκέντρωση σε ευκαιριακά παθογόνα και μειωμένα επίπεδα βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, βακτήρια με ευεργετική δράση στις μεταβολικές διαδικασίες(117)(118). Παρόμοιες διαταραχές παρουσιάζουν και τα παχύσαρκα άτομα σε μελέτες, όπου ο λόγος Firmicutes/Bacteroidetes ήταν ανάλογος με το BMI(119). Σε μοντέλα ζώων, ο χημικός αγγελιοφόρος που σχετίζεται με το άγχος, η νορεπινεφρίνη έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται άμεσα στην ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σεροτονίνη είναι ένα βασικό μόριο σηματοδότησης και στα δύο άκρα της οδού του μικροβιώματος- εντέρου- εγκεφάλου και επηρεάζεται από το μικροβίωμα (57). Οι αλλαγές στη σηματοδότηση σεροτονίνης και CRF / CRH, μπορούν να συμβάλουν στην διαταραχή της κινητικότητας, στην αυξημένη διαπερατότητα του τοιχώματος εντέρου, επηρεάζοντας έμμεσα τη δυσβίωση και επάγοντας τις αρνητικές επιπτώσεις της όπως μεταβολικές διαταραχές και κατάθλιψη (120)(121). Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) είναι επίσης υπό την επήρεια μικροβίων εντέρου(122). Η απουσία μικροβίων στο

έντερο επιμύων, συσχετίζεται με σημαντική αύξηση των επιπέδων ACTH και της κορτιζόλης στο πλάσμα σε απόκριση στο στρες(123). Η δυσβίωση οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα BDNF παράγοντα, ενισχύοντας την άποψη σύνδεσης δυσβίωσης με νευροεκφυλιστικές και ψυχιατρικές παθήσεις(124).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η δυσβίωση εμπλέκεται σε διαταραχές μεταβολισμού και νευροψυχιατρικές νόσους αλλά και σε άλλες χρόνιες παθήσεις σε πολλά επίπεδα, μεσολαβείται μέσω της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες, διαταραχής έκκρισης ορμονών και άλλων ουσιών. Πιο συγκεκριμένα η διαπερατότητα του εντέρου αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο στη σχέση εντέρου και χρόνιων παθήσεων. Η ανεπάρκεια του εντερικού φραγμού και η επακόλουθη μετάθεση μικροβίων έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσες καταστάσεις(125). Η ενδοτοξιναιμία από λιποσακχαρίτες (LPS) Gram (-) μικροβίων οδηγεί σε ενεργοποίηση φλεγμονωδών διεργασιών και αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών με δράσεις σε διάφορα επίπεδα. Η διέγερση της φλεγμονώδους διεργασίας και οι επιπτώσεις της έχουν αναπτυχθεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο. Μέσω πολύπλοκων δράσεων η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία και το οξειδωτικό στρες εμπλέκονται στην κατάθλιψη και το ΣΔ2(126)(127).



Εικόνα 11: Άξονας εντέρου-микροβιώματος-εγκεφάλου. Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης κατάθλιψης-παχυσαρκίας-ΣΔ2. Πηγή: *Intestinal Dysbiosis, Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: Intestinal dysbiosis, gut hyperpermeability and bacterial translocation: missing links between depression, obesity and type 2 diabetes?*, Current Pharmaceutical Design, 2016

Στοιχεία εμπλέκουν το εντερικό μικροβίωμα στην αιτιολογία της κατάθλιψης, του ΣΔ και της παχυσαρκίας καθιστώντας το μικροβίωμα ως πιθανό θεραπευτικό στόχο. Μια πειραματική μελέτη έδειξε ότι η μεταφορά μικροβίων από αδύνατα άτομα σε εκείνα με μεταβολικό σύνδρομο οδήγησαν σε βελτίωση της μικροβιακής διαφοροποίησης του εντέρου και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην ομάδα των δεκτών(118). Περαιτέρω, μια εκτεταμένη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση κατέδειξε ότι η χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης, η οποία συμβάλλει στην απώλεια βάρους και σε μειωμένο κίνδυνο ΣΔ2, οδηγεί επίσης σε μεταβολές της σύνθεσης της εντερικής χλωρίδας, ιδιαίτερα στον εμπλουτισμό των Bacteroidetes(128)(129).

Μελετήθηκε η επίδραση της μετορμίνης, του πιο εδραιωμένου αντιδιαβητικού φαρμάκου, στο εντερικό περιβάλλον. Σημαντικά ευρήματα σε πειραματική μελέτη ήταν η διατήρηση του πάχους του εντερικού βλεννογόνου, προστασία της παραγωγής βλέννης, μείωση της εντερικής διαπερατότητας και ενδοτοξιναιμίας, μεταβολική βελτίωση και αντιδιαβητική δράση(130). Η πρόσφατη μεταγονιδιωματική ανάλυση από τους Forslund *et al.* υποδεικνύει μικροβιακή μεσολάβηση μερικών εκ των θεραπευτικών αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών της μετορμίνης. Έτσι η μετορμίνη φαίνεται να έχει πολύ σημαντικές επιπτώσεις στο ανθρώπινο μικροβίωμα γεγονός που συμβάλλει στις πλειοτροπικές αντιδιαβητικές δράσεις της(131). Η επίδρασή της στα καταθλιπτικά συμπτώματα εντούτοις ήταν ουδέτερη(132).

