

Ανασκόπηση Review

Λιπίδια και ψυχικές διαταραχές: Ενδείξεις, αβεβαιότητες και προοπτικές

Στ. Θεοδωροπούλου,¹ Α.Γ. Γιαλούρης²

¹Ψυχιατρικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», ²Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Η Ελπίς», Αθήνα

Ψυχιατρική 2019, 30:129–141

Ο εγκέφαλος είναι το όργανο με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λίπος. Τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης επηρεάζουν τη θέση και τη λειτουργία των μεμβρανικών πρωτεϊνών και με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζουν διάφορες λειτουργίες τους. Επομένως μεταβολές στη λιπιδική σύσταση της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να τροποποιούν το μικροπεριβάλλον και άρα λειτουργίες των πρωτεϊνών, όπως η νευρομεταβίβαση. Μερικές από τις πρώτες μελέτες αναφέρονται στην αρνητική συσχέτιση των επιπέδων χοληστερόλης ορού με κατάθλιψη, αυτοκτονικότητα και διαταραχές συμπεριφοράς. Αρκετές μελέτες – αλλά όχι όλες – αναφέρουν μείωση των επιπέδων των ω-3-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ω-3-PUFA) στο πλάσμα ή τη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με κατάθλιψη, διπολική διαταραχή ή μετά από απόπειρα αυτοκτονίας, ενώ έχουν αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις θετικά αποτελέσματα μετά από χορήγησή τους. Ο ρόλος των ω-3-PUFA στις συναισθηματικές διαταραχές αποδίδεται στις δράσεις τους στη νευρομεταβίβαση και τη νευροπλαστικότητα καθώς και τις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες. Μειωμένα επίπεδα ω-3-PUFA έχουν βρεθεί στα ερυθροκύτταρα ή τα αιμοπετάλια σχιζοφρενών ασθενών. Μελέτες έδειξαν αυξημένο ρυθμό αποδόμησης των φωσφολιπιδίων και μειωμένη αναλογία ενσωμάτωσης ω-3-PUFA στα φωσφολιπίδια σχιζοφρενών, πιθανώς λόγω αυξημένης δραστηριότητας της φωσφολιπάσης A₂, ενός ενζύμου με σημαντικό ρόλο στις διεργασίες μετάδοσης του σήματος. Διατροφή ανεπαρκής σε ω-3 PUFA ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας, ενώ δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αυτά μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της νόσου και θετική επίδραση στην πορεία της. Αν και η αξία της χορήγησής τους ως μονοθεραπείας δεν έχει καταδειχθεί, μελετάται η χρησιμότητά τους ως θεραπεία ενίσχυσης της φαρμακευτικής αγωγής. Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι δυσλειτουργία της μεταβολικής οδού των σφιγγολιπιδίων, που οδηγεί σε συσσώρευση κεραμιδίων, μπορεί να ευθύνεται για διαταραχές της διάθεσης και αγχώδεις διαταραχές καθώς επίσης και

για τη διέγερση μηχανισμών φλεγμονής ή οξειδωτικού στρες, οι οποίοι πιθανώς ενοχοποιούνται για τα σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Υπάρχουν ουσίες που φαίνεται να συνδυάζουν αναστολή της σφιγγομυελινάσης (ενζύμου που καταλύει την παραγωγή κεραμιδίων) και αντικαταθλιπτική δράση. Παρά την πληθώρα σχετικών μελετών πολλά σημεία παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα. Πάντως, η τρέχουσα έρευνα εστιάζει κυρίως στην αξία της προληπτικής (ιδιαίτερα κατά την περιγεννητική περίοδο) ή θεραπευτικής χορήγησης ω-3-PUFA καθώς και στην ανάπτυξη αναστολέων της σφιγγομυελινάσης για την αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών.

Λέξεις ευρητηρίου: Συναισθηματικές διαταραχές, αγχώδεις διαταραχές, σχιζοφρένεια, χοληστερόλη, ω-3-πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, κεραμίδια.

Εισαγωγή

Η πιθανή συσχέτιση της συγκέντρωσης διαφόρων λιπιδίων στον εγκέφαλο ασθενών με ψυχικές διαταραχές απασχολεί τους ερευνητές από αρκετές δεκαετίες. Η σχετική βιβλιογραφία είναι εξαιρετικά εκτεταμένη και περιλαμβάνει πειραματικές μελέτες σε ζώα, μετρήσεις σε ανθρώπινα βιολογικά υλικά, θεραπευτικές παρεμβάσεις ή επιδημιολογικές μελέτες. Παρά το πλήθος, όμως, των δημοσιεύσεων η εικόνα παραμένει αρκετά θολή και τα ευρήματα –ίσως και λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων, όπως μικρός αριθμός δείγματος ή μη αυστηρά ορθολογική επιλογή του– συχνά είναι αντιφατικά. Η παρούσα ανασκόπηση επιχειρεί να συγκεντρώσει και να ταξινομήσει τα υπάρχοντα δεδομένα και να καταδείξει τις ενδείξεις αλλά και τις αβεβαιότητες που υπάρχουν πάνω σε αυτό το θέμα σε ό,τι αφορά στις συναισθηματικές διαταραχές, τις αγχώδεις διαταραχές και τη σχιζοφρένεια.

1. Λιπιδική σύσταση και εγκεφαλικές λειτουργίες

Ο εγκέφαλος είναι το όργανο με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λιπίδια (80% του ξηρού βάρους του).¹ Ξεχωριστός είναι ο ρόλος των λιπιδίων ως συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης, αφού δεν αποτελούν απλώς ένα στατικό «δομικό» στοιχείο αλλά έχουν λειτουργικό ρόλο. Μεταβολές στη λιπιδική σύσταση της κυτταρικής μεμβράνης συνεπάγονται αλλαγές στη λειτουργία της, άρα και στη λειτουργία των κυττάρων.

