

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ο ρόλος της ωκυτοκίνης, της κορτιζόλης, της ομοκυστεΐνης, των κυτταροκινών στο σακχαρώδη διαβήτη και η αλληλεπίδρασή τους με ψυχολογικούς παράγοντες

Την αλληλοδιαπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) με νευροψυχολογικές παραμέτρους υποστηρίζουν και μελέτες που εστιάζουν στη νευροψυχιατρική αντιμετώπιση και μέριμνα των ασθενών με ΣΔ. Σε αυτό το πλαίσιο, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι νευροενδοκρινικές και ψυχοανοσολογικές παράμετροι αλληλοδιαπλέκονται τόσο με ψυχολογικές-ψυχοπαθολογικές εκδηλώσεις, όσο και με πτυχές του διαβήτη. Επιγραμματική επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας μάς πληροφορεί, για παράδειγμα, ότι η ωκυτοκίνη, εκτός από την εμπλοκή στη σύσπαση του μυομητρίου κατά τον τοκετό και την έκθλιψη του γάλακτος κατά τη γαλουχία, τελευταία έχει συνδεθεί με κρίσιμες πτυχές του συναισθήματος και της συμπεριφοράς (π.χ. αυτομέριμνα-ετερομέριμνα, χειρισμός, επιθετικότητα κ.λπ.). Η μείωση της παραγωγής ωκυτοκίνης σχετίζεται με την ανάπτυξη του ΣΔ σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi και υπογοναδισμό, ενώ σε μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε ωκυτοκίνη σε ενέσιμη μορφή οι τιμές της ινσουλίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν. Ένας άλλος παράγοντας που απασχολεί τελευταία τόσο την κλινική πρακτική όσο και την έρευνα είναι η ομοκυστεΐνη. Η σύγχρονη βιβλιογραφία παρουσιάζει μια συσχέτιση ανάμεσα στην ομοκυστεΐνη του πλάσματος και την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Άλλες μελέτες αναγνωρίζουν αιτιοπαθογενετική σημασία στην ομοκυστεΐνη αναφορικά με την κατάθλιψη και την επιθετικότητα. Ένα ικανό πλήθος ενδείξεων (πειραματικών και κλινικών) παρουσιάζει αμφίπλευρη επικοινωνία μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και των ποικίλων συντελεστών του ανοσοποιητικού συστήματος (κυτταροκίνες, IL-6, IL-12 και παράγοντας TNF), αλλά και την εμπλοκή των ανωτέρω στην έκλυση και τη συντήρηση τόσο νευροψυχολογικών διαταραχών (κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές) όσο και του ΣΔ. Εκτός από τα ανωτέρω, η σύγχρονη βιβλιογραφία παρέχει ενδείξεις συσχετίσεων των λιπιδαιμικών παραμέτρων με το ΣΔ, αλλά και τις νευροψυχολογικές διαταραχές, όπως την καταθλιπτική συνδρομή και τις αγχώδεις διαταραχές.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ωκυτοκίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από νευρικά κύτταρα του υποθαλάμου και μεταφέρεται μέσω των νευραξόνων τους στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, απ' όπου αποδεσμεύεται από την κυκλοφορία. Το βασικότερο ερέθισμα για την έκκριση της ωκυτοκίνης είναι η διέγερση των θηλών κατά το θηλασμό. Η διέγερση αρχίζει

από τις αισθητικές απολήξεις του νευρικού συστήματος και φθάνει μέσω του νωτιαίου μυελού στον εγκέφαλο και στον υποθάλαμο και προκαλεί άμεση απελευθέρωση της ωκυτοκίνης. Ερεθίσματα για την έκκριση ωκυτοκίνης με τον ίδιο μηχανισμό φθάνουν και από τις αισθητικές νευρικές απολήξεις του μυομητρίου και του κόλπου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου 3 min. Η ωκυτοκίνη προκαλεί επίσης σύσπαση της μήτρας. Η μήτρα είναι περισσότερο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(1):7-22
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(1):7-22

Κ. Κοντοάγγελος,^{1,3}
Χ. Παπαγεωργίου,^{1,3}
Α. Ράπτης,²
Π. Τσιότρα,²
Ε. Μπουτάτη,²
Γ.Ν. Παπαδημητρίου,¹
Γ. Δημητριάδης,²
Α. Ραμπαβίλας,³
Σ. Ράπτης^{2,4}

¹Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Αθήνα

²Β΄ Προπαιδευτική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αττικό» Νοσοκομείο, Αθήνα

³Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής, Αθήνα

⁴Εθνικό Κέντρο Πρόληψης του Σακχαρώδη Διαβήτη και των Επιπλοκών του (ΕΚΕΔΙ), Αθήνα

The role of oxytocin, cortisol, homocysteine and cytokines in diabetes mellitus and their association with psychological factors

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κορτιζόλη
Κυτταροκίνες
Ομοκυστεΐνη
Σακχαρώδης διαβήτης
Ψυχολογικοί παράγοντες
Ωκυτοκίνη

Υποβλήθηκε 22.4.2013

Εγκρίθηκε 6.5.2013

ευαίσθητη στην ωκυτοκίνη τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Στη λοχεία, η έκκριση μεγάλων ποσοτήτων ωκυτοκίνης κατά το θηλασμό βοηθάει τη μήτρα, με τις συσπάσεις που προκαλεί, να επανέλθει στο αρχικό της μέγεθος.¹ Η ωκυτοκίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση της απελευθέρωσης διαφόρων αδενούποφυσιακών ορμονών και ιδιαίτερα της προλακτίνης, της αδενοκορτικοτροπίνης (ACTH) και των γοναδοτροπινών.²

Οι υποδοχείς ωκυτοκίνης εστιάζονται στον εγκέφαλο, αλλά και στα περιφερικά όργανα. Ανήκουν στην κατηγορία I και G της οικογένειας των πρωτεϊνών-ζεύγη και συνδέονται με τη φωσφολιπάση C-βήτα, η οποία μόλις ενεργοποιείται οδηγεί στη δημιουργία της 1,2-διακυλ-γλυκερόλης και της ινοσιτόλης φωσφατάσης. Η κατανομή των υποδοχέων ωκυτοκίνης παρουσιάζει μια μεγάλη ποικιλία. Εντοπίζονται στο συμπαγές τμήμα της μέλαινας ουσίας και στην ωχρά σφαίρα, στο μεσολόβιο και στην έσω νήσο. Θεωρητικά, η διαφορετική κατανομή της ωκυτοκίνης και των υποδοχέων της ωκυτοκίνης μέσα στον εγκέφαλο σχετίζεται με την ποικιλία των λειτουργιών που συνδέονται με την ορμόνη αυτή, αλλά οι προσπάθειες σύνδεσης της ανατομίας με τις λειτουργίες της ωκυτοκίνης είναι ακόμη ελλιπείς.^{3,4}

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΩΚΥΤΟΚΙΝΗΣ

2.1. Γαλακτοφορία και τοκετός

Βασικός και αναντικατάστατος ρόλος της ωκυτοκίνης στη φυσιολογία του ανθρώπου θεωρείται η παραγωγή γάλακτος κατά το θηλασμό. Η παραγωγή γάλακτος επισυμβαίνει μέσω της συστολής των μυοεπιθηλιακών κυττάρων ως αντανακλαστικό στον ερεθισμό των θηλών, αλλά και άλλα ερεθίσματα όπως η εικόνα του μωρού, η οσμή αλλά και οι ήχοι του ευοδώνουν την παραγωγή της. Οι ιδιότητες των κυττάρων ωκυτοκίνης επίσης μεταβάλλονται κατά τον τοκετό. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν την παρουσία μηχανισμού θετικής ανάδρασης (feedback) κατά την έξοδο του μωρού, παρόμοιου με το θηλασμό.⁵

2.2. Κοινωνική συμπεριφορά

Η ωκυτοκίνη φαίνεται να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και στη διατήρηση σύνθετων κοινωνικών συμπεριφορών. Σημαντικά στοιχεία παρέχονται από τη σταδιοποίηση που αφορά στις κοινωνικές επαφές (επαφή ζεύγους, γονική σύνδεση, σύνδεση με το νεογέννητο: αυτομέριμνα-ετερομέριμνα).⁶

2.2.1. Επαφή ζεύγους. Η χορήγηση ωκυτοκίνης έχει δείξει ότι αυξάνει την εμπιστοσύνη μεταξύ των ανθρώπων,

πιθανόν μέσω της εμπλοκής της αμυγδαλής, η οποία αποτελεί το βασικό στοιχείο των νευρικών κυκλωμάτων που σχετίζονται με το φόβο και την κοινωνική επαφή. Μερικές λειτουργίες της αμυγδαλής φαίνεται να τροποποιούνται από την ωκυτοκίνη. Απεικονιστικές μελέτες μαγνητικού συντονισμού έδειξαν ότι η ωκυτοκίνη μείωσε σημαντικά την ενεργοποίηση της αμυγδαλής και την ηλεκτρική δραστηριότητα σε περιοχές οι οποίες σχετίζονται με λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος και συμπεριφορές που συνδέονται με το φόβο.⁷

2.2.2. Γονική σύνδεση. Οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την εμπλοκή της ωκυτοκίνης στην ανάπτυξη των μητρικών συμπεριφορών είναι ακόμη ασαφείς, αλλά σε αυτή τη διαδικασία φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο η αύξηση των υποδοχέων ωκυτοκίνης στην τελική ταινία του μεταίχμιακού συστήματος και στον έσω κοιλιακό πυρήνα, αλλαγές οι οποίες αναπτύσσονται λίγο πριν από τον τοκετό. Στο θηλασμό, μία ώρα μετά τον τοκετό, τα επίπεδα της ωκυτοκίνης είναι υψηλά, πιθανόν λόγω ανάπτυξης μιας μακράς διάρκειας και στενής σχέσης μητέρας-εμβρύου με ευεργετικά οφέλη για τη μετέπειτα ανάπτυξη του παιδιού.⁸

2.2.3. Σύνδεση με το νεογέννητο. Η ωκυτοκίνη θεωρείται ένας από τους πιθανούς παράγοντες που εμπλέκονται στη μετατροπή των πρώιμων εμπειριών (εμπειρία της γέννας, θηλασμός) σε φυσιολογικές ή παθολογικές αλλαγές, περιλαμβανομένων της ανάπτυξης του εγκεφάλου, της αντίδρασης στο άγχος και των διαταραχών στις ωσθήκες όσον αφορά στις γυναίκες. Στους ανθρώπους, η απώλεια της φυσιολογικής γονεϊκής φροντίδας έχει αποδειχθεί πρόσφατα ότι σχετίζεται με μακροχρόνιες αλλαγές στην ευαισθησία της ωκυτοκίνης κατά την ενήλικη ζωή, με αποτέλεσμα να επιφέρει μεταβολές στην ανάπτυξη του συστήματος της ωκυτοκίνης στα παιδιά, που συνδέεται με το «αίσθημα ασφάλειας» το οποίο αισθάνονται όταν οι γονείς τους νοιάζονται για αυτά και τα φροντίζουν σωστά. Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα της ωκυτοκίνης αυξάνονται από τα κοινωνικά ευχάριστα ερεθίσματα, π.χ. ένα τρυφερό άγγιγμα ή μια ευχάριστη οσμή.⁹

2.2.4. Ωκυτοκίνη και σεξουαλική συμπεριφορά. Τα επίπεδα της ωκυτοκίνης αυξάνονται κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης και είναι ιδιαίτερα υψηλά κατά τη διάρκεια του οργασμού, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Όταν χορηγήθηκε εισπνεόμενη ωκυτοκίνη σε γυναίκες, ενισχύθηκε η σεξουαλική διάθεση και η ένταση του οργασμού. Επί πλέον, κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης η ωκυτοκίνη φαίνεται να δρα περιφερικά σε όργανα αναπαραγωγής και να ενεργοποιεί τις σεξουαλικές λειτουργίες τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.¹⁰