Έχει μελετηθεί η επίδραση των προβιοτικών σε πειραματικά μοντέλα ζώων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα προβιοτικά αμβλύνουν το άγχος και τις καταθλιπτικές συμπεριφορές σε πειραματόζωα. Παρά τις αντιφάσεις και τους μεθοδολογικούς περιορισμούς, κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα προβιοτικά μπορεί να μετριάσουν τα συμπτώματα άγχους(133).

Η αναδυόμενη έρευνα στον άξονα μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου ίσως ανοίξει νέους θεραπευτικούς δρόμους στη θεραπεία των διαταραχών που εμπλέκονται.

Μηχανισμοί σύνδεσης ΣΔ1- κατάθλιψης

Όσον αφορά στο ΣΔ1 και τους μηχανισμούς πίσω από τη σχέση με την κατάθλιψη η βιβλιογραφία είναι πιο περιορισμένη. Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφέρει ως πιθανούς μηχανισμούς τη φλεγμονώδη διαδικασία με αυξημένα τα επίπεδα κυτταροκινών (IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α) μέσω της δυσλειτουργίας των β κυττάρων και της υπεργλυκαιμίας, και την υπέρμετρη διέγερση του άξονα ΥΥΕ. Επίσης οι δείκτες οξειδωτικού στρες έχουν βρεθεί αυξημένοι τόσο στο ΣΔ1 όσο και στην κατάθλιψη. Με τη γνώση που έχουμε για τη δράση της ινσουλίνης στο ΚΝΣ (υποθάλαμος, ιππόκαμπος, αμυγδαλή) και την επίδραση στην νευρωνική ανάπτυξη, η έλλειψη ινσουλίνης που χαρακτηρίζει το ΣΔ1 οδηγεί σε διαταραχή γνωσιακών και συναισθηματικών λειτουργιών. Επίσης οδηγεί σε διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων επομένως και της τρυπτοφάνης προδρόμου της σεροτονίνης, διαταράσσοντας τη σεροτονινική νευροδιαβίβαση. Οι ιατρογενείς υπογλυκαιμίες που δεν είναι σπάνιες στο ΣΔ1, οδηγούν στην έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών και αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης. Η υπεργλυκαιμία από την άλλη αναστέλλει τη παραγωγή του BDNF παράγοντα, αλλά μελέτες συγκεκριμένα για το ΣΔ1 δεν έχουν γίνει(134)(135).

Η κάθε μια από τις προαναφερθείσες υποθέσεις εξηγεί εν μέρει τη σχέση ΣΔ και κατάθλιψης και δρα συνδυαστικά με άλλες υποθέσεις. Η καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτικές δυνατότητες για καλύτερη αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών.

3.7 Μελέτες θεραπείας των δύο διαταραχών:

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που επιχειρούν την κοινή θεραπεία όταν συνυπάρχει ΣΔ και κατάθλιψη με ποικίλα και ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Οι Chen *et al.* σε μια μετανάλυση δέκα τυχαιοποιημένων μελετών (RCT) που περιελάμβαναν διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και τύπου 2 με κατάθλιψη, συνέκρινε την ομάδα παρέμβασης που έλαβε γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία με την ομάδα ελέγχου ως προς τα συμπτώματα της κατάθλιψης και τη γλυκαιμική ρύθμιση. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης, βελτίωση της ποιότητας ζωής, μείωση στη γλυκόζη νηστείας στην ομάδα παρέμβασης αλλά δεν έδειξε βελτίωση στη HgbA1c(136). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη Pathway όπου η ομάδα παρέμβασης έλαβε ενισχυμένη εκπαίδευση και υποστήριξη για την αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή ή υποστήριξη στην αντιμετώπιση προβλημάτων από το προσωπικό πρωτοβάθμιας φροντίδας. Η βελτίωση ήταν στατιστικά σημαντική στη συμμόρφωση στην αγωγή, στη βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων αλλά δεν μεταφράστηκε σε βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης(137). Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την ανάγκη για ολιστική προσέγγιση και αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν ψυχικές διαταραχές.

Πιο κάτω αναφέρονται μελέτες και μεταanalύσεις επίδρασης αντιδιαβητικών φαρμάκων στα καταθλιπτικά συμπτώματα και στις γνωσιακές λειτουργίες. Μια μετανάλυση των Colle *et al.* περιελάμβανε διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπείας με πιογλιταζόνη, ενός PPAR-γ αγωνιστή που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του ΣΔ2. Η πιογλιταζόνη μελετήθηκε ως μονοθεραπεία ή ως πρόσθετη θεραπεία σε συμβατικές θεραπείες (αντικαταθλιπτικά φάρμακα ή άλατα λιθίου). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πιογλιταζόνη οδήγησε σε ύφεση του καταθλιπτικού

επεισοδίου (OR=3.3, 95%CI 1.4-7.8). Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι ακόμα και απουσία μεταβολικής διαταραχής, αυτός ο αγωνιστής PPAR-γ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αντικαταθλιπτικός παράγοντας(58). Σε μια άλλη μετανάλυση του 2018, η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με βελτίωση στα καταθλιπτικά συμπτώματα, ένα αποτέλεσμα πιο έντονο στις γυναίκες και ανεξάρτητο από τις επιδράσεις στη γλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η μετφορμίνη από την άλλη, στη μελέτη αυτή, είχε ουδέτερη επίδραση(132).