Τα λιπίδια –μια χημικά ετερογενής ομάδα– είναι στην πλειονότητά τους εστέρες, δηλαδή ενώσεις

αλκοολών με οργανικά οξέα. Τα οξέα αυτά συνήθως είναι ανώτερα, δηλαδή έχουν μεγάλο αριθμό ατόμων άνθρακα και διακρίνονται σε κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα ανάλογα με το αν έχουν στο μόριό τους κανέναν, έναν ή περισσότερους διπλούς δεσμούς. Τα πολυακόρεστα (PUFA) αναφέρονται ως ω-3 και ω-6 ανάλογα με το αν ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται στο 3ο ή 6ο άτομο άνθρακα από την αντίθετη προς την καρβοξυλομάδα αρχή του μορίου. Τα θηλαστικά δεν έχουν τη δυνατότητα εισαγωγής διπλού δεσμού στην αλυσίδα του λιπαρού οξέος και άρα είναι απαραίτητο να προσλαμβάνουν έτοιμα ω-3 (π.χ. λινολενικό) και ω-6 (π.χ. λινελαϊκό) PUFA, το μόριο των οποίων μπορεί στη συνέχεια να επιμηκύνουν δημιουργώντας άλλα μόρια, όπως το είκοσι-5-ενοϊκό οξύ (EPA), το εικοσιδύο-6-ενοϊκό οξύ (DHA) ή το είκοσι-4-ενοϊκό ή αραχιδονικό οξύ (AA). Το AA αποτελεί πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση σημαντικών βιολογικών παραγόντων, όπως οι προσταγλανδίνες και οι θρομβοξάνες.

Το κύριο λιπιδικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών είναι τα φωσφολιπίδια. Τα φωσφολιπίδια που περιέχουν PUFA εδράζονται εκλεκτικά γύρω από πρωτεΐνες της μεμβράνης (όπως υποδοχείς, μεταφορείς, αντλίες ιόντων) δημιουργώντας το κατάλληλο μικροπεριβάλλον για τη δράση τους. Αλλαγή στη σύσταση των φωσφολιπιδίων μπορεί να τροποποιεί το μικροπεριβάλλον και άρα λειτουργίες των πρωτεϊνών, όπως η νευρομεταβίβαση.^{2,3}

Άλλο σημαντικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης είναι τα σφιγγολιπίδια, λιπίδια, που περιέχουν σφιγγοσίνη, μίαν αλειφατική διαλκοόλη με 18

άτομα άνθρακα. Αποτελούνται από υδρόφιλη κεφαλή και υδρόφοβη ουρά, που ονομάζεται κεραμίδιο. Τα σφιγγολιπίδια τείνουν να συνδέονται μεταξύ τους μέσω των κεφαλών τους αλλά για να σταθεροποιηθεί το όλο σύμπλεγμα είναι απαραίτητη η συμπλήρωση των μεταξύ τους κενών με μόρια χοληστερόλης. Έτσι δημιουργούνται κατά τόπους, μέσα στο φωσφολιπιδικό περιβάλλον της μεμβράνης, τέτοια συμπλέγματα τα οποία ονομάζονται λιπιδικές σχεδίες (lipid rafts). Τα σφιγγολιπίδια διασπώνται με τη δράση του ενζύμου σφιγγολιπάση, οπότε απελευθερώνονται κεραμίδια. Λόγω της έντονης υδροφοβίας τους, τα μόρια των κεραμιδίων προσκολλώνται το ένα στο άλλο δημιουργώντας μέσα στην κυτταρική μεμβράνη περιοχές πλούσιες σε κεραμίδια. Σε αυτές τις περιοχές εγκλωβίζεται σημαντικός αριθμός πρωτεϊνών (π.χ. υποδοχέων). Επομένως, η παθολογική δημιουργία κεραμιδίων είναι ενδεχόμενο να οδηγεί σε κατά τόπους συμπύκνωση υποδοχέων και άρα σε τροποποίηση της μεμβρανικής λειτουργίας.⁴

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν, παράγοντες που τροποποιούν τη συγκέντρωση PUFA, σφιγγολιπιδίων ή χοληστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των νευρικών κυττάρων, είναι ενδεχόμενο να επηρεάζουν λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως αυτές των κύριων μονοαμινεργικών συστημάτων (σεροτονινεργικού, ντοπαμινεργικού και νοραδρενεργικού).⁵⁻⁷ Επιπλέον τα PUFA πιθανώς αυξάνουν τη συναπτική πλαστικότητα⁸ ενώ έχει δειχθεί ότι τα AA και DHA μπορούν να διεγείρουν τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο.^{9,10}

Το 1990 μια μετα-ανάλυση που αφορούσε σε 24.847 άνδρες, διαπίστωσε ότι άτομα που ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή ως πρωτογενή πρόληψη στεφανιαίας νόσου με αποτέλεσμα σημαντική μείωση της χοληστερόλης ορού, εμφάνιζαν σημαντικά μειωμένη θνητότητα από στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αλλά η συνολική θνητότητα δεν διέφερε λόγω σημαντικής αύξησης των θανάτων από αυτοκτονία, ατυχήματα ή βία.¹¹ Από τότε δημοσιεύθηκαν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες αναφέρονται στη σχέση συγκεντρώσεων χοληστερόλης ορού και θνητότητας από αυτοκτονία, ατυχήματα ή βία.¹² Σε αρκετές από αυ-

τές διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ τους. Ωστόσο σε άλλες η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε.¹³

2. Συναισθηματικές διαταραχές

α. Μηχανισμοί δράσεως

Οι ερευνητές δίνουν έμφαση στο ρόλο των ω-3-PUFA στις συναισθηματικές διαταραχές λόγω των δράσεών τους στη νευρομεταβίβαση και τη νευροπλαστικότητα και των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων τους.¹⁴ Η αναστολή μετάδοσης σήματος στο ΚΝΣ παρομοιάζεται με αυτή των σταθεροποιητικών της διάθεσης (λίθιο, βαλπροϊκό νάτριο).^{15,16} Υπάρχουν ενδείξεις ότι προάγουν τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο ενηλίκων ζώων και μπορεί να τροποποιούν τις νευροτροφίνες, έναν πιο άμεσο μηχανισμό που επηρεάζει τη νευρογένεση.¹⁷⁻¹⁹

Μακροχρόνια δίαιτα πτωχή σε ω-3-PUFA έχει συνδεθεί με ανωφερή ρύθμιση των υποδοχέων σεροτονίνης και υπορύθμιση των υποδοχέων της ντοπαμίνης στον μετωπιαίο λοβό, άρα αυξημένη δραστηριότητα σεροτονινεργικών υποδοχέων και μειωμένη ντοπαμινεργικών. Και οι δύο αυτοί μηχανισμοί πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης,²⁰ στην οποία επίσης έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών (κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες κ.ά.).²¹