3. ΩΚΥΤΟΚΙΝΗ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

3.1. Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Υποδοχείς ωκυτοκίνης έχουν ταυτοποιηθεί σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (ΙΔΨ). Πειράματα σε ζώα, που περιλάμβαναν τη χορήγηση ωκυτοκίνης, προκάλεσαν την ανάπτυξη μιας έντονης συμπεριφοράς αυτοφροντίδας που θεωρείται μια μορφή ψυχαναγκασμών, παρόμοια με τις συμπεριφορές καθαριότητας. Σημαντικό στοιχείο θεωρείται το γεγονός ότι η εγκυμοσύνη και η περίοδος λοχείας διακρίνονται από ένα υψηλό ποσοστό έναρξης ψυχαναγκαστικών συμπεριφορών που σχετίζονται με άγχος καθαριότητας και φόβο μολύνσεων. Ποσοστό 11–47% των γυναικών είναι ευάλωτες στην ανάπτυξη ψυχαναγκαστικών συμπεριφορών κατά την περίοδο μετά από την εγκυμοσύνη, όπου τα επίπεδα ωκυτοκίνης είναι ιδιαίτερα υψηλά. Επί πλέον, τα επίπεδα ωκυτοκίνης βρέθηκαν ιδιαίτερα υψηλά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) σε ενήλικες με ΙΔΨ και σύνδρομο Tourette σε σύγκριση με υγιή άτομα.^{11,12}

3.2. Διαταραχές διατροφής

Οι διαταραχές διατροφής που χαρακτηρίζονται από διαταραγμένες συμπεριφορές στη λήψη τροφής, παρορμήσεις και συναισθηματικές διαταραχές συνοδεύονται συχνά από ενδοκρινολογικές διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται με τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (Υ-Υ-Ε). Μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα ωκυτοκίνης σε ασθενείς με διαταραχές διατροφής. Επί πλέον, σε μελέτες βρέθηκαν αυτοαντισώματα έναντι της ωκυτοκίνης σε ασθενείς τόσο με ψυχογενή ανορεξία όσο και με ψυχογενή βουλιμία, στοιχείο που επιβεβαιώνει την ύπαρξη ανοσολογικών διαταραχών.¹³

3.3. Εξαρτήσεις από ουσίες

Η κατάχρηση ουσιών επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης ενός μηχανισμού ανταμοιβής του εγκεφάλου. Ένα σημαντικό στοιχείο του εν λόγω κυκλώματος ανταμοιβής εστιάζεται στο μεσολιμπικό ντοπαμινεργικό σύστημα, οι λειτουργίες του οποίου σχετίζονται με νευροδιαβιβαστές και ορμόνες. Η ωκυτοκίνη μπορεί να δρα σε αυτό το επίπεδο και να εμπλέκεται στην ανάπτυξη ανοχής και εξάρτησης απέναντι σε ουσίες, π.χ. κοκαΐνη και οπιοειδή. Η ωκυτοκίνη πιθανόν σχετίζεται με τροποποίηση της ντοπαμίνης στο σύστημα ανταμοιβής. Στα ποντίκια, φάνηκε ότι η ωκυτοκίνη αναστέλλει την ανοχή στη μορφίνη και καθιστά πιο ήπια τα στερητικά συμπτώματα από τη διακοπή της μορφίνης. Στον άνθρωπο, η κατάχρηση κοκαΐνης κατά τη διάρκεια

της εγκυμοσύνης φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα ωκυτοκίνης, κατάθλιψη και επιθετικότητα. Επίσης, περιγράφεται ως πιθανή υπόθεση ότι η ωκυτοκίνη μπορεί να εμπλέκεται στις γνωσιακές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στους αλκοολικούς.²

3.4. Ωκυτοκίνη και άγχος

Η ωκυτοκίνη απελευθερώνεται από την υπόφυση ως απάντηση σε διαφορετικά στρεσογόνα ερεθίσματα, περιλαμβανομένου του άγχους, του φόβου και της έκθεσης σε ένα ξένο περιβάλλον. Νοραδρενεργικοί νευρώνες που περιέχουν πεπτιδία υπεύθυνα για την απελευθέρωση προλακτίνης φαίνεται να σχετίζονται, τουλάχιστον κατά ένα μέρος, με την απελευθέρωση ωκυτοκίνης στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων. Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η έντονη έκθεση σε στρεσογόνες συνθήκες προκαλεί την αύξηση των επιπέδων της ωκυτοκίνης. Η συγκεκριμένη αύξηση διευκολύνει την ενεργοποίηση του άξονα Υ-Υ-Ε μέσω της απελευθέρωσης γλυκοκορτικοειδών. Η απελευθέρωση ωκυτοκίνης σε στρεσογόνες συνθήκες μπορεί να προκαλέσει διαταραχές που συνδέονται με το stress, όπως κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές.¹²

3.5. Μετατραυματική διαταραχή stress

Η ωκυτοκίνη εξασθενεί τη μνήμη και ιδιαίτερα την ανάκληση παλαιών μνημονικών εμπειριών. Η ρινική χορήγηση ωκυτοκίνης φάνηκε να μειώνει τη μνημονική ανάκληση και τις προκαθορισμένες συμπεριφορές σε ασθενείς με μετατραυματική διαταραχή stress (PTSD). Πιθανόν, αλλαγές στο σύστημα της ωκυτοκίνης που ακολουθεί ένα πρώιμο stress και μια εμπειρία κακοποίησης μπορεί να εμπλέκεται στο μηχανισμό ανάπτυξης του εγκεφάλου και κατά συνέπεια να αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης PTSD.²

3.6. Άλλες αγχώδεις διαταραχές

Κατά την εγκυμοσύνη, τα επίπεδα της ωκυτοκίνης που είναι αυξημένα φαίνεται να προστατεύουν την έγκυο από κάποια αγχώδη διαταραχή, π.χ. κρίση πανικού. Πρόσφατα, η προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων ωκυτοκίνης έχει σχετιστεί με την παθοφυσιολογία της κοινωνικής φοβίας και έτσι εξηγείται η γνωστική δυσλειτουργία που συνοδεύει τους ασθενείς αυτούς.²

3.7. Κατάθλιψη

Η αναγνώριση της δυνατότητας της ωκυτοκίνης να μειώνει την απάντηση στο stress και στα επίπεδα του άγχους, να τροποποιεί γνωστικές λειτουργίες, αλλά και να

προάγει θετικές κοινωνικές σχέσεις έκανε τους ερευνητές να θεωρήσουν ότι ορισμένα συμπτώματα της κατάθλιψης, π.χ. κοινωνική απόσυρση, διαταραχές στην όρεξη και αντίδραση στο stress, μπορεί να σχετίζονται με την ωκυτοκίνη. Τα λίγα δεδομένα από μελέτες δεικνύουν χαμηλά επίπεδα της ωκυτοκίνης σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Από πρόσφατα στοιχεία παρουσιάζεται μια σημαντικά αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ωκυτοκίνης στο πλάσμα και στα συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους σε 25 ασθενείς που έπασχαν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι διαταραχές των επιπέδων ωκυτοκίνης στην κατάθλιψη απαιτούν περαιτέρω έλεγχο, αλλά θέτουν την υποψία ότι πιθανόν να σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του άξονα Υ-Υ-Ε σε συνδυασμό με τους νευροδιαβιβαστές που δρουν σε αυτό το επίπεδο.¹⁴

3.8. Σχιζοφρένεια

Μια μελέτη έχει δείξει ότι τα επίπεδα ωκυτοκίνης αυξήθηκαν στη σχιζοφρένεια, σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς ως ομάδα ελέγχου, και ιδιαίτερα σε αυτούς που ελάμβαναν νευροληπτικά. Επί πλέον, μια αξιολόγηση της νευρο-ανοσολογικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο ασθενών με σχιζοφρένεια επιβεβαιώνει τροποποιήσεις στις τιμές της ωκυτοκίνης.¹⁵

3.9. Αυτισμός και άλλες σχετιζόμενες διαταραχές

Ο αυτισμός είναι μια διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ποιοτική έκπτωση στην κοινωνική συναλλαγή και στη γλώσσα, όπως χρησιμοποιείται στην κοινωνική επικοινωνία και στο συμβολικό ή φανταστικό παιχνίδι. Σε μια μελέτη 29 αυτιστικών παιδιών στα οποία πραγματοποιήθηκε σύγκριση με 30 υγιείς μάρτυρες βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα ωκυτοκίνης στα παιδιά με αυτισμό, τα οποία σχετίζονταν με χαμηλή βαθμολογία στις κλίμακες κοινωνικής συναλλαγής και αναπτυξιακών διαταραχών.¹⁶

Σύνδρομο Prader-Willi. Πρόκειται για μια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από νοητική υστέρηση, υπογοναδισμό, διαταραχές στην όρεξη και υψηλό ποσοστό ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων. Σε μια συγκριτική μελέτη 5 ασθενών με σύνδρομο Prader-Willi (PWS) με 6 υγιείς μάρτυρες βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ωκυτοκίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) των ασθενών με PWS. Τα επίπεδα της ωκυτοκίνης ήταν παρόμοια με εκείνα των ασθενών που πάσχουν από ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Εφ' όσον παρατηρούνται ψυχαναγκαστικά συμπτώματα σε ασθενείς με PWS σε ποσοστό 45–50%, πιθανόν και οι δύο αυτές νοσολογικές οντότητες να μοιράζονται τον ίδιο κοινό μηχανισμό δυσλειτουργίας στο σύστημα της ωκυτοκίνης.¹⁷

3.10. Ωκυτοκίνη και μαθησιακές δυσλειτουργίες

Η ωκυτοκίνη εμπλέκεται σε αρκετές μαθησιακές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, η ωκυτοκίνη φαίνεται να μειώνει τις διαδικασίες μάθησης και μνήμης. Σε νευρώνες που σχετίζονται με τη μάθηση προκαλεί μείωση της δραστηριότητας των υποδοχέων του Ν-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος, το οποίο αποτελεί ένα από τα βασικότερα νευροβιολογικά υποστρώματα για τη μάθηση και τη μνήμη.¹⁸

4. ΩΚΥΤΟΚΙΝΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες αναφορές που συνδέουν την ωκυτοκίνη με το σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2. Η πρωτεΐνη CD38, η οποία δρα στην περιοχή του υποθαλάμου αλλά επίσης και στο πάγκρεας, είναι ένας υποδοχέας στην κυτταρική μεμβράνη με δραστηριότητα ADP-ριβόση κυκλάσης που καταλύει το σχηματισμό των δεύτερων μηνυμάτων της cADPR (κυκλική ADP ριβόση) και του νικοτινικού οξέος αδενινο-νουκλεοσιδικής φωσφατάσης (NAADP), τα οποία αποστέλλουν περαιτέρω μηνύματα μέσω των κυττάρων για τον καταβολισμό του ασβεστίου. Δρώντας στον υποθάλαμο, η CD38 διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη συμπεριφορά της μητρότητας και στην κοινωνική συμπεριφορά ελέγχοντας την έκκριση ωκυτοκίνης.¹⁹ Επίσης, η cADPR καταβόλιζει το ασβέστιο από τα νησίδια του παγκρέατος και έτσι επηρεάζει την απελευθέρωση ινσουλίνης.