Η λιραγλουτίδη, ένα GLP-1 ανάλογο, έδειξε βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας σε ασθενείς με διαταραχές συναισθήματος, σε μη διαβητικά άτομα(138). Τα ινκρετινικά φάρμακα φαίνεται να ασκούν τη δράση αυτή εν μέρη μέσω μείωσης της φλεγμονής(139), αλλά και μέσω της δράσης τους σε GLP-1 υποδοχείς στο ΚΝΣ.

Η χρήση των αντικαταθλιπτικών έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ΣΔ2. Σε μια μετανάλυση με μελέτες παρατήρησης, τα άτομα με οποιαδήποτε χρήση αντικαταθλιπτικών ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν διαβήτη σε σύγκριση με αυτούς χωρίς χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (OR= 1,50, 95% CI: 1,08-2,10), με πιο αυξημένο τον κίνδυνο σε αυτούς που ελάμβαναν αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά(140). Η σύνδεση δεν είναι ξεκάθαρα αιτιολογική αν και στοιχεία όπως η αύξηση του βάρους από κάποιες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών επιδρούν σε αυτή τη σύνδεση.

Σε μια προοπτική μελέτη, η χορήγηση εσιταλοπράμης, ενός αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης, βελτίωσε σημαντικά τα καταθλιπτικά συμπτώματα. Μετά από αγωγή οκτώ εβδομάδων τα επίπεδα κορτιζόλης παρέμειναν υψηλά, ενώ δεν επηρεάστηκαν οι δείκτες της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τα επίπεδα λεπτίνης (141). Από την άλλη, σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, η γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών που λάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή ήταν καλύτερη από

αυτούς άνευ αγωγής. Μετά την προσαρμογή ως προς τις άλλες μεταβλητές, οι ασθενείς με κατάθλιψη υπό αντικαταθλιπτική αγωγή που πέτυχαν καλή γλυκαιμική ρύθμιση, ήταν διπλάσιοι από εκείνους με καλή ρύθμιση του ΣΔ που δεν βρίσκονταν υπό αντικαταθλιπτική αγωγή (OR= 1,95, CI 95%: 1,02-3,71)(142). Η γενίκευση της συσχέτισης της χρήσης αντικαταθλιπτικών, της γλυκαιμικής ρύθμισης και της εμφάνισης ΣΔ είναι επισφαλής καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις κατηγορίες αντικαταθλιπτικών αλλά και ανάμεσα στα αντικαταθλιπτικά της ίδιας κατηγορίας ως προς το μηχανισμό δράσης τους όσο και στο μεταβολικό του προφίλ. Μετά τα στοιχεία της σημασίας του μικροβιώματος, έχει μελετηθεί η επίδραση των προβιοτικών στα καταθλιπτικά συμπτώματα αλλά και στις μεταβολικές παραμέτρους. Σε διπλά τυφλή μελέτη, μετά από οκτώ εβδομάδες παρέμβασης, οι ασθενείς που έλαβαν προβιοτικά είχαν σημαντικά μειωμένα καταθλιπτικά συμπτώματα σύμφωνα με την κλίμακα BDI (Beck Depression Inventory score) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, παρουσίαζαν μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό και μειωμένες συγκεντρώσεις hs-CRP ($-1138,7 \pm 2274,9$ έναντι $188,4 \pm 1455,5$ ng / mL, $P = 0,03$). Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση των επιπέδων ολικής γλουταθειόνης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δείχνοντας αύξηση αντιοξειδωτικής ικανότητας(143). Άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι αλλαγές της σύνθεσης των μικροβίων στο έντερο μειώνει σημαντικά τη γκρελίνη, την ορεξιογόνο ορμόνη στο αίμα των ποντικών που έλαβαν προβιοτικά(144).

Επιπρόσθετα έχει μελετηθεί η αντιδιαβητογόνος δράση ενός νευροτροφικού παράγοντα. Η χορήγηση BDNF οδήγησε σε μείωση της πρόσληψης τροφής, απώλεια σωματικού βάρους και μειωμένα επίπεδα γλυκόζης και HgbA1c στον ορό σε διαβητικά τρωκτικά υποδηλώνοντας ότι η θεραπεία με BDNF βελτιώνει την

ευαισθησία στην ινσουλίνη(145)(146). Οι Yamanaka *et al.* συνέκριναν τη χορήγηση BDNF ή θειαζολιδινεδιόνης σε παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια. Παρατηρήθηκε μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης και αύξηση της περιεκτικότητας του παγκρέατος σε ινσουλίνη μετά τη χορήγηση BDNF. Σε ευγλυκαιμικά πειραματόζωα η χορήγηση του παράγοντα δεν είχε καμιά επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα αγωγής με BDNF παρατηρήθηκε ισχυρότερη βελτίωση στην παγκρεατική λειτουργία και στους ηπατικούς δείκτες στο λιπώδες ήπαρ σε σχέση με την ομάδα της πιογλιταζόνης ή ροσιγλιταζόνης(146).