Έχει δειχθεί ότι τα αντικαταθλιπτικά σε μακροχρόνια θεραπεία αυξάνουν τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο ενηλίκων,²²⁻²⁴ ενώ μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι τα συμπεριφορικά αποτελέσματα της χρόνιας χορήγησης αντικαταθλιπτικών πιθανόν οφείλονται στην επαγωγή της νευροπλαστικότητας και της νευρογένεσης στον εγκέφαλο. Οι δράσεις αυτές ομοιάζουν με εκείνες των ω-3-PUFA.¹⁷⁻¹⁹

β. Μετρήσεις PUFA

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν μείωση των ω-3-PUFA στο πλάσμα ή την ερυθροκυτταρική μεμβράνη ασθενών με κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή²⁵⁻²⁸ και προγεννητική²⁹ ή λοχειακή κατάθλιψη.³⁰ Σε μία μελέτη διπολικών ασθενών δεν διαπιστώθηκε μεταβολή των επιπέδων τους όταν βελτιώθηκαν τα συμπτώματα μετά θεραπεία με λίθιο η κουετια-

πίνη,³¹ ενώ σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων EPA και AA στο πλάσμα και της βαρύτητας των συμπτωμάτων της μανίας.³² Σε μια ομάδα διπολικών ασθενών μειωμένα επίπεδα AA ορού συσχετίστηκαν με προηγούμενες απόπειρες αυτοκτονίας.³³

Επιπλέον αναφέρεται αυξημένη αναλογία ω-6/ω-3-PUFA σε ασθενείς με κατάθλιψη και άγχος.⁴ Σε ηλικιωμένους καταθλιπτικούς ασθενείς βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα DHA και υψηλότερες αναλογίες ω6/ω-3, AA/EPA και AA/DHA σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.³⁴

Τα ευρήματα αυτών των μελετών συνδυάζονται με νεκροτομικά ευρήματα που διαπίστωσαν μειωμένες συγκεντρώσεις DHA σε ορισμένες θέσεις του εγκεφάλου (κορχομετωπιαίο φλοιό και υπερμεσολόβιο έλικα) ασθενών με κατάθλιψη καθώς και στον προμετωπιαίο φλοιό ατόμων που αυτοκτόνησαν.^{35,36} Πάλι όμως τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε άλλες μελέτες.^{4,37}

Πρόκληση μειωμένων επιπέδων DHA στον εγκέφαλο συνδυάζεται με μεταβολές του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα παρόμοιες με αυτές που περιγράφονται σε κατάθλιψη.³⁸ Η στέρηση DHA σε αρουραίους με κύηση και γαλουχία και η επακόλουθη μείωση του DHA στον εγκέφαλο προκάλεσε μείωση των υποδοχέων ντοπαμίνης, εύρημα που σχετίζεται με το σύμπτωμα της ανηδονίας.³⁹ Δίαιτα πτωχή σε DHA προκάλεσε ελάττωση των επιπέδων σεροτονίνης και υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης ή αύξηση των υποδοχέων σεροτονίνης στον εγκέφαλο αρουραίων.^{40,41}

Τα ευρήματα αυτά συνδυάζονται με τη διαπίστωση ότι σε υγιή άτομα αυξημένες συγκεντρώσεις των ω-3-PUFA στο πλάσμα συνδέονται με αυξημένα επίπεδα 5-υδροξυ-ινδολοξικού οξέος (μεταβολίτη της σεροτονίνης) στο ENY, άρα αυξημένη δραστηριότητα σεροτονίνης.⁴²

γ. Χορήγηση PUFA

Στις ΗΠΑ, όπου η ετήσια κατανάλωση ψαριού είναι δύο φορές μικρότερη από ό,τι στην Ιαπωνία, τα επίπεδα EPA και DHA στα ερυθροκύτταρα και το γάλα του μαζικού αδένου βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά των Ιαπώνων.^{43,44}

Έχει παρατηρηθεί μικρότερος επιπολασμός μείζονος κατάθλιψης, διπολικής διαταραχής ή συναισθηματικής διαταραχής με εποχική διακύμανση σε χώρες με υψηλή κατανάλωση ψαριού.^{42,45} Επίσης, μεταξύ κατοίκων της ίδιας χώρας, εκείνοι που έκαναν καθημερινή κατανάλωση μωρουνέλαιου είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων.⁴⁶

Μελέτες χορήγησης ω-3-PUFA έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα.⁴⁷ Σε ασθενείς με διπολική ή καταθλιπτική διαταραχή διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας υποτροπών και βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, αλλά όχι των συμπτωμάτων μανίας.^{48,49} Άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι η χορήγηση ω-3-PUFA ωφελεί κυρίως εκείνους τους ασθενείς με κατάθλιψη που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα φλεγμονής.⁵⁰ Ασθενείς με κατάθλιψη με χαμηλά επίπεδα DHA είχαν μειωμένη ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή.⁵¹

Δίαιτα πλούσια σε DHA ή ω-3-PUFA βρέθηκε να αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο⁵² ή την απελευθέρωση 5-υδροξυ-ινδολοξικού οξέος στο ENY⁵³ και να βελτιώνει σε αρουραίους ανάλογα καταθλιπτικών συμπτωμάτων οφειλόμενα σε χρόνιο ήπιο στρες.⁵⁴

δ. Μετρήσεις σφιγγολιπιδίων

Σε μελέτη του προμετωπιαίου φλοιού βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων κεραμιδίων στη φαιά και λευκή ουσία διπολικών ασθενών σε σύγκριση με μάρτυρες. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε αύξηση των κεραμιδίων σε ερυθροκύτταρα ασθενών πρώτου επεισοδίου που δεν είχαν λάβει ποτέ αντιψυχωσική αγωγή.⁵⁵ Μετρήσεις στο αίμα ασθενών με κατάθλιψη έδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις κεραμιδίων και αυξημένη δραστηριότητα όξινης σφιγγομυελινάσης σε ασθενείς με μετατραυματικό σύνδρομο στρες, το οποίο συχνά συνδυάζεται με κατάθλιψη.⁵⁶ Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με πειραματικά δεδομένα σε ζώα που δείχνουν ότι η παρατεταμένη έκθεση σε στρες οδηγεί σε αύξηση των κεραμιδίων και αντίστοιχη μείωση της σφιγγομυελίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο.⁵⁷

Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με μειωμένη έκφραση σφιγγομυελινάσης εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα κεραμιδίων και μειωμένες ενδείξεις άγχους και κατάθλιψης.⁵⁸ Επίσης σε ζώα, ουσίες που αναστέλλουν τη σφιγγομυελινάση αντιστρέφουν τα συμπεριφορικά αποτελέσματα από χρόνια στρες.^{59,60}

Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι η δυσλειτουργία της μεταβολικής οδού των σφιγγολιπιδίων μπορεί να ευθύνεται για διαταραχές της διάθεσης καθώς και για τη διέγερση μηχανισμών φλεγμονής ή οξειδωτικού στρες οι οποίοι πιθανώς ευθύνονται και για τα σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης.⁶¹ Ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται ότι ασκούν ανασταλτική δράση στη σφιγγομυελινάση,⁶² ενώ κάποιοι αναστολείς του ενζύμου έχουν αντικαταθλιπτική δράση. Το ζήτημα αυτό διερευνάται και ίσως στο μέλλον προσφέρει μία νέα θεραπεία των συναισθηματικών διαταραχών.⁶¹

ε. Μετρήσεις χοληστερόλης

Σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε μείωση της χοληστερόλης σε ασθενείς με κατάθλιψη.⁶³ Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι άνδρες με χαμηλές τιμές χοληστερόλης ορού είχαν πολλαπλάσια συχνότητα κατάθλιψης απ' ό,τι εκείνοι με υψηλότερες τιμές.⁶⁴⁻⁶⁶ Ωστόσο η αξιολόγηση των ευρημάτων δυσχεραίνεται από τις αλλαγές του τρόπου ζωής που συχνά συνοδεύουν την κατάθλιψη.

Σαφέστερη είναι η σχέση των επιπέδων χοληστερόλης με την αυτοκτονικότητα, στην οποία γίνεται ιδιαίτερη αναφορά λόγω της μεγάλης συχνότητας εμφάνισής της (10%) σε καταθλιπτικούς ασθενείς.⁶⁷ Μεγάλη πρόσφατη μετα-ανάλυση που αφορούσε σε πάνω από 500.000 άτομα, έδειξε σημαντικά μειωμένα επίπεδα ολικής και LDL-χοληστερόλης σε αυτοκτονικούς ασθενείς έναντι μη αυτοκτονικών ασθενών ή υγιών μαρτύρων. Άτομα με τα χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης συγκρινόμενα προς εκείνα με τα υψηλότερα είχαν υπερδιπλάσιο κίνδυνο αυτοκτονικότητας.⁶⁸ Ανάλογα ευρήματα υπήρξαν και σε παλαιότερες μελέτες.⁶⁹

Εικάζεται ότι χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης μπορεί να τροποποιούν διαδικασίες νευρομεταβίβασης. Μελέτες σε πιθήκους αποκάλυψαν ότι μείωση της

χοληστερόλης τους αυξάνει την τάση παρορμητικής ή βίαιης συμπεριφοράς μέσω μηχανισμού κεντρικής σεροτονινεργικής δραστηριότητας.⁷⁰

3. Αγχώδεις διαταραχές

α. Μηχανισμοί δράσης

Οι αγχώδεις διαταραχές συνυπάρχουν συχνά με διαταραχές της διάθεσης υποδηλώνοντας πιθανώς κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως δυσλειτουργία της μονοαμινεργικής μεταβίβασης λόγω νευροπεπτιδίων ή νευροτρόπων παραγόντων που συνδέονται με το στρες ή απορρύθμιση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο.⁷¹ Έτσι αρκετές εργασίες μελετούν συγχρόνως τον ρόλο των λιπιδίων σε συναισθηματικές καταστάσεις και αγχώδεις διαταραχές.⁶⁷

β. Μετρήσεις PUFA

Σε σχετικές μελέτες ζώα που τέθηκαν σε δίαιτα πτωχή σε ω-3-PUFA, εκδήλωσαν συμπεριφορές συμβατές με αυξημένο άγχος.⁷² Σε ασθενείς με κοινωνική φοβία διαπιστώθηκε μειωμένη συγκέντρωση EPA και DHA στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη. Ο βαθμός της μείωσης συσχετιζόταν με τη σοβαρότητα της διαταραχής.⁷³

Αρουραίοι σε φάση λοχείας με ελάττωση του DHA στον εγκέφαλο κατά 25%, είχαν αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης μετά από στρες καθώς και μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση σε σχέση με τις βασικές τιμές, συγκρινόμενοι με ζώα που είχαν φυσιολογικά επίπεδα DHA.⁷⁴ Αυτό ίσως συνδέεται με δυσλειτουργία της σηματοδότησης του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών.⁷⁵

γ. Χορήγηση PUFA

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η χορήγηση ω-3-PUFA μειώνει τα επίπεδα αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης στο πλάσμα, άρα την ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα, εύρημα συμβατό με αγχολυτική δράση.⁷ Χορήγηση ω-3-PUFA σε αρουραίους για 2-3 μήνες συνεπάγετο χαμηλότερα επίπεδα κορτικοστερόνης πλάσματος μετά από έκθεση σε οξύ στρες.^{76,77} Άλλες εργασίες έδειξαν επίσης αυξημένη αντίδραση σε καταστάσεις χρόνιου στρες σε ζώα με ένδεια ω-3-PUFA και μειωμένη σε ζώα όπου ή ένδεια διορθώθηκε με διαιτητική

χορήγηση,^{78,79} ενώ δίαιτα πλούσια σε EPA μπορούσε να μειώνει την εκδήλωση αγχώδους συμπεριφοράς.⁸⁰

Συμπληρωματική χορήγηση EPA και DHA σε ασθενείς μετά έμφραγμα μυοκαρδίου βελτίωσε τα καταθλιπτικά και αγχώδη συμπτώματα.⁸⁰ Σε άλλη εργασία, χορήγηση ω-3-PUFA σε υγιείς νέους ενηλίκους σε κατάσταση έντονου στρες μείωσε την παραγωγή παραγόντων φλεγμονής και τα αγχώδη –αλλά όχι τα καταθλιπτικά– συμπτώματα.⁸¹ Άλλη μελέτη έδειξε ότι χορήγηση ω-3-PUFA σε υγιή άτομα αύξησε την απελευθέρωση 5-υδροξυ-ινδολοξικού οξέος στο ΕΝΥ, εύρημα που συνδυάζεται με βελτίωση καταθλιπτικών και αγχωδών συμπτωμάτων.⁵³ Αντίθετα, σε άλλη εργασία χορήγηση EPA σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή δεν επέφερε βελτίωση των αγχωδών, καταθλιπτικών ή ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων.⁸²