Σε μια μελέτη, οι Yagui et al μελέτησαν 31 Γιαπωνέζους με ΣΔ τύπου 2 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ελαττωματική λειτουργία της CD38 μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του συστήματος έκκρισης ινσουλίνης από τη γλυκόζη σε συνδυασμό με μεταλλαγμένες μορφές του γονιδίου GLU T2, υπεύθυνου για τη μεταφορά γλυκόζης στα β-κύτταρα και στη γλυκόζη.²⁰ Σε μια άλλη μελέτη, οι Paolisso et al έδειξαν ότι η ωκυτοκίνη έχει τη δυνατότητα να προκαλεί την έκκριση γλυκαγόνου και ινσουλίνης σε υγιείς μάρτυρες. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν τόσο σε διαβητικούς τύπου 1 όσο και σε διαβητικούς τύπου 2.²¹

5. ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ το οποίο παράγεται στον οργανισμό και μετατρέπεται φυσιολογικά σε μεθειονίνη και κυστεΐνη με τη βοήθεια του συμπλέγματος της βιταμίνης Β. Η μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε άλλα αμινοξέα διαταράσσεται όταν το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη Β₆ και η βιταμίνη Β₁₂ βρίσκονται σε χαμηλές ποσότητες στον οργανισμό. Η εν λόγω έλλειψη οδηγεί σε υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης.

Επίσης, υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης παρατηρούνται στον υποθυρεοειδισμό, σε παθήσεις των νεφρών και στην ψωρίαση. Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης ανευρίσκονται στην ομοκυστεϊνουρία, καθώς και όταν υπάρχουν αυξημένες συγκεντρώσεις διμεθυλαργινίνης στο ενδοθήλιο. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η έντονη και μεγάλης διάρκειας άσκηση αυξάνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα, ενδεχομένως λόγω της επακόλουθης αύξησης του μεταβολισμού της μεθειονίνης που προκαλείται. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης μετρώνται με απλή εξέταση στο αίμα.²²

Για να μειωθούν οι τιμές της ομοκυστεΐνης, η διαίτα πρέπει να περιλαμβάνει φρούτα και λαχανικά, ιδιαίτερα πράσινα λαχανικά. Το φυλλικό οξύ μειώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, όπως και η βιταμίνη B₁₂, αλλά σε μικρότερο ποσοστό. Τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα αποτελούν ένα σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, έχει βρεθεί συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο αίμα και του κινδύνου αγγειακού ισχαιμικού επεισοδίου.²³

5.1. Ομοκυστεΐνη ως νευροτοξικός παράγοντας

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης αποτελούν έναν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και για αγγειακή άνοια, καθώς και για νόσο Alzheimer.

Ομοκυστεΐνη ως νευροτοξίνη. Οι επιπτώσεις της έλλειψης φυλλικού οξέος και των υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης σχετίζονται με το οξειδωτικό stress, τη βλάβη στο DNA, την πυροδότηση της κυτταρικής απόπτωσης, δηλαδή μηχανισμούς που σχετίζονται με την εκφύλιση νευρικών κυττάρων.²⁴ Η ομοκυστεΐνη αυξάνει το οξειδωτικό stress μέσω της παραγωγής σουπεροξειδίας και υδρογονωμένου υπεροξειδίου. Επίσης, ελαττώνει τα επίπεδα βιταμινών A, C και E μειώνοντας τα αντιοξειδωτικά αποθέματα. Συμπληρωματικά, η χορήγηση φυλλικού οξέος μπορεί να διαδραματίσει έναν προστατευτικό ρόλο από το οξειδωτικό stress. Η N-ακετυλ-λ-κυστεΐνη και η βιταμίνη E μπορούν επίσης να προλάβουν την εκφύλιση των νευρικών κυττάρων.²⁵ Η ομοκυστεΐνη διεγείρει την ομάδα 1 των γλουταμινικών υποδοχέων (mGluR) και της N-μεθυλ-D-ασπαρτάσης (NMDA). Η οξείδωση και τα θειούχα παράγωγα της ομοκυστεΐνης, όπως το ομοκυστεϊνικό οξύ και το κυστικό οξύ, είναι αγωνιστές των γλουταμινικών υποδοχέων. Μέσω των συγκεκριμένων βιοχημικών μεταβολών, η χορήγηση ομοκυστεΐνης μπορεί να πυροδοτήσει επιληπτικές κρίσεις σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους με ομοκυστεϊνουρία. Σε συνθήκες όπου τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είναι αυξημένα και σε διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, π.χ. σε ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι νευρώνες

εκτίθενται στις υψηλές ποσότητες ομοκυστεΐνης και η υπερδραστηριότητα της N-μεθυλ-D-ασπαρτάσης (NMDA) οδηγεί σε ενδοκυττάριας τοξικές βλάβες.²⁶

Ομοκυστεΐνη και κυτταρική απόπτωση. Η κυτταρική απόπτωση είναι μια κατάσταση αυτόματου κυτταρικού θανάτου όπου τα κύτταρα συρρικνώνονται και, τελικά, διαλύονται και φαγοκυτταρώνονται χωρίς συγκεκριμένη φλεγμονώδη αντίδραση. Η απόπτωση των κυττάρων αναπτύσσεται μέσω βλάβης στο DNA λόγω ελαττωματικής υπερμεθυλίωσης.²⁷

Η ομοκυστεΐνη στη νόσο Alzheimer. Οι δύο βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την καταστροφή των νευρώνων στη νόσο Alzheimer (AD) είναι η συσσώρευση β-αμυλοειδούς και η διαταραγμένη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau. Η ομοκυστεΐνη ευνοεί και τους δύο μηχανισμούς. Το β-αμυλοειδές και η ομοκυστεΐνη παρουσιάζουν συνεργική δράση στην αύξηση του οξειδωτικού stress και έτσι προάγουν την κυτταρική απόπτωση. Επίσης, η ομοκυστεΐνη ευνοεί τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau. Επί πλέον, η ομοκυστεΐνη έχει φανεί ότι επηρεάζει τη δράση πρωτεϊνών που σχετίζονται με την κυτταρική διαίρεση στο φλοιό του εγκεφάλου και κυρίως την κυκλίνη E και B. Ασθενείς με AD, στους οποίους ανιχνεύτηκαν υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, παρουσίαζαν στους νευρώνες του ιππόκαμπου κυκλίνη E.²⁸ Αν η ομοκυστεΐνη αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την AD, τελικά είναι αβέβαιο κατά πόσο αυτό επιτυγχάνεται λόγω της νευροτοξικής της δράσης, η οποία προάγει τις παθολογικές βλάβες που χαρακτηρίζουν την AD, ή μέσω μιας επιδείνωσης ήδη προϋπαρχουσών αγγειακών βλαβών. Σε μια μελέτη, το 2002, αναφέρεται ότι αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης συνδέονταν με αγγειακή νόσο και όχι με την παθολογία της AD.²⁹ Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη UK OPTIMA σε 137 ασθενείς με AD και 277 υγιείς μάρτυρες διερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα στην ομοκυστεΐνη και τις απεικονιστικές βλάβες στη λευκή ουσία με αξονική τομογραφία και βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος λευκοαραιώσης σε ασθενείς με υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης.³⁰ Αν η ομοκυστεΐνη αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη εγκεφαλικής ατροφίας, τότε η χορήγηση φυλλικού οξέος ή B₁₂, που είναι ήδη γνωστό ότι μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, θα αποτελούσε και θεραπεία πρόληψης. Σε μια ανοικτή μελέτη 33 ασθενών με ήπια άνοια, η χορήγηση φυλλικού και κοβαλαμίνης έδειξε ότι όλοι οι ασθενείς με αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης παρουσίασαν βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες και στις συμπεριφορικές αντιδράσεις.³¹

Ομοκυστεΐνη και αγγειακές βλάβες. Η ομοκυστεΐνη έχει συσχετιστεί με μια σειρά αγγειακών και αιματολογικών διαταραχών που δημιουργούν ένα αθηρωματικό και προθρομβωτικό περιβάλλον. Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης

προκαλούν ενδοθηλιακές κυτταρικές βλάβες, οι οποίες προδιαθέτουν το αγγειακό τοίχωμα στην ανάπτυξη αθηρωματικών αλλοιώσεων και ταυτόχρονα μειώνουν την αντιθρομβωτική αντίσταση. Επίσης, προκαλούν μια αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, αλλά ενεργοποιούν και τους παράγοντες πήξης V, Va, X και XI και αναστέλλουν φυσιολογικούς αντιθρομβωτικούς παράγοντες, όπως η αντιθρομβίνη III και το σύστημα της πρωτεΐνης C.³²

Ομοκυστεΐνη και εγκεφαλική ατροφία. Η σχέση ανάμεσα στην ομοκυστεΐνη και στην εγκεφαλική ατροφία διερευνήθηκε στη μελέτη Sidney stroke study, όπου τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης θεωρήθηκαν ως ένας αυξημένος παράγοντας κινδύνου (OR=2,3) (CI:1,03–5,09) κεντρικής ατροφίας, η οποία δεν εξηγείτο με αυξημένες βλάβες στη λευκή ουσία.³³ Σε μια μελέτη 156 ηλικιωμένων βρέθηκε ότι υψηλότερες τιμές ομοκυστεΐνης σχετίζονται με βλάβες στον ιππόκαμπο, πλάτους σχεδόν 0,7 mm για κάθε αύξηση 10 μmol/L ομοκυστεΐνης.³⁴ Στη μεγαλύτερη μελέτη, με 1.077 ασθενείς ηλικίας 60–90 ετών, εξετάστηκε ο βαθμός εγκεφαλικής ατροφίας. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία (MRI). Τα άτομα με αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης παρουσίαζαν μεγαλύτερη ατροφία στον ιππόκαμπο.³⁵

Ομοκυστεΐνη και νόσος Parkinson. Ο ρόλος της ομοκυστεΐνης στη νόσο Parkinson είναι ασαφής, παρ' όλο που μια μελέτη έδειξε νευροτοξική δράση της 1-μεθυλ-4-1,2,3,6-τετραϋδροπυριδίνης (MPTP) σε ποντίκια τα οποία παρουσίαζαν έλλειψη φυλλικού οξέος. Επίσης, υπήρχε μια απώλεια 50–60% της τυροσίνης υδροξυλάσης στους νευρώνες της μέλαινας ουσίας.²⁹ Υπερομοκυστεΐναιμία έχει περιγραφεί σε ασθενείς με νόσο Parkinson, πιθανόν ως αποτέλεσμα της μετατροπής της 5-αδενικομοκυστεΐνης κατά το μεταβολισμό της λεβοντόπα, π.χ. δευτερογενώς όταν χορηγείται λεβοντόπα ως θεραπεία.³⁶

Ομοκυστεΐνη και αλκοολική άνοια. Η βιβλιογραφία επισημαίνει ότι ο χρόνιος αλκοολισμός οδηγεί σε υπερομοκυστεΐναιμία. Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα οιοπνεύματος και αρνητικά με τα επίπεδα φυλλικού οξέος, ενώ φαίνεται να επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την περίοδο διακοπής της αιθυλικής αλκοόλης. Η αύξηση στις τιμές ομοκυστεΐνης πιθανόν να οφείλεται στη μείωση του ενδοκυττάρου φυλλικού οξέος, με την ταυτόχρονη συμμετοχή του ενζύμου μεθειονίνη συνθετάση που προκαλείται από την ακεταλδεΐδη, η οποία είναι αποσυνθετικό παράγωγο της αιθυλικής αλκοόλης. Ο χρόνιος αλκοολισμός οδηγεί σε φλοιώδη και υποφλοιώδη ατροφία και κατ' αυτόν προσβάλλεται κυρίως το μεσολόβιο, η εγκεφαλική λευκή ουσία και ο ιππόκαμπος.