3.8 Περιορισμοί:

Οι μελέτες παρουσιάζουν ετερογένεια στα διαγνωστικά κριτήρια της κατάθλιψης. Ενώ η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της κατάθλιψης θεωρείται η δομημένη συνέντευξη από ειδικό, στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς η χρήση των οποίων οδηγεί σε υπερδιάγνωση της κλινικής κατάθλιψης(35). Ακόμα και ανάμεσα στους καταθλιπτικούς ασθενείς υπάρχει μεγάλη ετερογένεια. Ευρήματα από την POWER (Premenopausal, Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression) μελέτη, έδειξαν ότι οι τρεις διαφορετικοί φαινότυποι της κατάθλιψης είχαν διαφορετικά χαρακτηριστικά συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου. Γυναίκες με άτυπη ή μη διαφοροποιημένη κατάθλιψη παρουσίαζαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, αυξημένη λιπώδη μάζα και αυξημένα επίπεδα ACTH. Οι γυναίκες με μελαγχολικά χαρακτηριστικά είχαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης από τους μάρτυρες. Τέλος, γυναίκες με αδιαφοροποίητη κατάθλιψη παρουσίασαν αυξημένα λιπίδια νηστείας, γλυκόζη και επίπεδα ινσουλίνης και είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Με αυτά τα στοιχεία αναδεικνύεται το πρόβλημα γενίκευσης ανάμεσα στους καταθλιπτικούς ασθενείς

καθώς οι υπότυποι μπορεί να έχουν διαφορετικό βιολογικό υπόβαθρο και ξεχωριστές μεταβολικές επιπτώσεις(147).

Οι περισσότερες μελέτες συσχέτισης κατάθλιψης και σακχαρώδους διαβήτη είναι συγχρονικές, γεγονός που δεν επιτρέπει τον καθορισμό της κατεύθυνσης της σχέσης και το αιτιολογικό μονοπάτι των δύο διαταραχών. Στη βιβλιογραφία αναπτύσσονται συνεχώς νέες υποθέσεις που προσπαθούν να εξηγήσουν την κοινή αιτιοπαθογένεια των διαταραχών. Υπάρχει ανάγκη για προοπτικές μελέτες που θα μπορούν να αναδείξουν την αιτιότητα πέρα από την συσχέτιση των δύο διαταραχών με γνώμονα την ετερογένεια ανάμεσα στους υπότυπους της κατάθλιψης, τα ξεχωριστά χαρακτηριστικά των διαφορετικών τύπων του σακχαρώδους διαβήτη, και λαμβάνοντας υπόψη την ύπαρξη και τη βαρύτητα των επιπλοκών. Με την καλύτερη κατανόηση των βιοχημικών μηχανισμών, θα μπορούν να αναπτυχθούν καλύτερες θεραπευτικές δυνατότητες.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Πιο πάνω αναπτύχθηκαν οι συχνότερα αναφερόμενες υποθέσεις όσον αφορά στη συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη και της κατάθλιψης. Στο γενετικό αποτύπωμα και την ενδομήτρια ζωή, που αποτελούν την προδιάθεση, η επίδραση του περιβάλλοντος για την εμφάνιση πολλών διαταραχών είναι καίριας σημασίας. Σε βιολογικό επίπεδο η σχέση ΣΔ και κατάθλιψης, φαίνεται να δέχεται την επίδραση νευροενδοκρινικών μεταβολών όπως της διαταραχής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, και της επακόλουθης υπερκορτιζολαιμίας, τη δράση της λεπτίνης, της γκρελίνης και άλλων αδιπονεκτινών στο νευρικό σύστημα και περιφερικά σε διάφορους ιστούς. Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή, που έχει μελετηθεί στις επιμέρους διαταραχές, φαίνεται να συμβάλλει και στην κοινή παθογένεια ΣΔ και κατάθλιψης και να μεσολαβεί στην εμφάνιση των επιπλοκών τους. Νευροτροφικοί παράγοντες με πιο χαρακτηριστικό το BDNF έχουν επίσης μελετηθεί ως μεσολαβητές στις δύο διαταραχές. Τέλος, η μελέτη του εντερικού μικροβιώματος έχει ανοίξει νέους δρόμους στην κατανόηση της ομοιοστασίας του οργανισμού και της επικοινωνίας εντέρου-εγκεφάλου. Όπως υποστηρίζεται από τα μέχρι τώρα δεδομένα, καμιά από τις προαναφερθείσες υποθέσεις δεν μπορεί να υποστηρίξει αφ' εαυτής τη σχέση ΣΔ και κατάθλιψης, παρά αποτελεί διαφορετική οπτική στο δαιδαλώδες δίκτυο των συνδέσεων και των μονοπατιών επικοινωνίας του οργανισμού. Εντούτοις η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών είναι πολύ σημαντική και ανοίγει τους ορίζοντες για προοπτικές μελέτες που θα ερευνούν καλύτερα την κατεύθυνση της σχέσης και την αιτιότητα και μελέτες θεραπείας, που θα βελτιστοποιήσουν τη αντιμετώπιση των δύο διαταραχών και θα περιορίσουν τις επιπλοκές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Kenneth S. Kendler, M.D. and Charles O. Gardner PD. Sex Differences in the Pathways to Major Depression: A Study of Opposite-Sex Twin Pairs Kenneth. *Am J Psychiatry*. 2015;171(4):426–35.
2. Liu J, Yan F, Ma X, Guo H-L, Tang Y-L, Rakofsky JJ, et al. Prevalence of major depressive disorder and socio-demographic correlates: Results of a representative household epidemiological survey in Beijing, China. *J Affect Disord*. 2015 Jul;179:74–81.
3. Pratt LA, Ph D, Brody DJ. Depression in the U . S . Household Population , 2009 – 2012. *US Dep Heal Hum Serv*. 2014;(172):2009–12.
4. Association. AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-V. 2013.
5. Fekadu N, Shibeshi W, Engidawork E. Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Clinical Management. *J Depress Anxiety* [Internet]. 2017;06(01):1–7.
6. Nestler EJ, Barrot M, Dileone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of Depression Review. 2002;34:13–25.
7. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL CD. Hippocampal volume reduced in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;2009.
8. Ludescher B, Najib A, Baar S, MacHann J, Schick F, Buchkremer G, et al. Increase of Visceral Fat and Adrenal Gland Volume in Women with Depression: Preliminary Results of a Morphometric Mri Study. *Int J Psychiatry Med*. 2008 Sep 1;38(3):229–40.