δ. Μετρήσεις σφιγγολιπιδίων

Πρόσφατες ανασκοπήσεις αναφέρονται σε μελέτες σφιγγολιπιδίων σε κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές.^{4,67} Μια μελέτη σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε στρες λόγω πρώιμου απογαλακτισμού έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτοσυλκεραμιδίων στην αμυγδαλή που σχετίζονταν με αγχώδεις εκδηλώσεις.⁸³

ε. Μετρήσεις χοληστερόλης

Σε ασθενείς με αμιγή γενικευμένη αγχώδη διαταραχή διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης σε σύγκριση με ασθενείς όπου αυτή συνυπήρχε με μείζονα κατάθλιψη.⁸⁴ Σε άλλη εργασία, άτομα με ολική χοληστερόλη κάτω των 160 mg/dL είχαν υψηλότερη βαθμολογία στις κλίμακες του άγχους, της επιθετικότητας, της φοβίας και του ψυχωτισμού.⁸⁵

4. Σχιζοφρένεια

α. Μηχανισμοί δράσης

Αρκετές μελέτες αναφέρουν μεταβολές ορισμένων κυτταροκινών στον ορό και το ΕΝΥ ασθενών με σχιζοφρένεια.⁸⁶ Βάσει αυτών διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να είναι μια ήπια συστηματική φλεγμονώδης νόσος, η οποία ξεκινά σε γενετικά προδιατεθειμένο άτομο κατά την περι-

γεννητική περίοδο, πυροδοτούμενη από μητρική λοίμωξη. Αυτή οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στη μητέρα και το έμβρυο. Οι κυτταροκίνες βλάπτουν τον εμβρυϊκό εγκέφαλο προκαλώντας απόπτωση των αναπτυσσόμενων νευρώνων και μεταβολή της ισορροπίας ντοπαμινεργικών και σεροτονινεργικών νευρώνων. Εφόσον τα ω-3-PUFA ασκούν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική (νευροπροστατευτική) δράση στο ΚΝΣ, πιθανόν η ένδειά τους να ευνοεί την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών.⁸⁷

β. Μετρήσεις PUFA

Μειωμένα επίπεδα AA και DHA διαπιστώθηκαν στα αιμοπετάλια ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια υπό θεραπεία⁸⁸ αλλά και στα ερυθροκύτταρα ασθενών πρώτου επεισοδίου οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ αντιψυχωσική αγωγή – άρα δεν οφείλονταν σε δράση φαρμάκων.⁸⁹ Ωστόσο, σε άλλη εργασία βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα DHA και σε άλλη δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά.⁹⁰ Πάντως, μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν ότι πράγματι τα DHA και AA είναι μειωμένα στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη ασθενών με σχιζοφρένεια.⁸⁹ Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση κλοζαπίνης σε ανθιστάμενους στη θεραπεία ασθενείς με σχιζοφρένεια συνοδεύεται από αύξηση των AA και DHA στα ερυθροκύτταρα.³

Σε πειράματα σε ζώα παρατηρήθηκε ότι διαιτητική μείωση κατά 70% του DHA στον εγκέφαλο προκάλεσε αλλαγές στο ντοπαμινεργικό σύστημα ανάλογες με εκείνες που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια.⁹¹

Κάποιες –αλλά όχι όλες– νεκροτομικές μελέτες διαπίστωσαν μεταβολές των PUFA και μεταβολιτών τους σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου ασθενών με σχιζοφρένεια.⁴ Μειωμένες συγκεντρώσεις DHA, AA και άλλων PUFA βρέθηκαν στον κορχομετωπιαίο φλοιό σε συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια.³⁵

Σε νεκροτομικές μελέτες εγκεφάλων ασθενών με σχιζοφρένεια βρέθηκαν χαμηλότερα ποσοστά φωσφατιδυλ-χολίνης και φωσφατιδυλ-αιθανολαμίνης στη λευκή και φαιά ουσία.^{90,55} Επίσης διαπιστώθηκε μειωμένη αναλογία ενσωμάτωσης PUFA στα φωσφολιπίδια.³ Τα ευρήματα αυτά πιθανότατα συνδέ-

ονται με αυξημένη δραστηριότητα φωσφολιπάσης A₂, ενός ενζύμου που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες μετάδοσης του σήματος που ακολουθούν την ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης και σεροτονίνης.^{3,90}

Ας σημειωθεί ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια, σε ποσοστό κάτω του 20%, εμφανίζουν ερύθημα δέρματος λόγω υπεραιμίας μετά από λήψη ικανών δόσεων νικοτινικού οξέος. Η παρενέργεια αυτή –που είναι πολύ συχνή στον γενικό πληθυσμό– οφείλεται σε έκκριση προσταγλανδινών και η απουσία της δηλώνει ένδειά τους. Αυτό πιθανότατα συνδέεται με ένδεια AA που είναι η πρόδρομη ουσία τους. Επιπλέον ο ίδιος μηχανισμός μπορεί να συνδέεται με τη μειωμένη συχνότητα φλεγμονωδών νοσημάτων, την αντοχή στον πόνο και τη βελτίωση των ψυχικών εκδηλώσεων όταν εμφανίζεται πυρετός σε αυτούς τους ασθενείς.³

γ. Χορήγηση PUFA

Πρόσφατη ανασκόπηση επισημαίνει ότι χρονίως ανεπαρκής διατροφή σε ω-3-PUFA ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας ή να χειροτερεύει την πορεία της λόγω μείωσης του DHA στον εγκέφαλο, ενώ δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αυτά μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της νόσου και θετική επίδραση στην πορεία της.⁴

Μια εργασία διαπίστωσε σημαντική ελάττωση της βαθμολογίας στην κλίμακα θετικού και αρνητικού συνδρόμου καθώς και δυσκινησίας σε σχιζοφρενείς υπό σταθερή δόση αντιψυχωσικού όπου χορηγήθηκε EPA, σε σχέση με placebo.⁹² Σε άλλη μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι τα ω-3-PUFA μπορεί να ενισχύουν τα αποτελέσματα των αντιψυχωσικών φαρμάκων χωρίς όμως να έχουν τα ίδια αντιψυχωσική δράση.⁹³ Πάντως, σε μετα-ανάλυση κλινικών μελετών δεν διαπιστώθηκε θεραπευτική χρησιμότητα των ω-3-PUFA σε σχιζοφρενείς ασθενείς.⁹⁴