Ορισμένες μελέτες τονίζουν ότι οι αυξημένες τιμές

ομοκυστεΐνης πιθανόν να αποτελέσουν προδιαθεσικό παράγοντα για πιθανές επιληπτικές κρίσεις κατά τη διακοπή του οιοπνεύματος. Ο πιο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται η υπερομοκυστεΐναιμία, η οποία μέσα από τη χρόνια κατανάλωση οιοπνεύματος οδηγεί σε ρύθμιση προς τα κάτω (up-regulation) του συστήματος των υποδοχέων της N-μεθυλ-D-ασπαρτάσης. Η επιληπτική δραστηριότητα πυροδοτείται μέσω της αγωνιστικής δράσης της ομοκυστεΐνης στους υποδοχείς της N-μεθυλ-D-ασπαρτάσης.³⁷

5.2. Ομοκυστεΐνη και ψυχιατρικές διαταραχές

5.2.1. Ομοκυστεΐνη και κατάθλιψη. Η έννοια της αγγειακής κατάθλιψης προτάθηκε από τους Αλεξόπουλο και συν³⁸ και στηρίζεται στην υπόθεση ότι πολλά ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν ένα ιατρικό ιστορικό αγγειοπάθειας που σχετίζεται με επιβαρυντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, π.χ. διαβήτη, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης.

Σε μια μελέτη των Almeida et al βρέθηκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και των υψηλών τιμών ομοκυστεΐνης. Η εν λόγω συσχέτιση ανάμεσα στην κατάθλιψη και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές που προκαλεί η ομοκυστεΐνη οφείλεται σε έμμεσο μηχανισμό που αφορά σε διαταραχή του μεταβολισμού της μεθειονίνης.³⁹ Η μεθειονίνη αποτελεί την πρόδρομη ουσία της 5-αδενοδυλμεθειονίνης, η οποία συνιστά δότη μεθυλομάδων για τη σύνθεση και το μεταβολισμό αρκετών μονοαμινών όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η νοραδρεναλίνη. Οι παραπάνω μεταβολίτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης. Επειδή οι υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης είναι συχνά αυξημένες σε ηλικιωμένους ανθρώπους, ο δείκτης PAF (κλάσμα πληθυσμός προς παράγοντα κινδύνου) ήταν ο υψηλότερος για την ομοκυστεΐνη σε σχέση με την κατάθλιψη απ' ό,τι οι άλλοι παράγοντες κινδύνου όταν σχετίστηκαν με την κατάθλιψη. Αυτό πιθανόν ενισχύει την υπόθεση ότι η μείωση των υψηλών τιμών ομοκυστεΐνης ελαττώνει τον επιπολασμό της κατάθλιψης σε ηλικιωμένους άνδρες.

5.2.2. Ομοκυστεΐνη και επιθετικότητα. Στη μελέτη «Αττική»⁴⁰ υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στην ομοκυστεΐνη και την επιθετικότητα (hostility), όταν το δείγμα ελέγχθηκε για την ηλικία, το φύλο, το μορφωτικό επίπεδο και τις διαιτητικές συνήθειες. Όσον αφορά στην κατεύθυνση της επιθετικότητας, οι ασθενείς με εξωστρέφεια είχαν μεγαλύτερη συσχέτιση με τις υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης σε σχέση με τους ασθενείς με εσωστρέφεια.

5.3. Ομοκυστεΐνη και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η μικροαγγειοπάθεια έχει υψηλή επίπτωση σε διαβητικούς

ασθενείς τύπου 2, με πρώιμη έναρξη και ταχεία εξέλιξη σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Ενώ βασικοί επιβαρυντικοί παράγοντες όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία θεωρούνται κοινοί σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, δεν εξηγούν πλήρως την ταχεία εξέλιξη της μικροαγγειοπάθειας. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ομοκυστεΐνη μπορεί να αποτελεί αυτόν τον παράγοντα κινδύνου για την ταχεία ανάπτυξη της μικροαγγειοπάθειας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.⁴¹ Οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι υψηλότερες σε σχέση με εκείνες των υγιών ασθενών. Οι Marchesini et al έδειξαν ότι οι πληθυσμοί με παχυσαρκία και ΣΔ τύπου 2 παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές ομοκυστεΐνης όταν συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες. Επίσης, τα λιποβαρή άτομα με ΣΔ τύπου 2 παρουσίαζαν μικρότερες τιμές ομοκυστεΐνης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.⁴²

Σε μια μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό από τους Κατσιλάμπρο και συν, σε 126 διαβητικούς ασθενείς, διερευνήθηκε η επίδραση των διαιτητικών συνηθειών και του τρόπου ζωής στις τιμές της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η ηλικία, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) και η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών καθόριζαν τις τιμές ομοκυστεΐνης.⁴³

Σε μια άλλη μελέτη εξετάστηκε η σχέση του ΣΔ τύπου 2 και της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκε η ανάπτυξη βλαβών στη λευκή ουσία σε ασθενείς με κατάθλιψη. Στη σχετική μελέτη έγινε σύγκριση των παραγόντων κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης) σε καταθλιπτικούς ασθενείς χωριστά για τον κάθε επιβαρυντικό παράγοντα καρδιαγγειακής επιβάρυνσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ασθενείς με κατάθλιψη τα επίπεδα της βιταμίνης B₁₂ και το ιστορικό υπέρτασης και διαβήτη είναι προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη βλαβών στη λευκή ουσία.⁴⁴

6. ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ

Η κορτιζόλη είναι το τελικό εκκρινικό προϊόν της βιοσυνθετικής δραστηριότητας του φλοιού των επινεφριδίων. Το ερέθισμα για την έκκρισή της δίνεται από την ACTH, η οποία εκκρίνεται ύστερα από τη διέγερση της αδενούποφυσης από τον υποθαλαμικό CRF. Η έκκριση της κορτιζόλης παρουσιάζει εκκριτικές αιχμές, κυρίως τις πρωινές ώρες, και είναι ασθενέστερη τις βραδινές, με αποτέλεσμα να εκκρίνεται από τη 2η μέχρι την 8η πρωινή ώρα το 70% της κορτιζόλης που παράγεται το 24ωρο.⁴⁵ Η κορτιζόλη παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις με άλλες χημικές ουσίες. Η κορτιζόλη επηρεάζει την παραγωγή ινσουλίνης μέσω της

αύξησης της γλυκονεογένεσης, αυξάνει τα επίπεδα των ελεύθερων αμινοξέων στο πλάσμα, διεγείρει την παραγωγή γαστρικών οξέων επιδρώντας στην αντλία υδρογόνου, αναστέλλει την απώλεια νατρίου από το έντερο, δρα ως αντιδιουρητική ορμόνη, αυξάνει τη διαθεσιμότητα του χαλκού, εξασθενεί τη λειτουργία του ανοσοποιητικού μέσω αρνητικής ανάδρασης στην ιντερλευκίνη-1, προάγει την ανάπτυξη οστεοπόρωσης, συνεργάζεται με την επινεφρίνη (αδρεναλίνη) στη λειτουργία της βραχείας μνήμης, αυξάνει την αρτηριακή πίεση, αναστέλλει την έκκριση του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH), επιδρά στη νεφρική λειτουργία προάγοντας την παραγωγή υποτονικών ούρων. Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα κορτιζόλης είναι η καφεΐνη, η οποία μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κορτιζόλης. Η στέρηση ύπνου αυξάνει τα επίπεδα κορτιζόλης, ενώ η έντονη άσκηση (υψηλός όγκος VO₂) διεγείρει την παραγωγή κορτιζόλης. Οι παραλλαγές val/val του γονιδίου BDNF στους άνδρες και η παραλλαγή val/met στις γυναίκες σχετίζονται με αυξημένη έκκριση κορτιζόλης στο σίελο υπό στρεσογόνες συνθήκες.⁴⁶

6.1. Κορτιζόλη και κατάθλιψη

Πολλές κλινικές ενδείξεις επιβεβαιώνουν τη συμμετοχή του άξονα Υ-Υ-E στην κατάθλιψη. Περίπου σε 50% των καταθλιπτικών ασθενών παρατηρείται αύξηση της κορτιζόλης. Πιθανόν εμπλέκεται η αυξημένη έκκριση CRH του υποθαλάμου, με αποτέλεσμα την αύξηση της ACTH και της κορτιζόλης.⁴⁷ Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως βασική αιτία στην πρόκληση καταθλιπτικών αλλά και αγχώδων συμπτωμάτων η δυσλειτουργία του αδρενεργικού συστήματος αλλά και του συστήματος της 5-HT, σε συνδυασμό με υπερδραστηριότητα των νευρώνων που χρησιμοποιούν τον παράγοντα CRF. Ο εκλυτικός παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης CRF έχει βρεθεί σε υψηλές τιμές στο ΕΝΥ ασθενών με κατάθλιψη.⁴⁸ Ένα ποσοστό 75% των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη παρουσιάζει υπερδραστηριότητα στον άξονα Υ-Υ-E και χαρακτηρίζεται από υπερκορτιζολαιμία. Διαταραχή στη λειτουργία του άξονα Υ-Υ-E παρατηρείται και στη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, όπως αποκαλύπτεται από τη δοκιμασία δεξαμεθαζόνης.⁴⁹

Οι Young et al έδειξαν ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσίασαν δυσλειτουργία στον άξονα Υ-Υ-E κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας στην οποία οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έντονο stress, με επακόλουθη αύξηση της κορτιζόλης.⁵⁰ Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση του άξονα Υ-Υ-E στο ΚΝΣ (πίν. 1). Στοιχεία από τη σύγχρονη βιβλιογραφία αποδεικνύουν ότι κλινικές μορφές του συνδρόμου Cushing είναι παρούσες σε ορισμένους ασθενείς με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο,

Πίνακας 1. Επίδραση της αυξημένης κορτιζόλης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αλλά και σε άλλα συστήματα στους καταθλιπτικούς ασθενείς.⁵¹

Μείωση του όγκου του ιππόκαμπου	Συχνή η ατροφία του ιππόκαμπου. Στους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, η σχέση με την κορτιζόλη δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη
Γνωσιακή δυσλειτουργία	Παρατηρείται ακόμη και μετά την αποδρομή της μείζονος κατάθλιψης. Πιθανή συσχέτιση με υψηλές τιμές κορτιζόλης
Κοιλιακού τύπου παχυσαρκία	Συσχέτιση με την κατάθλιψη και αυξημένες τιμές κορτιζόλης
Μειωμένη οστική πυκνότητα	Μειωμένη οστική πυκνότητα σε καταθλιπτικούς ασθενείς, που πιθανόν σχετίζεται με την κορτιζόλη
Υπέρταση	Η μείζων κατάθλιψη μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για όψιμη υπέρταση. Υψηλότερη αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με θετική δοκιμασία δεξαμεθαζόνης
Πεπτικό έλκος	Σχετίζεται με μείζονα κατάθλιψη. Ασφής ο ρόλος της κορτιζόλης
Σακχαρώδης διαβήτης	Ενδείξεις ότι η μείζων κατάθλιψη μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Ακαθόριστος ο ρόλος της κορτιζόλης
Λιπίδια	Σχέση υπερχοληστερολαιμίας με τη μείζονα κατάθλιψη

παρ' όλο που τα επίπεδα κορτιζόλης είναι χαμηλότερα στην κατάθλιψη απ' ό,τι στο σύνδρομο Cushing. Μόνο οι μισοί από τους ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν αυξημένη κορτιζόλη. Η μείζων κατάθλιψη είναι μια σύνθετη νόσος που σχετίζεται με αλλαγές στον ύπνο, στη λήψη τροφής, στο σωματικό βάρος, στην καθημερινή δραστηριότητα, ενώ η κορτιζόλη θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μερικές από αυτές τις κλινικές εκδηλώσεις.⁵¹

Για παράδειγμα, η έλλειψη ύπνου σχετίζεται με πρόσκαιρη αύξηση της κορτιζόλης σε συνδυασμό με διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη. Έτσι, ο ΣΔ τύπου 2 σε καταθλιπτικούς ασθενείς θα μπορούσε να συνδέεται απ' ευθείας με μειωμένο ύπνο παρά να οφείλεται στην επίδραση της αύξησης των τιμών κορτιζόλης.