9. Nelson EE, Guyer AE. Amygdala Volume in Patients Receiving Chronic Corticosteroid Therapy. *Biol Psychiatry*. 2008;1(3):233–45.
10. Jessica ME. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;
11. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron*. 2014;81(3):484–503.
12. Silberg J, Rutter M, Neale M, Eaves L. Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *Br J Psychiatry*. 2001;179(AUG.):116–21.
13. Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, Gazzoli A, Bignotti S, et al. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neurosci Lett*. 2008;437(2):130–4.
14. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2).
15. Pasco J, Nicholson G, Williams L. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry*. 2010;
16. Bădescu S, Tătaru C, Kobylinska L, El G, Dm Z, Am Z, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression Pathophysiological mechanisms. *J Med Life*. 2016;9(2):120–5.
17. Stuart MJ, Baune BT. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Depression and type 2 diabetes : Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):658–76.
18. Wharton W, Gleason CE, Olson SRMS, Carlsson CM, Asthana S.

- Neurobiological Underpinnings of the Estrogen - Mood Relationship. *Curr Psychiatry Rev.* 2012 Aug 1;8(3):247–56.
19. Córdova-Palomera A, Tornador C, Falcón C, Bargalló N, Brambilla P, Crespo-Facorro B, et al. Environmental factors linked to depression vulnerability are associated with altered cerebellar resting-state synchronization. *Sci Rep.* 2016 Nov 28;6:37384.
 20. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διαχείριση διαβητικού ασθενούς. 2018. 1 p.
 21. WHO. Global report on diabetes. *World Heal Organ [Internet].* 2016;58(12):1–88. Available from: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html).%0AThe
 22. IDF. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, <http://www.diabetesatlas.org>. International Diabetes Federation. 2015. 1-163 p.
 23. Stankov Karmen, Benc Damir DD. Genetic and Epigenetic Factors in Etiology of Diabetes Mellitus Type 1. *Pediatrics.* 2013;1.
 24. Ji H-F, Zhuang Q-S, Shen L. Genetic overlap between type 2 diabetes and major depressive disorder identified by bioinformatics analysis. *Oncotarget.* 2016 Apr;7(14):17410–4.
 25. Holt RIG, De Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep.* 2014;14(6).
 27. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: A clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365–72.

28. Michael R. Irwin M. Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(11):1–13.
29. Liu J, Yan F, Ma X, Guo H-L, Tang Y-L, Rakofsky JJ, et al. Prevalence of major depressive disorder and socio-demographic correlates: Results of a representative household epidemiological survey in Beijing, China. *J Affect Disord.* 2015 Jul 1;179:74–81.
30. Lawrence, J. M. Standiford Debra, Loots Beth et al. Prevalence and Correlates of Depressed Mood Among Youth With Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics [Internet].* 2006;117(4):1348–58.
31. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord.* 2012;142:S8–21.
32. Knol MJ, Twisk J, Beeckan A, Heine R. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;
33. Mezuk B, Eaton W, Albrecht S. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan. *Diabetes Care.* 2008;
34. Egede LE, Zheng D. Independent Factors Associated With Major Depressive Disorder in a National Sample of Individuals With Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;
35. Moulton, Calum D. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;
36. Nowen A, Giesje N, Caramlau I, Winkley K. Prevalence of Depression in Individuals Undiagnosed Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34.