Άλλοι ερευνητές βρήκαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση ω-3-PUFA μεταβάλλει τη δραστηριότητα της ενδοκυττάριας φωσφολιπάσης A₂ και τις συγκεντρώσεις λιπιδίων της μεμβράνης, ενώ μειώνει σε νέους ενηλίκους, τον κίνδυνο εξέλιξης ενός υπο-ουδικού επεισοδίου σε ψύχωση.^{95,96} Τέλος, εξαιρετικό

ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρόταση για περιγεννητική συμπληρωματική χορήγηση PUFA στην πρόληψη της σχιζοφρένειας, λόγω της σημασίας τους για τη φυσιολογική ανάπτυξη και εξέλιξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου.⁸⁷

δ. Μετρήσεις σφιγγολιπιδίων

Η πρώτη μελέτη της σχέσης των σφιγγολιπιδίων με τη σχιζοφρένεια έδειξε μειωμένα επίπεδα γαλακτοκερεβροσιτών, ολικών κερεβροσιτών και σουλφατιδίων σε έναν ασθενή.⁹⁷ Σε νεκροτομικό υλικό εγκεφάλων σχιζοφρενών βρέθηκε σημαντική αύξηση κεραμιδίων στη λευκή ουσία⁵⁵ ενώ γενετική μελέτη έδειξε μείωση της έκφρασης ορισμένων γονιδίων σχετιζόμενων με τον μεταβολισμό των γλυκοσφιγγολιπιδίων.⁹⁸

Βεβαίως σφιγγολιπίδια υπάρχουν, εκτός του εγκεφάλου, και σε πολλούς άλλους ιστούς. Μελέτη σε ποντίκια δεν έδειξε ποσοτική συσχέτιση μεταξύ κάποιου είδους κεραμιδίου του αίματος και του εγκεφάλου.⁴ Οστόσο, έχουν αναφερθεί σημαντικές μεταβολές συγκεντρώσεων κεραμιδίων στα ερυθροκύτταρα⁵⁵ ή την επιδερμίδα⁹⁹ σχιζοφρενών πρώτου επεισοδίου που δεν είχαν λάβει ποτέ φάρμακα.

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα αυξημένα επίπεδα κεραμιδίων –λόγω των προφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους– ενδέχεται να εμπλέκονται στην έναρξη και διατήρηση της φλεγμονώδους διεργασίας η οποία σχετίζεται με την αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας. Ο ίδιος μηχανισμός μπορεί να συνδέει αιτιοπαθογενετικά τη σχιζοφρένεια με το μεταβολικό σύνδρομο, η ύπαρξη του οποίου διαπιστώνεται σε εξαιρετικά υψηλό ποσοστό (60% στους ασθενείς με σχιζοφρένεια έναντι 30% στον γενικό πληθυσμό).¹⁰⁰

ε. Μετρήσεις χοληστερόλης

Έχουν αναφερθεί σημαντικά μειωμένα επίπεδα ολικής και LDL – χοληστερόλης σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο¹⁰¹ καθώς και σε ανθιστάμενους στη θεραπεία σε σύγκριση με ανταποκρινόμενους.¹⁰² Επίσης η χαμηλή χοληστερόλη ορού έχει προταθεί ως δείκτης αυτοκτονικότητας των ασθενών με σχιζοφρένεια.¹⁰³

Συμπεράσματα

Μολονότι ο αριθμός των εργασιών που ασχολούνται με το θέμα είναι εξαιρετικά υψηλός, πολλά σημεία παραμένουν σκοτεινά ή αμφιλεγόμενα. Τα σχετικά σταθερότερα σημεία είναι τα ακόλουθα:

1. Τα ω-3-PUFA, ουσίες που συνδυάζουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις με συμμετοχή στις διαδικασίες νευροπλαστικότητας και νευρομεταβίβασης, παίζουν πιθανώς σημαντικό ρόλο στην παθογένεια ψυχικών διαταραχών. Ο ρόλος τους στην πρόληψη ή τη θεραπεία αυτών των διαταραχών διερευνάται.
2. Η συσσώρευση κεραμιδίων στο νευρικό κύτταρο, ως αποτέλεσμα αυξημένης δραστηριότητας του ενζύμου σφιγγομυελινάση, μπορεί να παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Επομένως η αναστολή του ενζύμου θα μπορούσε να είναι ένας άλλος πιθανώς χρήσιμος θεραπευτικός στόχος.
3. Χαμηλές τιμές χοληστερόλης έχουν συχνά συνδεθεί με αυτοκτονικότητα.

Lipids and mental disorders: Evidence, uncertainties and perspectives

St. Theodoropoulou,¹ A.G. Gialouris²

¹Psychiatric Department, General Hospital "Evangelismos", Athens,

²Department of Internal Medicine, General Hospital "Elpis", Athens, Greece

Psychiatriki 2019, 30:129–141

Brain is an organ with the highest lipid concentration in the body. Cellular membrane lipids can affect both the positioning and the functioning of membrane proteins, thus regulating several cell actions. Changes in the lipid composition of cell membrane can modulate the microenvironment and consequently the function of its proteins, e.g. neurotransmission. Some of the first studies on the subject have shown a negative correlation between serum cholesterol levels and depression, suicidality and behavioral disorders. Several studies –but not all– have found decreased concentrations of ω-3 polyunsaturated fatty acids (ω-3-PUFA) in plasma or erythrocyte membranes of patients with depression, bipolar disorder or after a suicide attempt. In some cases, positive results after their administration have been reported. The effect of ω-3-PUFA in affective disorders is attributed to their action on neurotransmission, neuroplasticity as well as to their anti-inflammatory and anti-oxidative properties. Besides, decreased levels of ω-3-PUFA have been found in erythrocytes or platelets of schizophrenic patients. Some studies have shown in schizophrenics an increased rate of membrane phospholipids breakdown and a decreased ratio of ω-3-PUFA incorporation in phospholipids, possibly because of increased activity of phospholipase A₂, an enzyme with crucial role in signaling transduction. Deficient dietetic ingestion of ω-3-PUFA may increase the risk for development of schizophrenia, while a diet rich in ω-3-PUFA may have a preventive role for the disease or improve its course. Although there is no evidence for their action as a monotherapy, they may be useful as an add-on therapy to drug treatment. Some authors suggest that abnormal sphingolipid metabolism, leading to accumulation of ceramides, may be responsible for the development of mood and anxiety disorders, as well as for induc-

tion of inflammation or oxidative stress, mechanisms possibly responsible for the physical symptoms of depression. Some drugs seem to combine inhibition of sphingomyelinase (an enzyme catalyzing the production of ceramides) and antidepressant effect. Despite the multitude of related studies, many aspects of the subject remain obscure. Current research focuses on the validity of preventive (especially in the perinatal period) or therapeutic administration of ω -3-PUFA as well as to the pharmacological manipulation of enzymes involved in lipid metabolism (e.g. sphingomyelinase) for the treatment of psychiatric disorders.