6.1.1. Κατάθλιψη, κορτιζόλη και ινσουλινοαντοχή. Η ινσουλινοαντοχή χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη ανταπόκριση στη δράση της ινσουλίνης σε σχέση με το μεταβολισμό των υδατανθράκων και θεωρείται από τους βασικούς αθηρωματικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία επισημαίνουν τη σχέση ινσουλινοαντοχής και μείζονος κατάθλιψης. Ένας από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συσχετίζει την ινσουλινοαντοχή με την κατάθλιψη είναι και η υπερδραστηριότητα του άξονα Υ-Υ-Ε.⁵²

Εξωγενής ή ενδογενής αύξηση της κορτιζόλης (σύνδρομο Cushing) συχνά σχετίζεται με ινσουλινοαντοχή και τα επακόλουθα αυτής, όπως κεντρικού τύπου παχυσαρκία, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαίμια. Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να μειώσουν την αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την ινσουλίνη. Μπορούν επίσης να αυξήσουν τη λιπόλυση και την κυκλοφορία των λιπαρών οξέων, προκαλώντας αναστολή της πρωτεϊνικής λιπάσης. Τα αυξημένα λιπαρά οξέα συμβάλλουν στη διαταραγμένη μεταφορά γλυκόζης. Τα γλυκοκορτικοειδή επίσης μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και αναστέλλουν ή διαταράσσουν τη σύνδεση με τους υποδο-

χείς.⁵³ Σύμφωνα με την υπόθεση της υπερκορτιζολαιμίας που προκαλεί ινσουλινοαντοχή σε καταθλιπτικούς ασθενείς, μια μελέτη αναφέρει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ινσουλινοαντοχή και τις βραδινές-απογευματινές τιμές κορτιζόλης στο πλάσμα καταθλιπτικών ασθενών.⁵⁴

Παρ' όλα αυτά, δύο μελέτες^{55,56} απέτυχαν να αναδείξουν αυτή τη σχέση, πιθανόν λόγω του γεγονότος ότι η υπερδραστηριότητα του άξονα Υ-Υ-Ε ενδέχεται να μην είναι υπεύθυνη σε όλες τις περιπτώσεις καταθλιπτικών ασθενών με ινσουλινοαντοχή. Επίσης, μερικοί καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή, γεγονός που εξηγεί γιατί αυτοί οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα συνδρόμου Cushing παρ' όλο που τα επίπεδα κορτιζόλης είναι αυξημένα.⁵⁷

6.2. Κορτιζόλη και σακχαρώδης διαβήτης

Ο ΣΔ είναι συχνός σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing. Το σύνδρομο Cushing επηρεάζει την ανοχή στη γλυκόζη και μπορεί να οδηγήσει σε ινσουλινοαντοχή σε ένα βιοχημικό επίπεδο μετά τους υποδοχείς, προκαλώντας ΣΔ τύπου 2. Όμως, αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης μπορεί να σχετίζονται και με ΣΔ τύπου 1. Οι Bruel et al μελέτησαν τη δράση της κορτιζόλης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με την ατροφία του ιππόκαμπου. Φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρουσίασαν μειωμένη δραστηριότητα της κορτιζόλης σε συνδυασμό με μείωση του όγκου του ιππόκαμπου. Μεγάλη διάρκεια ΣΔ τύπου 2 σε συνδυασμό με κακό γλυκαιμικό έλεγχο (αυξημένη Hb_{A1c}) σχετίζεται με ατροφία του οργάνου. Επίσης, η μελέτη έδειξε ότι ο ιππόκαμπος μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση του άξονα Υ-Υ-Ε.⁵⁸ Πιθανόν, ο ΣΔ τύπου 2 προκαλεί μια σημαντική βλάβη στον ιππόκαμπο (παραβλάπτοντας την ανακλητική μνήμη), που στη συνέχεια οδηγεί σε μια διαταραχή του άξονα Υ-Υ-Ε. Ο υποθάλαμος, εκτός από σημαντικό όργανο-στόχος της έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών, διαδραματίζει και

ένα σημαντικό ρόλο στην παλίνδρομη ρύθμιση του άξονα Υ-Υ-Ε.⁵⁹ Δυσλειτουργία του συγκεκριμένου άξονα λόγω βλάβης στον ιππόκαμπο οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν δυσλειτουργία στον ιππόκαμπο δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο.⁶⁰

6.3. Stress και σακχαρώδης διαβήτης στη σχιζοφρένεια

Η επίπτωση του ΣΔ είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη του διαβήτη. Επίσης, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εκτίθενται συχνά σε στρεσογόνες συνθήκες. Λόγω αυτών των συνθηκών δημιουργείται μια υπερδραστηριότητα του άξονα Υ-Υ-Ε που οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης και αδρεναλίνης. Και οι δύο αυτές ορμόνες προάγουν την ανάπτυξη ΣΔ και θεωρείται ότι διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή του σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Το ψυχωσικό stress μπορεί να προκαλέσει μια παροδική καταστολή στη λειτουργία των παγκρεατικών κυττάρων και να τροποποιήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.⁶¹

Οι Ryan et al μελέτησαν 26 ασθενείς με σχιζοφρένεια. Τέσσερις από τους ασθενείς είχαν διαταραγμένες τιμές γλυκόζης σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι διαταραχή στα επίπεδα της γλυκόζης μπορεί να είναι δευτεροπαθής στην υπερδραστηριότητα του άξονα Υ-Υ-Ε.⁶²

7. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτταροκίνες (cytokines, από το ελληνικό κύτο=κύτταρο και το κίνος=κίνηση) αποτελούν μια κατηγορία μορίων που διαδραματίζουν έναν καθοριστικό ρόλο στην επικοινωνία των κυττάρων. Είναι πρωτεΐνες, πεπτιδία και γλυκοπρωτεΐνες. Ο όρος κυτταροκίνες περιλαμβάνει μια μεγάλη οικογένεια πολυπεπτιδίων που παράγονται εκτεταμένα στο σώμα από κύτταρα διαφορετικής εμβρυϊκής προέλευσης. Όλα τα εμπύρνα κύτταρα αλλά κυρίως τα ενδοεπιθηλιακά, καθώς και τα μακροφάγα παράγουν IL-1, IL-6 και TNF-α. Η δράση την οποία παρουσιάζουν οι κυτταροκίνες μπορεί να είναι αυτοκρινής, παρακρινής και εξωκρινής. Οι κυτταροκίνες είναι σημαντικές για την ανάπτυξη τόσο της ενδογενούς όσο και της προσαρμοσμένης ανοσιακής απάντησης. Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν στην εμβρυογένεση.

Κάθε κυτταροκίνη έχει έναν αντίστοιχο υποδοχέα. Σχηματίζουν ένα δίκτυο ενδοκυτταρικών μηνυμάτων, τα οποία μεταφέρονται από ειδικούς υποδοχείς με χαρακτηριστική ενζυμική δράση και ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που ελέγχουν δομικές και λειτουργικές πρωτεΐνες.⁶³

Πολλές κυτταροκίνες έχουν ήδη εισέλθει στη θεραπευτική, με αντιπροσωπευτικότερο δείγμα τις ιντερφερόνες και τους παράγοντες διαφοροποίησης του αιμοποιητικού συστήματος. Οι κυτταροκίνες είναι σημαντικές για την ανάπτυξη των κυττάρων και ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. Ο όρος κυτταροκίνες (μονοκίνες ή λεμφοκίνες) αναφέρεται συχνότερα σε μια υποομάδα τέτοιων πεπτιδίων με ανοσορρυθμιστική δράση, σε αντιδιαστολή με τους αυξητικούς παράγοντες (growth factors), οι οποίοι συνιστούν μια άλλη υποομάδα πεπτιδίων που ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και δεν ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα.⁶⁴

Τα Τ κύτταρα και τα μακροφάγα αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή παραγωγής κυτταροκινών-λεμφοκινών. Οι παράγοντες αυτοί διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση και στη διαφοροποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς επίσης σε φλεγμονώδεις και φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ άλλων κυττάρων –όχι του ανοσοποιητικού– με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι κυτταροκίνες εκφράζονται από γονίδια για τα οποία υπάρχει ένα αντίγραφο ανά κύτταρο. Τα γονίδια των κυτταροκινών ευρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα και περιέχουν 4–5 περιοχές που μεταφράζονται σε πρωτεΐνη (exons=εξώνια), μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται 3–4 περιοχές που δεν μεταφράζονται (introns). Στον άνθρωπο, τα περισσότερα γονίδια για τις κυτταροκίνες εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 5 με εξαίρεση τον TNF-α. Οι κυτταροκίνες ρυθμίζουν την ανοσιακή απάντηση, επομένως είναι φυσικό η παραγωγή και η δράση τους να επηρεάζει την εξέλιξη ασθενειών οι οποίες άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν με τη σειρά τους το ανοσοποιητικό σύστημα. Δεδομένου ότι οι κυτταροκίνες διαδραματίζουν ένα σημαντικό βιολογικό ρόλο στην ανοσοαπάντηση έναντι ξένων αντιγόνων θα πρέπει επίσης να αναμένεται η συμμετοχή τους στην ανοσοαπάντηση έναντι ιδίων αντιγόνων, δηλαδή σε καταστάσεις όπως σε αυτές των αυτοάνοσων νοσημάτων. Κυτταροκίνες εμφανίζονται σε περιπτώσεις οξείας, αλλά και χρόνιας φλεγμονής και επίσης επηρεάζουν την ανάπτυξη (αναστέλλουν) λεμφικών ή μυελωδών καρκίνων. Ειδικά η IL-1 και ο TNF-α συμμετέχουν στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στην πολλαπλή σκλήρυνση και σε βακτηριακές λοιμώξεις. Ο TNF-α θεωρείται υπεύθυνος για την καχεξία που εμφανίζεται στον καρκίνο.⁶³

7.1. Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)

Η ιντερλευκίνη-6 είναι μια κυτταροκίνη που ρυθμίζει ποικιλία γεγονότων, όπως την κυτταρική διαίρεση και τη διαφοροποίηση, την επιβίωση αλλά και την απόπτωση κυττάρων. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στην αιμοποίηση και στη

φλεγμονή. Επί πλέον, δρα σε μια πληθώρα συστημάτων όπως το νευρικό, το ενδοκρινικό, στον οστικό μεταβολισμό, στους σκελετικούς μυς, καθώς και σε πολλά άλλα συστήματα και όργανα.⁶⁴

Η σύγχρονη βιβλιογραφία επισημαίνει το ρόλο των κυτταροκινών σε διάφορες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις, π.χ. stress και κατάθλιψη. Το έντονο stress έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα λευκά αιμοσφαίρια, τα CD8 T-λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα NK (natural killers). Τα NK κύτταρα είναι σημαντικά ως πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια σε ιούς, βακτήρια, πρωτόζωα και καρκινικά κύτταρα. Επίσης, το έντονο stress προκαλεί μια μείωση των Β κυττάρων. Στο χρόνιο stress αυξάνονται τα CD4 και τα CD8 κύτταρα. Μια μελέτη που επικεντρώθηκε στο stress των ανθρώπων που φροντίζουν ασθενείς με νόσο Alzheimer έδειξε ότι η επαύλωση μικροτραυματισμών σε αυτούς τους φροντιστές είχε μεγαλύτερη χρονική διάρκεια σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.⁶⁶ Κατά τη διάρκεια του χρόνιου stress και της κατάθλιψης, οι συγκεντρώσεις των κυτταροκινών αυξάνουν ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η ευαισθησία των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών. Η εν λόγω υποευαισθησία αποκαθίσταται μετά από την αποτελεσματική αντιμετώπιση της κατάθλιψης.⁶⁵