37. Rotella F, Mannucci E. Diabetes mellitus as a risk factor for depression . A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2012;99(2):98–104.
38. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2018;Volume 11:333–43.
39. Almeida OP. Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health In Men Study (HIMS). *Maturitas*. 2016;
40. Lloyd CE, Roy T, Nouwen A, Chauhan AM. Epidemiology of depression in diabetes: International and cross-cultural issues. *J Affect Disord* [Internet]. 2012;142:S22–9.
41. Fisher L, Mullan J, Arean P. Diabetes Distress but Not Clinical Depression or Depressive Symptoms Is Associated With Glycemic Control in Both Cross-Sectional and Longitudinal Analyses. *Diabetes Care*. 2010;33(1).
42. Fisher Lawrence, Glasgow E. Russell SL. Distress and Clinical Depression With Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Care/Education/Nutrition/Psychosocial Res*. 2010;33(5):1034–6.
43. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. Depression and diabetes 2 The link between depression and diabetes : the search for. *LANCET Diabetes Endocrinol*. 2015;3(6):461–71.
44. Arup K. Dhar B, David. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016;7(March):1–9.
45. Egede LE, Zhend D, Simpson K. Comorbid depression is associated with

- increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. Diabetes Care. 2002;
46. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet. 2007;
 47. Katon WJ, Lin EHB, Williams LH, Ciechanowski P, Heckbert SR, Ludman E, et al. Comorbid Depression Is Associated with an Increased Risk of Dementia Diagnosis in Patients with Diabetes : A Prospective Cohort Study. :423–9.
 48. Cummings DM, Kirian K, Howard G, Howard V, Yuan Y, Muntner P, et al. Consequences of Comorbidity of Elevated Stress and / or Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Outcomes in Diabetes : Results From the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. 2016;39(January):101–9.
 49. Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EHB, Ludman E, Ciechanowski P, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005 Nov;28(11):2668–72.
 50. Champaneri S, Wand GS, Malhotra SS, Casagrande SS, Golden SH. Biological basis of depression in adults with diabetes. Curr Diab Rep. 2010 Dec;10(6):396–405.
 51. John C. Pickup, DPHIL F. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2004;27(3).
 52. Herder C, Furstos J-F, Nowotny B, Begun A, Strassburger K, Mussig K, et al. Associations between inflammation-related biomarkers and depressive

- symptoms in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Brain Behav Immun*. 2017 Mar;61:137–45.
53. Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2011;35(3):769–83.
 54. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial Dysfunction and Type 2 Diabetes. *Science* (80-). 2005 Jan 21;307(5708):384 LP-387.
 55. Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg SG, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(11):3463–8.
 56. Webb M, Davies M, Ashra N, Bodicoat D, Brady E, Webb D, et al. The association between depressive symptoms and insulin resistance, inflammation and adiposity in men and women. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187448.
 57. Slyepchenko A, Maes M, Machado-Vieira R, Anderson G, Al. E. Intestinal Dysbiosis , Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: Intestinal dysbiosis , gut hyperpermeability and bacterial translocation: missing links between depression , obesity and type 2 diabetes ? 2016.
 58. Colle R, de Larminat D, Rotenberg S, Al. E. Pioglitazone could induce remission in major depression: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;9–16.

59. Almgren P, Lehtovirta M, Isomaa B, Sarelin L. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study. *Diabetologia*. 2011;2811–9.
60. Lawlor DA, Harbord RM, Tybjaerg-Hansen A, Palmer TM, Zacho J, Benn M, et al. Using genetic loci to understand the relationship between adiposity and psychological distress: a Mendelian Randomization study in the Copenhagen General Population Study of 53 221 adults. *J Intern Med*. 2011 Jan 6;269(5):525–37.
61. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry*. 2017 Jan;7(1):e1007.
62. Kan C, Pedersen NL, Christensen K, Bornstein SR, Licinio J, MacCabe JH, et al. Genetic overlap between type 2 diabetes and depression in Swedish and Danish twin registries. *Mol Psychiatry*. 2016 Jul;21(7):903–9.
63. Scherrer JF, Xian H, Lustman PJ, Al. E. A Test for Common Genetic and Environmental Vulnerability to Depression and Diabetes. *Twin Res Hum Genet*. 2011;14(2):169–72.
64. Samaan Z, Garasia S, Gerstein HC, Engert JC, Mohan V, Diaz R, et al. Lack of association between type 2 diabetes and major depression: epidemiologic and genetic evidence in a multiethnic population. *Transl Psychiatry*. 2015 Aug;5:e618.
65. Phillips W. Programming of the stress response : a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal. *J Intern Med*. 2007;453–60.

66. Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimäki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Mar 1;2(3):236–45.
67. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Feb;32(2):151–9.
68. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2009 Jun 2;5:374.
69. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, De Kloet ER, Lightman SL, et al. Do Corticosteroids Damage the Brain? *J Neuroendocrinol*. 2006 Jun 1;18(6):393–411.
70. Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CHY. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav*. 2015;9(4):651–62.
71. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(13):2229–37.
72. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BWJH. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015;51:164–75.
73. Haapakoski R, P. Ebmeier K, Alenius H, Kivimäki M. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. Vol. 66, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015.