Ο ρόλος των κυτταροκινών στην κατάθλιψη για πρώτη φορά μελετήθηκε σε ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από ηπατίτιδα και ήταν υπό θεραπεία με ιντερφερόνη. Οι ασθενείς παρουσίαζαν καταθλιπτική διάθεση, κόπωση, απώλεια βάρους, διαταραχές ύπνου και κοινωνική απόσυρση. Οι Smith et al, μελετώντας τη θεωρία περί «κατάθλιψης που σχετίζεται με τα μακροφάγα», ανέφεραν ότι μεγάλη έκκριση μακροφάγων κυτταροκινών, όπως η IL-1 και ο TNF-α, σχετίζεται με μείζονα κατάθλιψη.⁶⁶ Οι Maes et al υποστήριξαν την παραπάνω θεωρία, ότι δηλαδή στην κατάθλιψη υπάρχει αυξημένη παραγωγή IL-6 και IL-2.⁶⁷ Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με κατάθλιψη και αντίσταση στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) διαπιστώθηκε αυξημένη παραγωγή IL-6.⁶⁸ Σε μια άλλη μελέτη έγινε σύγκριση 36 καταθλιπτικών ασθενών με αυτοκτονικό ιδεασμό και 33 καταθλιπτικών ασθενών χωρίς αυτοκτονικό ιδεασμό και 40 υγιών ασθενών. Η IL-6 βρέθηκε αυξημένη στους καταθλιπτικούς ασθενείς χωρίς αυτοκτονικό ιδεασμό.⁶⁹

Η ιντερλευκίνη-6, η οποία ανήκει στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, θεωρείται ένας δυναμικός διεγέρτης της CRH, με αποτέλεσμα να προκαλείται υπερδραστηριότητα στον άξονα Y-Y-E. Αυτή η υπερδραστηριότητα έχει ως επακόλουθο την αυξημένη παραγωγή ACTH και κορτιζόλης. Ο μηχανισμός διόδου της IL-6 από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να φθάσει στη CRH είναι άγνωστος. Ενδεχομένως, η αύξηση της κορτιζόλης που παρατηρείται στους μελαγχολικούς

ασθενείς να οφείλεται στη διέγερση της CRH μέσω των κυτταροκινών και ιδιαίτερα της IL-6.^{70,71}

Στο ΣΔ υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που συνδέουν την IL-6 με την επίδραση της φυσικής άσκησης στην καθυστέρηση εμφάνισης διαταραχών στη γλυκόζη μέσω της εμπλοκής της μυϊκής δραστηριότητας στην παραγωγή κυτταροκινών.⁷²

Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση που οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών συχνά εμπλέκεται στην παθογένεση ΣΔ τύπου 2. Η IL-6 προάγει την ανάπτυξη διαβήτη και αρκετά φάρμακα με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, π.χ. ασπιρίνη ή θειαζολενιδιόνης, αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.⁷³

Αρκετές μελέτες σε πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 επισημαίνουν ότι σε οξεία φλεγμονώδη αντίδραση δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP και η ιντερλευκίνη-6, είναι αυξημένοι στους εν λόγω ασθενείς.⁷⁴

Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Αρκετές μελέτες στο γενικό πληθυσμό δείχνουν ότι μικρού βαθμού αύξηση των δεικτών φλεγμονής, π.χ. CRP, σιαλικό οξύ και ιντερλευκίνη-6, σχετίζονται με την προοδευτική εμφάνιση μυοκαρδιοπάθειας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αγγειοπάθειας.⁷⁵

Άλλοι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης ΣΔ τύπου 2, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένη ενδογενή ανοσιακή απάντηση, είναι η ηλικία, συγκεκριμένες διαιτητικές συνήθειες, το κάπνισμα, το ψυχολογικό stress και το χαμηλό βάρος γέννησης.⁷⁴

Μια μελέτη των Kahl et al έδειξε ότι σπλαγγχνικού τύπου παχυσαρκία σε νεαρές γυναίκες με μείζονα κατάθλιψη και μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας παρουσίαζε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με καταθλιπτικές γυναίκες χωρίς διαταραχή προσωπικότητας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η πλειοψηφία των ασθενών με μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας έχουν βιώσει τραυματικά γεγονότα στα πρώιμα στάδια της ζωής τους, όπως παιδική κακοποίηση, παραμέληση ή πρώιμη απώλεια των γονέων. Αυτές οι καταστάσεις χρόνιου stress μπορεί να οδηγήσουν σε μεγάλης διάρκειας διακυμάνσεις του ενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και στη σωματική δομή. Οι γυναίκες με συννοσηρότητα κατάθλιψης και μεθοριακής διαταραχής προσωπικότητας παρουσίαζαν αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-α και IL-6, ενώ υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στα επίπεδα της IL-6.⁷⁶ Η IL-6 είναι γνωστό ότι παρουσιάζει μια ανασταλτική δράση στη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων, που μπορεί να οδηγήσει

στην καταστροφή των νησιδίων του παγκρέατος και κατ' επέκταση στην εμφάνιση διαβήτη.⁷⁷

7.2. Ιντερλευκίνη-12 (IL-12)

Η IL-12 παράγεται φυσιολογικά από τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τους Β-λεμφοβλάστες (Nc-37) ως απάντηση σε κάποιο αντιγονικό ερέθισμα. Πυροδοτεί την παραγωγή ιντερφερόνης- γ από τα Τ κύτταρα. Η IL-12 διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητα των NK κυττάρων και των Τ-λεμφοκυττάρων. Κατά κύριο λόγο διεγείρει την κυτταρική ανοσία.

Η IL-12 έχει βρεθεί αυξημένη σε ασθενείς στο πρώιμο στάδιο εμφάνισης διαβήτη. Επίσης, η IL-12 είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που βρίσκονται υπό αγωγή με σουλφονουλourίες.⁷⁸

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για υπερβολική παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ιδιαίτερα της IL-12 και αυτή είναι η αιτία για την αυξημένη συχνότητα χρόνιων φλεγμονών στους συγκεκριμένους οργανισμούς.⁷⁹

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πιθανόν σχετίζεται με τα επίπεδα της IL-12. Η επίδραση των κυτταροκινών εξαρτάται από την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και από την καταστροφή των β -κυττάρων. Αυτά τα ευρήματα δηλώνουν ότι η μείωση της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη χρησιμοποιώντας διγουανιδες ή γλιταζόνες προλαμβάνει την αθηροσκλήρωση που οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα IL-12.⁷⁸

Οι Winkler et al αναφέρουν ότι σε μια μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2 βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-12, σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διατυπώνοντας την υπόθεση ότι η ανοσολογική υπερδραστηριότητα που εκδηλώνεται με αυξημένα επίπεδα IL-12 μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.⁸⁰

Σε μια άλλη μελέτη, οι O'Connell et al μελέτησαν την περιοδοντίτιδα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πριν και μετά από την έναρξη αντιβίωσης. Η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής και ιδιαίτερα της IL-12 αλλά και βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.⁸¹

Οι Crespo-Facoro et al μελέτησαν την επίδραση των κλασικών και άτυπων αντιψυχωσικών στην παραγωγή IL-12 σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες παρουσίαζαν έντονη ανοσιακή αντίδραση με αυξημένη παραγωγή IL-12. Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης

αυξήθηκαν σημαντικά μετά από 6 εβδομάδων θεραπεία. Αυτή η αύξηση των επιπέδων δεν σχετιζόταν στατιστικά με τη βαρύτητα της ψυχοπαθολογίας στις 6 εβδομάδες.⁸²

Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος, και ιδιαίτερα της IL-12, μελετήθηκε από τους Gabby et al σε ασθενείς με διαταραχή Tourette. Οι ερευνητές συγκρίναν δύο ομάδες ασθενών με και χωρίς ιδεοψυχαναγκαστική συμπτωματολογία, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο οι ασθενείς με συννοσηρότητα συνδρόμου Tourette και ιδεοψυχαναγκαστικής συμπτωματολογίας είχαν αυξημένα επίπεδα IL-6.⁸³

Αυξημένα επίπεδα IL-12, αλλά και ιντερφερόνης- γ , παρατηρήθηκαν επίσης σε ασθενείς με αυτισμό, όταν συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες, γεγονός το οποίο μπορεί να υποδηλώνει μια αντιγονική διέγερση των Th1 (T helper) κυττάρων, εύρημα που παθοφυσιολογικά συσχετίζει το ανοσοποιητικό σύστημα με τον αυτισμό.⁸⁴ Στην κατάθλιψη, τα επίπεδα της IL-12 σε συγκριτικές μελέτες με υγιή άτομα βρέθηκαν αυξημένα. Τα εν λόγω ευρήματα στη μείζονα κατάθλιψη καταδεικνύουν την πιθανή ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Βιβλιογραφικές αναφορές επισημαίνουν ότι σε καταθλιπτικούς ασθενείς παρατηρείται μια αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-1, IL-6, TNF- α και IFN- γ στα μονοκύτταρα, καθώς και δομικές αλλαγές στους υποδοχείς της IL-2 και της IL-6.⁸⁵ Επίσης, στην κατάθλιψη συχνά ανευρίσκεται έντονη φαγοκυττάρωση από ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα.⁸⁶ Στη σχιζοφρένεια και στη διπολική διαταραχή, όπου παρατηρήθηκε έντονη ανοσολογική αντίδραση με επίσης αυξημένες τιμές IL-12, η θεραπευτική αντιμετώπιση με αντιψυχωσική αγωγή οδήγησε σε μείωση των επιπέδων IL-12. Τα τυπικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορούν να τροποποιήσουν την παραγωγή των κυτταροκινών, αλλά και τους υποδοχείς κυτταροκινών. Τυπικά αντιψυχωσικά, όπως η αλοπεριδόλη, είναι γνωστό ότι έχουν ανοσοκατασταλτική δράση μέσω διέγερσης της IL-1. Τα άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η ρισπεριδόνη και η κλοζαπίνη, φαίνεται επίσης να επιδρούν στην παραγωγή IL-12 κυτταροκινών αλλά μετά από μακροχρόνια χορήγηση.⁸⁷ Το λίθιο και το βαλπροϊκό οξύ μειώνουν τα επίπεδα των πρωτεϊνών οξείας φάσης και τους υποδοχείς της IL-6 και της IL-12.⁸⁸

Τα επίπεδα των κυτταροκινών επηρεάζονται ακόμη και μετά την κατάχρηση οινόπνευματος (hangover). Σε μια μελέτη σε 16 άτομα έγινε μέτρηση κυτταροκινών 12 ώρες μετά από κατανάλωση οινόπνευματος. Οι μετρήσεις έδειξαν αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και ιδιαίτερα IL-10, IL-12 και ιντερφερόνης- γ στα άτομα που είχαν καταναλώσει οινόπνευμα σε σύγκριση με ίδιο αριθμό ατόμων

που δεν είχαν καταναλώσει οινόπνευμα. Αυτά τα αποτελέσματα δηλώνουν ότι το οινόπνευμα εμπλέκεται με τις ανοσολογικές λειτουργίες και ιδιαίτερα με το «μονοπάτι» των κυτταροκινών.⁸⁹

7.3. TNF-α

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF-α) είναι ένα χημικό μόριο για το οποίο έχει συσσωρευτεί μεγάλο επιστημονικό ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Αποτελεί μια κυτταροκίνη με πλειοτροπικές δράσεις σε πολλά μεταβολικά μονοπάτια του οργανισμού. Έχει λάβει το όνομά του από την ικανότητα που διαθέτει να προκαλεί καταστολή και συρρίκνωση σε ορισμένα είδη όγκων, ενώ παράλληλα συμμετέχει στην αντιφλεγμονώδη απόκριση, στην παχυσαρκία, στην ινσουλινοαντίσταση, στο μεταβολισμό των λιπιδίων και σε πολλές άλλες διεργασίες μέσω της σύνδεσής του σε ειδικούς υποδοχείς (TNFR).

Παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα μακροφάγα ως απάντηση σε έναν πολυσακχαρίτη σήψης (LPS) ή σε άλλες κυτταροκίνες, αλλά και από τα γαγγλιακά κύτταρα του εγκέφαλου, τα κύτταρα Kupffer του ήπατος, τα μαστοκύτταρα, τα NK-κύτταρα, καθώς και τα T- και B-λεμφοκύτταρα. Επί πλέον, είναι ένα ενδογενές πυρετογόνο το οποίο προκαλεί πυρετό και είναι υπεύθυνο για την καταβολική κατάσταση που εμφανίζεται στη σήψη μέσω της δράσης του ως καχεξίνη. Αν και η θνητότητα από τη σήψη σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα TNF-α στον ορό, η πλήρης αναστολή της δράσης του είναι επικίνδυνη, γιατί είναι απαραίτητος για την ακεραιότητα της αμυντικής κατάστασης του ξενιστή έναντι των βακτηρίων.⁹⁰

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις του παράγοντα TNF-α στο πλάσμα αυξάνονται σε καταστάσεις ινσουλινοαντοχής, π.χ. στην παχυσαρκία και στο ΣΔ τύπου 2, εγείροντας ερωτήματα για τους μηχανισμούς που οδηγούν σε κάποια φλεγμονώδη αντίδραση σε αυτές τις δύο καταστάσεις.

Πιθανόν να εμπλέκονται δύο μηχανισμοί: (α) Η γλυκόζη και η γενικότερη διατροφή μπορεί να οδηγήσουν σε οξειδωτικό stress και φλεγμονώδεις αντιδράσεις και (β) η ίδια η ινσουλίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.⁹¹

Τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α σε μελέτη που αφορούσε σε παχύσαρκους διαβητικούς αλλά και σε παχύσαρκους σε προδιαβητικό στάδιο βρέθηκαν ιδιαίτερα υψηλά και σχετίζονταν με τα επίπεδα ινσουλίνης. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη γνώση ότι τα επίπεδα TNF-α σχετίζονται θετικά με το βαθμό της ινσουλινοαντοχής. Μελέτες έχουν δείξει μια θετική σχέση ανάμεσα στο TNF-α

mRNA στο λιπώδη ιστό και σε μια έντονη υπερινσουλιναμία, ενώ τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.⁹²

Τα αυξημένα επίπεδα TNF-α που παρατηρούνται στο ΣΔ τύπου 2 σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, η οποία πυροδοτεί την παραγωγή μακροφάγων, με αποτέλεσμα την πρόκληση οξειδωτικού stress. Η αυξημένη παραγωγή TNF-α μπορεί, μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη που προκαλεί, να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικών επιπλοκών.⁹³

Τα μακροφάγα που ενεργοποιούνται λόγω της υπεργλυκαιμίας μπορούν να εισέλθουν στους νευρικούς ιστούς και να προκαλέσουν παραγωγή TNF-α, με αποτέλεσμα καταστροφή των νευρικών ινών.⁹⁴ Η παραγωγή TNF-α, με τη σειρά της, προκαλεί την απελευθέρωση πρωτεϊνών που ευνοούν την κυτταρική καταστροφή, π.χ. ρεδοκτάση, πρωτεϊνική κινάση C, νιτρική συνθετάση, οι οποίες δραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη διαβητικής πολυνευροπάθειας λόγω του γεγονότος ότι ο παράγοντας TNF-α προκαλεί απομυελίνωση με την καταστροφή των κυττάρων Swann.⁹⁵

Οι Mikova et al μελέτησαν τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α στη μείζονα κατάθλιψη πριν και μετά από τη χορήγηση αντικαταθλιπτικής θεραπείας με SSRI. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α μειώθηκαν μετά την αντικαταθλιπτική θεραπεία υποδηλώνοντας την πιθανή εμπλοκή του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης.⁹⁶

Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Tuglu et al όταν μελέτησαν 26 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και συνέκριναν τα επίπεδα TNF-α με 17 υγιείς μάρτυρες μετά από θεραπεία με SSRI. Τα επίπεδα του TNF-α μετά από τη θεραπεία ήταν μειωμένα.⁹⁷

Οι Schmitt et al μελέτησαν τις αλλαγές στα επίπεδα των κυτταροκινών σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια. Σε 41 χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια μελετήθηκαν τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι με την ηλικία μειώνεται η αυξημένη δραστηριότητα του TNF-α, ενώ σε σχέση με το φύλο οι γυναίκες ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα TNF-α έναντι των αρρένων ασθενών με σχιζοφρένεια.⁹⁸ Σε σχέση με τη θεραπεία, η κλοζαπίνη φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α μετά από μακροχρόνια θεραπεία (>10 εβδομάδων), ενώ, αντίθετα, η βραχείας διάρκειας θεραπεία με κλοζαπίνη να αυξάνει τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α.⁹⁹

Τέλος, οι Hounie et al βρήκαν μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό 308 G/A του παράγοντα TNF-α και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής σε 111 ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.¹⁰⁰

ABSTRACT

The role of oxytocin, cortisol, homocysteine and cytokines in diabetes mellitus and their association with psychological factorsK. KONTOANGELOS,^{1,3} C.C. PAPAGEORGIOU,^{1,3} A.E. RAPTIS,² P. TSIOTRA,² E. BOUTATI,² G.N. PAPADIMITRIOU,¹ G. DIMITRIADIS,² A.D. RABAVILAS,³ S.A. RAPTIS^{2,4}¹First Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Eginition" Hospital, Athens, ²Second Department of Internal Medicine, Propedeutic Research Institute and Diabetes Center, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Attikon" University Hospital, Athens, ³Mental Health Research Institute, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ⁴Hellenic National Center for Research, Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus and its Complications (HNDC), Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(1):7–22*

The mutual interaction of diabetes mellitus (DM) and neuropsychological parameters has been supported, among others, by studies that focus on the neuropsychiatric treatment and care of patients with DM. Neuroendocrine and psychoimmunological parameters have been shown to be associated with both the psychological-psychopathological manifestations and the various aspects of DM. Oxytocin, for example, in addition to its involvement in the contraction of the myometrium during labor and the let-down of milk during lactation has recently been associated with critical aspects of emotion and behavior (e.g. self care, care for others, handling of aggression, etc.). In patients with Prader-Willi syndrome and hypogonadism, the reduced production of oxytocin is associated with the development of DM, and in studies on the administration of injectable oxytocin it was found that it raised the level of plasma insulin. Homocysteine, which has recently been the focus of both clinical practice and research, has been correlated with the development of coronary artery disease in patients with type 2 DM. Other studies have identified a causal relationship of homocysteine in depression and aggression. There is experimental and clinical documentation of a bilateral communication between the central nervous system (CNS) and various immune factors, including the cytokines, interleukin-6 (IL-6), IL-12 and tumor necrosis factor (TNF), but also indications of their involvement in the onset and persistence of both neuropsychological disorders (depression, anxiety disorders) and DM. In addition, correlation has been demonstrated of lipid parameters both with DM and with neuropsychological disorders such as depressive syndrome and anxiety disorders.

Key words: Cytokines, Diabetes mellitus, Homocysteine, Oxytocin, Psychological factors**Βιβλιογραφία**

- ΜΠΑΤΡΙΝΟΣ Μ. *Σύγχρονη Ενδοκρινολογία. Νευροϋπόφυση*. Κεφάλαιο 3. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 1973:98–109
- MARAZZITI D, CATENA DELL'OSSO. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Curr Med Chem* 2008, 15:698–704
- BRETON C, PECHOUX C, MOREL G, ZINGG HH. Oxytocin receptor messenger ribonucleic acid: Characterization, regulation, and cellular localization in the rat pituitary gland. *Endocrinology* 1999, 136:2928–2936
- GIMPL G, FAHRENHOLZ F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001, 8:629–683
- LENG G, CAQUINEAU C, SABATIER N. Regulation of oxytocin secretion. *Vitam Horm* 2005, 71:27–58
- HARLOW H, MEARC C. *The human model: Primate perspectives*. John Wiley & Sons, New York, 1979
- FELDMAN R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav* 2012, 61:380–391
- CALDWELL JD, WALKER CH, PEDERSEN CA, BARAKAT AS, MASON GA. Estrogen increases affinity of oxytocin receptors in the medial preoptic area-anterior hypothalamus. *Peptides* 1994, 15:1079–1084
- WISMER FRIES AB, ZIEGLER TE, KURIAN JR, JACORIS S, POLLAK SD. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behaviour. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:17237–17240
- CARMICHAEL MS, WARBURTON VL, DIXEN J, DAVIDSON JM. Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav* 1994, 23:59–79
- ALBERT U, MAINA G, BOGETTO F, RAVIZZA L. The role of recent life events in the onset of obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2000, 5:44–50
- ALTEMUS M, JACOBSON KR, DEBELLIS M, KLING M, PIGOTT T, MURPHY DL ET AL. Normal CSF oxytocin and NPY levels in OCD. *Biol Psychiatry* 1999, 45:931–933
- FETISSOV SO, HARRO J, JAANISK M, JÄRV A, PODARI, ALLIK J ET AL. Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*