74. Beurel E, Harrington L, Joep R. Inflammatory T Helper 17 Cells Promote Depression-like Behavior in Mice. Vol. 73, *Biological psychiatry*. 2012.
75. Doyle TA, de Groot M, Harris T, Al. E. Diabetes, Depressive Symptoms, and Inflammation in Older Adults: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Psychosom Res*. 2013;75(5):1–16.
76. Hayashino Y, Mashitani T, Tsujii S, Ishii H. Elevated levels of hs-CRP are associated with high prevalence of depression in Japanese patients with type 2 diabetes: the Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 6). *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2459–65.
77. Laake J-PS, Stahl D, Amiel SA, Petrak F, Sherwood RA, Pickup JC, et al. The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: findings from the South London Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2186–92.
78. Hood K, Lawrence J, Anderson A, Al. E. Metabolic and Inflammatory Links to Depression in Youth With Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:35–8.
79. Katsanou P, Tentolouris N, Perrea D, Katsanos S, Ntova V, Antrian V, et al. S100B Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Co-Occurring Depressive Symptoms. *Depress Res Treat*. 2018;2018.
80. Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the CNS control of glucose metabolism. *Physiol Rev*. 2012;91(2):389–411.
81. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology*. 2008/12/12. 2009 Apr;150(4):1680–7.

82. Seufert J. Leptin Effects on Pancreatic β -Cell Gene Expression and Function. Diabetes [Internet]. 2004 Feb 1;53(suppl 1):S152 LP-S158. Available from: http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/suppl_1/S152.abstract
83. Coleman DL. Obese and Diabetes: Two Mutant Genes Causing Diabetes-Obesity Syndromes in Mice*. Diabetologia. 1978;14:141–8.
84. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2006 Nov 1;189(1):47–60.
85. Zeman M, Jiráček R, Jachymová M, Vecka M, Tvrzická E, Zak A. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women. Vol. 30, Neuro endocrinology letters. 2009. 387-395 p.
86. Labad J, Price JF, Strachan MWJ, Fowkes FGR, Deary IJ, Seckl JR, et al. Leptin levels and depressive symptoms in people with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study. Psychosom Med. 2012 Jan;74(1):39–45.
87. Ertugrul Esel, Saliha Ozsoy, Ahmet Tutus SS et al. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2005;
88. Pasco, Julie A, Jaska FN WL et. al. Leptin in depressed women: Cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. J Affect Disord. 2008;
89. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Low Leptin Levels but Normal Body Mass Indices in Patients with Depression or Schizophrenia. Neuroendocrinology [Internet]. 2001;73(4):243–7.
90. Jow G-M, Yang T-T, Chen C-L. Leptin and cholesterol levels are low in major

- depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord* [Internet]. 2006;90(1):21–7.
91. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum C-D, et al. Plasma Leptin in Depressed Patients and Healthy Controls. *Horm Metab Res*. 1996;28(12):714–7.
 92. Westling S, Åhrén B, Träskman-Bendz L, Westrin Å. Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2004;81(1):41–8.
 93. Lu X-Y, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: A potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci*. 2006 Jan 31;103(5):1593 LP-1598.
 94. Fujikawa T, Chuang J-C, Sakata I, Ramadori G, Coppari R. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010/09/20. 2010 Oct 5;107(40):17391–6.
 95. Farooqi IS, O’Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Mar 1;89(3):980S–984S.
 96. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *Nature*. 2002;109(10):1285–6.
 97. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* [Internet]. 2006 Feb 19;9:381.
 98. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, et

- al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*. 2010/06/28. 2010 Sep;59(9):2145–51.
99. Vestergaard ET, Jessen N, Møller N, Jørgensen JOL. Acyl Ghrelin Induces Insulin Resistance Independently of GH, Cortisol, and Free Fatty Acids. *Sci Rep [Internet]*. 2017 Feb 15;7:42706.
 100. Huang H-J, Zhu X-C, Han Q-Q, Wang Y-L, Yue N, Wang J, et al. Ghrelin alleviates anxiety- and depression-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress in rodents. *Behav Brain Res*. 2017;326:33–43.
 101. Spencer SJ, Emmerzaal TL, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin's Role in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Response: Implications for Mood Disorders. *Biol Psychiatry [Internet]*. 2015;78(1):19–27.
 102. Hansson C, Alvarez-Crespo M, Taube M, Skibicka KP, Schmidt L, Karlsson-Lindahl L, et al. Influence of ghrelin on the central serotonergic signaling system in mice. *Neuropharmacology*. 2014;79:498–505.
 103. Rasmussen P, Brassard P, Adser H et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*. 2009;
 104. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clin Biochem [Internet]*. 2008;41(10–11):812–7.
 105. Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, Yamanaka M, Taiji M, Noguchi H.

- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(3):185–91.
106. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Petersen AM, Rasmussen P, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;
 107. Lee B-H, Kim Y-K. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2010;
 108. Wang J, Ming H. Levels of serum brain-derived neurotrophic factor in Type 2 diabetes mellitus patients with and without depressive symptoms. 2015;47(December 2014):137–8.
 109. Karczewska-Kupczewska M, Straczkowski M, Adamska A, Nikołajuk A, Otziomek E, Górka M, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor concentration in young nonobese subjects with low insulin sensitivity. *Clin Biochem*. 2011;44(10–11):817–20.
 110. Li B, Lang N, Cheng Z-F. Serum levels of brain- derived neurotrophic factor are associated with diabetes risk, complications, and obesity: a cohort study from Chinese patients with type 2 diabetes. *Mol Neurobiol*. 2016;
 111. Xu B, Evan G, Al. ZK et. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*. 2003;
 112. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline , escitalopram , or venlafaxine. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):247–54.

113. Wang J, Zhao X, He M. Is BDNF biological link between depression and type 2 diabetes mellitus? *Med Hypotheses*. 2012 Aug;79(2):255–8.
114. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015 Apr 9;161(2):264–76.
115. Porte D, Baskin D, Schwartz M. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev*. 2002;
116. Sanz Y, Olivares M, Moya A, Agostoni C. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. *Pediatric research*. 2014.
117. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Sep 26;490:55.
118. Vrieze A, Nood E Van, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of Intestinal Microbiota from Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Subjects with Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*. 2012;
119. Koliada A, Syzennc G, Moseiko V, Al. E. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017;
120. Macia L, Thorburn AN, Binge LC, Marino E, K.E., K.M. M, et al. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol Rev*. 2012;245(1):164–76.
121. Cani PD, Knauf C. How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab*. 2016;5(9):743–52.
122. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park A, Green W, et al.

- Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. Vol. 6, Nature Communications. 2015. 7735 p.
123. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(1):263–75.
 124. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599–609.
 125. Fasano A. Leaky Gut and Autoimmune Diseases. Vol. 42, Clinical reviews in allergy & immunology. 2011. 71-78 p.
 126. Maes M, Kubera M, Leunis J-C, Berk M, Geffard M, Bosmans E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Aug 17;127(5):344–54.
 127. De Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev*. 2011 Mar 8;12(6):449–58.
 128. Palleja A, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, Zang C, LiY., et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):67.
 129. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Chatedaki C, Zacharoulis D. Impact of Bariatric Surgery on Metabolic and Gut Microbiota Profile: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27:1345–57.

130. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, Kim M-S, Whon TW, Lee M-S, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014 May 1;63(5):727 LP-735.
131. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–6.
132. Moulton CD, Hopkins CWP, Ismail K, Stahl D. Repositioning of diabetes treatments for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;94:91–103.
133. Slyepchenko A, Carvalho A, Cha D, Kasper S, S. McIntyre R. Gut Emotions - Mechanisms of Action of Probiotics as Novel Therapeutic Targets for Depression and Anxiety Disorders. Vol. 13, *CNS & neurological disorders drug targets*. 2014.
134. Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia*. 2011;54(10):2483.
135. Manjarrez G, Herrera R, Leon M, Hernandez-R J. A Low Brain Serotonergic Neurotransmission in Children With Type 1 Diabetes Detected Through the Intensity Dependence of Auditory-Evoked Potentials. *Diabetes Care*. 2006;29(1).
136. Li C, Xu D, Hu M, Tan Y, Zhang P, Li G, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for patients with diabetes and depression. *J Psychosom Res* [Internet].

- 2017;95:44–54.
137. Katon W, Von Korff M, Lin E, Al. E. The pathways study: A randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Oct 1;61(10):1042–9.
 138. B. Mansur R, Ahmed J, Cha D, Woldeyohannes H, Subramaniapillai M, Lovshin J, et al. Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: A pilot, open-label study. Vol. 207, *Journal of Affective Disorders*. 2017.
 139. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A, et al. Sitagliptin Exerts an Antinflammatory Action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep 1;97(9):3333–41.
 140. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev [Internet]*. 2013 May;29(4):273–84.
 141. Kauffman RP, Castracane VD, White DL, Baldock SD, Owens R. Impact of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram on insulin sensitivity, leptin and basal cortisol secretion in depressed and non-depressed euglycemic women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Jan 1;21(3):129–37.
 142. Brieler JA, Lustman PJ, Scherrer JF, Salas J, Schneider FD. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam Pract [Internet]*. 2016 Feb 1;33(1):30–6.
 143. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major

- depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2016;
144. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. Br J Nutr. 2004;92(03):521.
 145. Tsuchida A, Nonomura T, Nakagawa T, Itakura Y, Ono-Kishino M, Yamanaka M, et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice. Diabetes, Obes Metab. 2002;4(4):262–9.
 146. Yamanaka M, Itakura Y, Tsuchida A, Nakagawa T, Noguchi H, Taiji M. Comparison of the antidiabetic effects of brain-derived neurotrophic factor and thiazolidinediones in obese diabetic mice. Diabetes, Obes Metab. 2007;9(6):879–88.
 147. Giovanni C, Donna R, Hayley. K, Farideh E *et al.* Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: The power study. PLoS One. 2012;7(1).