- 2005, 102:14865–14870
14. SCANTAMBURLO G, HANSENNE M, FUCHS S, PITCHOT W, MARÉCHAL P, PEQUEUX C ET AL. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007, 32:407–410
 15. BECKMAN H, LANG RE, GATTAZ WF. Vasopressin – oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 1985, 10:187–191
 16. MODAHL C, GREEN L, FEIN D, MORRIS M, WATERHOUSE L, FEINSTEIN C ET AL. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998, 43:270–277
 17. MARTIN A, STATE M, ANDERSON GM, KAYE WM, HANCHETT JM, McCONAHA CW ET AL. Cerebrospinal fluid levels of oxytocin in Prader-Willi syndrome: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 1998, 44:1349–1352
 18. CARUSO S, AGNELLO C, CAMPO MG, NICOLETTI F. Oxytocin reduces the activity of N-methyl-D-aspartate receptors in cultured neurons. *J Endocrinol Invest* 1993, 16:921–924
 19. BARTZ JA, McINNIS AL. CD38 regulates oxytocin secretion and complex social behavior. *Bioessays* 2007, 29:837–841
 20. YAGUI K, SHIMADA F, MIMURA M, HASHIMOTO N, SUZUKI Y, TOKUYAMA V ET AL. A missense mutation in the CD38 gene, a novel factor for insulin secretion: Association with type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects and evidence of abnormal function when expressed *in vitro*. *Diabetologia* 1998, 41:1024–1028
 21. PAOLISSO G, SGAMBATO S, PASSARIELLO N, GIUGLIANO D, TORELLA R, MEMOLI P ET AL. Oxytocin increases arginine-induced A and B cells secretion in normal man and in diabetic subjects. *Diabetes Metab* 1988, 14:104–107
 22. SELHUB J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999, 19:217–246
 23. LONN E, YUSUF S, ARNOLD MJ, SHERIDAN P, POGUE J, MICKS M ET AL. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006, 354:1567–1577
 24. MATTSON MP, SHEA TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003, 26:137–146
 25. HUANG RF, HUANG SM, LIN BS, WEI JS, LIU TZ. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells. *Life Sci* 2001, 68:2799–2811
 26. PARSONS RB, WARING RH, RAMDEN DB, WILLIAMS AC. *In vitro* effect of the cysteine metabolites homocysteic acid, homocysteine and cysteic acid upon human neuronal cell lines. *Neurotoxicology* 1998, 19:599–603
 27. KRUMAN II, CULMSEE C, CHAN SL, KRUMAN Y, GUO Z, PENIX L ET AL. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000, 20:6920–6926
 28. HO PI, ORTIZ D, ROGERS E, SHEA TB. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: Glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *J Neurosci Res* 2002, 70:694–702
 29. MILLER JW, GREEN R, MUNGAS DM, REED BR, JAGUST WJ. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002, 58:1471–1475
 30. HOGERVORST E, RIBEIRO HM, MOLYNEUX A, BUDGE M, SMITH AD. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002, 59:787–793
 31. NILSSON K, GUSTAFSON L, HULTBERG B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16:609–614
 32. STEIN JM, McBRIDE PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: Pathophysiology, screening and treatment. *Arch Intern Med* 1998, 158:1301–1306
 33. SACHDEV PS, VALENZUELA M, WANG XL, LOOI JC, BRODATY H. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology* 2002, 58:1539–1541
 34. WILLIAMS JH, PEREIRA EA, BUDGE MM, BRADLEY KM. Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community – dwelling older people. *Age Ageing* 2002, 31:440–444
 35. DER HEIJERT, VERMEER SE, CLARKE R, OUDKERK M, KOUDESTAAL PJ, HOFMAN A ET AL. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2003, 126:170–175
 36. YASUI K, KOWA H, NAKASO K, TAKESHIMA T, NAKASHIMA K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000, 55:437–440
 37. BLEICH S, DEGNER D, JAVAHERIPOUR K, KURTH C, KORNHUBER J. Homocysteine and alcoholism. *J Neural Transm Suppl* 2000, 60:187–196
 38. ALEXOPOULOS GS, MEYERS BS, YOUNG RC, CAMPBELL S, SILBERSWEIG D, CHARLSON M. “Vascular depression” hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:915–922
 39. ALMEIDA OP, FLICKER L, NORMAN P, HANKEY GJ, VASIKARAN S, VAN BOCKXMEER FM ET AL. Association of cardiovascular risk factors and disease with depression in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007, 15:506–513
 40. PANAGIOTAKOS DB, PITSAVOS C, CHRYSOHOOU C, TSETSEKOU E, PAPPAGEORGIOU C, CHRISTODOULOU G ET AL. Increased plasma homocysteine concentrations in healthy people with hostile behavior: The Attica study. *Med Sci Monit* 2004, 10:CR457–CR462
 41. KONUKOĞLU D, SERIN O, TURHAN MS. Plasma total homocysteine concentrations in obese and non-obese female patients with type 2 diabetes mellitus; its relations with plasma oxidative stress and nitric oxide levels. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005, 33:41–46
 42. MARCHESINI G, MANINI R, BIANCHI G, SASSI S, NATALE S, CHERICCI S ET AL. Homocysteine and psychological traits: A study in obesity. *Nutrition* 2002, 18:403–407
 43. DIAKOUMOPOULOU E, TENTOLOURIS N, KIRLAKI E, PERREA D, KITSOU E, PSALLAS M ET AL. Plasma homocysteine levels in patients with type 2 diabetes in a Mediterranean population: Relation with nutritional and other factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005, 15:109–117
 44. HICKIE I, NAISMITH S, WARD PB, SCOTT E, MITCHELL P, WILHELM K ET AL. Vascular risk and low serum B12 predict white matter lesions in patients with major depression. *J Affect Disord* 2005, 85:327–332
 45. DE WEERTH C, ZIJL RH, BUITELAAR JK. Development of cortisol

- circadian rhythm in infancy. *Early Hum Dev* 2003, 73:39–52
46. WEBER CE. Cortisol's purpose. *Med Hypotheses* 1998, 51:289–292
 47. AHLBERG AC, LJUNG T, ROSMOND R, McEWEN B, HOLM G, AKESON HO ET AL. Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men. *Psychiatry Res* 2002, 112:101–110
 48. PLOTSKY PM, OWENS MJ, NEMEROFF CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998, 21:293–307
 49. TILLER JW, BIDDLE N, MAGUIRE KP, DAVIES BM. The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1988, 23:261–270
 50. YOUNG EA, HASKETT RF, GRUNHAUS L, PANDE A, WEINBERG VM, WATSON SJ ET AL. Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:701–707
 51. BROWN ES, VARGHESE FP, McEWEN BS. Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004, 55:1–9
 52. RAMASUBBU R. Insulin resistance: A metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Med Hypotheses* 2002, 59:537–551
 53. ANDREWS RC, WALKER BR. Glucocorticoids and insulin resistance: Old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999, 96:513–523
 54. NATHAN RS, SACHAR EJ, ASNIS GM, HALBREICH U, HALPERN FS. Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatry Res* 1981, 4:291–300
 55. MUELLER PS, HENINGER GR, McDONALD RK. Insulin tolerance test in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1969, 21:587–594
 56. CARROLL BJ. Hypothalamic-pituitary function in depressive illness: Insensitivity to hypoglycemia. *Br Med J* 1969, 3:27–28
 57. PARIANTE CM, NEMEROFF CB, MILLER AH. Glucocorticoid receptors in depression. *Isr J Med Sci* 1995, 31:705–712
 58. BRUEHL H, WOLF OT, CONVIT A. A blunted cortisol awakening response and hippocampal atrophy in type 2 diabetes mellitus. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:815–821
 59. JACOBSON L, SAPOLSKY R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991, 12:118–134
 60. BRUEHL H, RUEGER M, DZIOBEK I, SWEAT V, TIRSI A, JAVIER E ET AL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:2439–2445
 61. DINANTG. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2004, 47:S72–S75
 62. RYAN MC, COLLINS P, THAKORE JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:284–289
 63. ΤΟΥΜΠΑΝΑΚΗΣ Δ, ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Θ. Μοριακοί μηχανισμοί δράσης της ιντερλευκίνης-6. *Πνεύμων* 2007, 20:142–153
 64. CANNON JG. Inflammatory cytokines in nonpathological states. *News Physiol Sci* 2000, 15:298–303
 65. O'BRIEN SM, SCOTT LV, DINAN TG. Cytokines: Abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004, 19:397–403
 66. KIECOLT-GLASER JK, MARUSKA PT, MALARKEY WB, MERCADO AM, GLASER R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995, 346:1194–1196
 67. SMITH RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991, 35:298–306
 68. MAES M. The immune pathophysiology of major depression. In: Honig A, van Praag H (eds) *Depression: Neurobiological, psychopathological and therapeutics advances*. John Wiley, Chichester, 1997:197–215
 69. DINAN TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009, 22:32–36
 70. KIM YK, LEE SW, KIM SH, SHIM SH, HAN SW, CHOI SH ET AL. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32:356–361
 71. CHROUSOS GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 332:1351–1362
 72. SHEPARD RJ. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: Sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol* 2002, 22:165–182
 73. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV T, HENKEL E, KOEHLER C, KARREI K, HANFIELD M. Sub-clinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002, 45:151
 74. PICKUP JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27:813–823
 75. LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105:1135–1143
 76. KAHL KG, BESTER M, GREGGERSEN W, RUDOLF S, DIBBELT L, STOECKELHUBER BM ET AL. Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 2005, 67:407–412
 77. BENDTZEN K, BUSCHARD K, DIAMANT M, HORN T, SVENSON M. Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. Thyroid Cell Group. *Lymphokine Res* 1989, 8:335–340
 78. WEGNER M, WINIARSKA H, BOBKIEWICZ-KOZLOWSKA T, DWORACKA M. IL-12 serum levels in patients with type 2 diabetes treated with sulphonylureas. *Cytokine* 2008, 42:312–316
 79. RACHMAN J, LEVY JC, BARROW BA, MANLEY SE, TURNER RC. Relative hyperproinsulinemia of NIDDM persists despite the reduction of hyperglycemia with insulin or sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1997, 46:1557–1562
 80. WINKLER G, DWORAK O, SALAMON F, SALAMON D, SPEER G, CSEH K. Increased interleukin-12 plasma concentrations in both, insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998, 41:488
 81. O'CONNELL PA, TABA M, NOMIZO A, FOSS FREITAS MC, SUAID FA, UYEMURA SA ET AL. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol* 2008, 79:774–783
 82. CRESPO-FACORRO B, CARRASCO-MARÍN E, PÉREZ-IGLESIAS R, PELAYO-TERÁN JM, FERNANDEZ-PRIETO L, LEYVA-COBIÁN F ET AL. Interleukin-12 plasma levels in drug-naïve patients with a first episode of psychosis: Effects of antipsychotic drugs. *Psychi-*

- atry Res* 2008, 158:206–216
83. GABBAY V, COFFEY BJ, GUTTMAN LE, GOTTLIEB L, KATZ Y, BABB JS ET AL. A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33:967–971
 84. SINGH VK. Plasma increase of interleukin-12 and interferon-gamma. Pathological significance in autism. *J Neuroimmunol* 1996, 66:143–145
 85. KIM YK, SUH IB, KIM H, HAN CS, LIM CS, CHOI SH ET AL. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: Effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002, 7:1107–1114
 86. MAES M. Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995, 19:11–38
 87. POLLMÄCHERT, HINZE-SELCH D, MULLINGTON J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16:403–409
 88. SLUZEWSKA A, SOBIESKA M, RYBAKOWSKI JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology* 1997, 35:123–127
 89. KIM DJ, KIM W, YOON SJ, CHOI BM, KIM JS, GO HJ ET AL. Effects of alcohol hangover on cytokine production in healthy subjects. *Alcohol* 2003, 31:167–170
 90. ΛΕΚΚΟΥ Α, ΓΩΓΟΣ ΧΑ. Η παθογένεια του συνδρόμου της σήψης και ο ρόλος της ανοσοπαρέμβασης. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2002, 19:614–625
 91. DANDONA P, ALJADA A, BANDYOPADHYAY A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004, 25:4–7
 92. ΚΟÇΑΚ Η, ΟΝΕΡ-ΙΥΙΔΟĞΑΝ Υ, ΓÜRDÖL F, ΟΝΕΡ Ρ, ΣÜΖΜΕ Ρ, ΕΣΙΝ Δ ET AL. Advanced oxidation protein products in obese women: Its relation to insulin resistance and resistin. *Clin Exp Med* 2007, 7:173–178
 93. SATOH JO, YAGIHASHI S, TOYOTA T. The possible role of tumor necrosis factor-alpha in diabetic polyneuropathy. *Exp Diabetes Res* 2003, 4:65–71
 94. CARRINGTON AL, LITCHFIELD JE. The aldose reductase pathway and nonenzymatic glycation in the pathogenesis of diabetic neuropathy: A critical review for the end of the 20th century. *Diabetes Rev* 1999, 7:275–299
 95. CRÉANGE A, BARLOVATZ-MEIMON G, GHERARDI RK. Cytokines and peripheral nerve disorders. *Eur Cytokine Netw* 1997, 8:145–151
 96. MIKOVA O, YAKIMOVA R, BOSMANS E, KENIS G, MAES M. Increased serum necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001, 11:203–208
 97. TUGLU C, KARA SH, CALIYURT O, VARDAR E, ABAY E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 170:429–433
 98. SCHMITT A, BERTSCH T, TOST H, BERGMANN A, HENNING U, KLIMKE A ET AL. Increased serum interleukin-1beta and interleukin-6 in elderly, chronic schizophrenic patients on stable antipsychotic medication. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005, 1:171–177
 99. MONTELEONE P, FABRAZZO M, TORTORELLA A, MAJ M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: Effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res* 1997, 71:11–17
 100. HOUNIE AG, CAPPI C, CORDEIRO Q, SAMPAIO AS, MORAES I, ROSÁRIO MC ET AL. TNF-alpha polymorphisms are associated with obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 2008, 442:86–90

Corresponding author:

K. Koutoangelos, First Department of Psychiatry, "Eginition" Hospital, Medical School, University of Athens, 74 Vassilisis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: kontange@hol.gr

.....