Key words: Affective disorders, anxiety disorders, schizophrenia, cholesterol, ω -3 polyunsaturated fatty acids, ceramides.

Βιβλιογραφία

- Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and mental health. *Br J Psychiatry* 2005, 186:275–277, doi: 10.1192/bjp.186.4.275
- Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, Clement M, Chaudiere J, Bonneil M et al. Essentiality of ω 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr* 1991, 66:103–117, PMID: 2053331
- Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998, 30:193–208, PMID: 9589514
- Schneider M, Levant B, Reichel M, Gulbin E, Kornhuber J, Müller CP. Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. *Neurosci Biobehav Rev* 2017, 76:336–362, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.002
- de la Presa Owens S, Innis SM. Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J Nutr* 1999, 129:2088–2093, doi:10.1093/in/129.11.2088
- Kodas E, Galineau L, Bodard S, Vancassel S, Guilloteau D, Besnard JC et al. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 2004, 89:695–702, doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02401.x
- Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Sawazaki S, Tanouchi M et al. Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Nutr* 2005, 21:705–710, doi: 10.1016/j.nut.2004.07.020
- Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature* 2006, 440:813–817, doi: 10.1038/nature04598
- Kawakita E, Hashimoto M, Shido O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Neuroscience* 2006, 139:991–997, doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.01.021
- Tokuda H, Kontani M, Kawashima H, Kiso Y, Shibata H, Osumi N. Differential effect of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on age-related decreases in hippocampal neurogenesis. *Neurosci Res* 2014, 88:58–66, doi: 10.1016/j.neures.2014.08.002
- Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990, 301:309–314, PMID: 2144195
- Muldoon MF, Rossouw EJ, Manuck BS, Glueck JC, Kaplan RJ, Kaufmann PG. Low or lowered cholesterol and risk of death from suicide and trauma. *Metabolism* 1993, 42(Suppl):45–56, doi: 10.1016/0026-0495(93)90259Q
- Fritze J, Schneider B, Lanczik M. Autoaggressive behaviour and cholesterol. *Neuropsychobiology* 1992, 26:180–181, doi:10.1159/000118916
- Kuan-Pin Su, Matsuoka Y, Chi-Un Pae. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of mood and anxiety disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015, 13:129–137, doi: 10.9758/cpn.2015.13.2.129
- Stoll AL, Severus WE. Mood stabilizers shared mechanisms of action at post-synaptic signal transduction and kindling processes. *Harv Rev Psychiatry* 1996, 4:77–89, doi: 10.3109/10673229609030527
- Chen G, Manji HK, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ. Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C α and ϵ *in vitro*. *J Neurochem* 1994, 63:2361–2364, PMID: 7964759
- Blondeau N, Nguemni C, Debruyne DN, Piens M, Wu X, Pan H et al. Subchronic alpha-linolenic acid treatment enhances brain plasticity and exerts an antidepressant effect: a versatile potential therapy for stroke. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34:2548–2559, doi: 10.1038/npp.200984
- Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:199–211, doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.025
- Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2004, 21:1, doi: 10.1089/neu.2004.21.1457
- Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology*

- logy, the Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York, 1995
21. Su KP. Inflammation in psychopathology of depression: clinical, biological, and therapeutic implications. *BioMedicine* 2012, 2:68–74, doi: 10.1016/j.biomed.2012.03.002
 22. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999, 46:1181–1191, PMID: 10560024
 23. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003, 301:805–809, doi: 10.1126/science.1083328
 24. Beltz BS, Tlusty MF, Benton JL, Sandeman DC. Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neurosci Lett* 2007, 415:154–158, doi: 10.1016/j.neulet.2007.01.010
 25. Maes A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered ω3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999, 85:275–291, doi: 10.1016/S0165-1781(99)00014-1
 26. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Dwivedi Y, Pandey GN. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010, 126:303–311, doi: 10.1016/j.jad.2010.03.015
 27. McNamara RK, Welge JA. Meta-analysis of erythrocyte polyunsaturated fatty acid biostatus in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016, 18:300–306, doi: 10.1111/bdi.12386
 28. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003, 121:109–122, PMID:14656446
 29. Chang JP, Lin CY, LinPY, Shih YH, Chiu TH, Ho M et al. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in major depressive episodes during pregnancy. *Prog Neuro Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018, 80:273–278, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.008
 30. de Vriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 2003,73:3181–3187, PMID: 14561523
 31. McNamara RK, Jandacek R, Tso P, Blom TJ, Welge JA, Strawn JR et al. First-episode bipolar disorder is associated with erythrocyte membrane docosahexaenoic acid deficits: Dissociation from clinical response to lithium or quetiapine. *Psychiatry Res* 2015, 230:447–453, doi: 10.1016/j.psychres.2015.09.035
 32. Sublette ME, Bosetti F, DeMar JC, Ma K, Bell JM, Fagin-Jones S et al. Plasma free polyunsaturated fatty acid levels are associated with symptom severity in acute mania. *Bipolar Disord* 2007, 9:759–765, doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00387.x
 33. Evans SJ, Prossin AR, Harrington GJ, Kamali M, Ellingrod VL, Burant CF et al. Fats and factors: lipid profiles associate with personality factors and suicidal history in bipolar subjects. *PLoS One* 2012, 7, doi: 10.1371/journal.pone.0029297
 34. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003, 78:40–46, doi: 10.1093/ajcn/78.1.40
 35. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE et al. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2007, 62:17–24, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.08.026
 36. McNamara RK, Jandacek R, Tso P, Dwivedi Y, Ren X, Pandey GN. Lower docosahexaenoic acid concentrations in the post-mortem prefrontal cortex of adult depressed suicide victims compared with controls without cardiovascular disease. *J Psychiatry Res* 2013, 47:1187–1191, doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.007
 37. Beskow J, Gottfries CG, Roos BE, Winblad B. Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr Scand* 1976, 53:7–20, doi: 10.1111/j.1600-0447.1976.tb00054.x
 38. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin N Am* 1998, 21:293–307, doi: 10.1016/S0193-953X(05)70006-X
 39. Davis PF, Ozias MK, Carlson SE, Reed GA, Winter MK, McCarron KE et al. Dopamine receptor alterations in female rats with diet-induced decreased brain docosahexaenoic acid (DHA): interactions with status. *Nur Neurosci* 2010, 13:161–169, doi: 10.1179/147683010X12611460764282
 40. McNamara RK, Able J, Liu Y, Jandacek R, Rider T, Tso P et al. Omega-3 fatty acid deficiency during perinatal development increases serotonin turnover in the prefrontal cortex and decreases midbrain tryptophan hydroxylase-2 expression in adult female rats: dissociation from estrogenic effects. *J Psychiatr Res* 2009, 43:656–663, doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.09.011
 41. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Cole-Strauss A, Lipton JW. Omega-3 fatty acid deficiency increases constitutive pro-inflammatory cytokine production in rats: relationship with central serotonin turnover. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010, 83: 185–191, doi: 10.1016/j.plefa.2010.08.004
 42. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998, 351:1213, doi: 10.1016/S0140-6736(05)79168-6
 43. WHO. World Health Organization Fish and Fishery Products. World Apparent Consumption Based On Food Balance Sheets (1961–1993). Food and Agriculture Organization. Rome: 1996, FAO Fisheries Circular, 821 Rev 3
 44. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:1457–1464, doi: 10.1093/ajcn/85.6.1457

45. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006, 83:1483S–1493S, doi: 10.1093/ajcn/83.6.1483S
46. Raeder MB, Steen VM, Vollset SE, Bjelland I. Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: the Hordaland Health Study. *J Affect Disord* 2007, 101:245–249, doi: 10.1016/j.jad.2006.11.006
47. Messamore E, Almeida DM, Jandacek RJ, McNamara RK. Polyunsaturated fatty acids and recurrent mood disorders: Phenomenology, mechanisms, and clinical application. *Prog Lipid Res* 2017, 66:1–13, doi: 10.1016/j.plipres.2017.01.001
48. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:407–412, doi: 10.1001/archpsyc.56.5.407
49. Yang JR, Han D, Qiao ZX, Tian X, Qi D, Qiu XH. Combined application of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on depression in women: a meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015, 11:2055–2061, doi: 10.2147/NDT.S86581
50. Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkead B, Cardoos A, Walker R et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 2016, 21:71–79, doi: 10.1038/mp.2015.22
51. Mocking RJ, Verburg HF, Westerink AM, Assies J, Vaz FM, Koeter MW et al. Fatty acid metabolism and its longitudinal relationship with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depression: associations with prospective antidepressant response. *Psychoneuroendocrinology* 2015, 59:1–13, doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.027
52. Carabelli B, Delattre AM, Pudell C, Mori MA, Suchecki D, Machado RB et al. The antidepressant-like effect of fish oil: possible role of ventral hippocampal 5-HT post-synaptic receptor. *Mol Neurobiol* 2014, 52:206–215, doi: 10.1007/s12035-014-8849-8
53. Nizzo MC, Tegos S, Gallamini A, Toffano G, Polleri A, Massarotti M. Brain cortex phospholipids liposomes effects on CSF HVA, 5-HIAA and on prolactin and somatotropin secretion in man. *J Neural Transm* 1978, 43:93–102, PMID: 731234
54. Tang M, Jiang P, Li H, Liu Y, Cai H, Dang R et al. Fish oil supplementation alleviates depressant-like behaviors and modulates lipid profiles in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *BMC Complement Altern Med* 2015, 1:239, doi: 10.1186/s12906-015-0778-1
55. Schwarz E, Prabakaran S, Whitfield P, Major H, Leweke FM, Koethe D et al. High throughput lipidomic profiling of schizophrenia and bipolar disorder brain tissue reveals alterations of free fatty acids, phosphatidylcholines, and ceramides. *J Proteome Res* 2008, 10:4266–4277, doi: 10.1021/pr800188y
56. Hammad SM, Truman JP, Al Gadban MM, Smith KJ, Twal WO, Hamner MB. Altered blood sphingolipidomics and elevated plasma inflammatory cytokines in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Lipids* 2012, 10:2
57. Oliveira TG, Chan RB, Bravo FV, Miranda A, Zhou B, Marques F et al. The impact of chronic stress on the rat brain lipidome. *Mol Psychiatry* 2016, 21:80–88, doi: 10.1038/mp.2015.14
58. Gulbins E, Palmada M, Reichel M, Lüth A, Böhmer C, Amato D et al. Acid sphingomyelinase/ceramidesystem mediates effects of antidepressant drugs. *Nat Med* 2013, 19:934–938, doi: 10.1038/nm.3214
59. Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Mühle C, Rhein C, Mühlbacher M et al. Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. *Cell Physiol Biochem* 2010, 26:9–20, doi: 10.1159/000315101
60. Kornhuber J, Muehlbacher M, Trapp S, Pechmann S, Friedl A, Reichel M et al. Identification of novel functional inhibitors of acid sphingomyelinase. *J Affect Disord* 2017, 15:213:35–43, doi: 10.1016/j.jad.2017.02.008
61. Kornhuber J, Müller CP, Becker KA, Reichel M, Gulbins E. The ceramide system as a novel antidepressant target. *Trends Pharmacol Sci* 2014, 35:293–304, doi: 10.1016/j.tips.2014.04.003
62. Kornhuber J, Reichel M, Tripal P, Groemer TW, Henkel AW, Mühle C et al. The role of ceramide in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009, 2:199–204, doi: 10.1007/s00406-009-0061-x
63. Maes R, Smith A, Christophe E, Vandoolaeghe A, Van Gastel V, Neels H et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 95:212–221, doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09622.x
64. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 2010, 71:729–736, doi: 10.4088/JCP.08m04865blu
65. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993, 341:75–79, PMID: 8093404
66. Steegmans PHA, Hoes AW, Bak AAA, van der Does E, Grobbee DE. Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosom Med* 2000, 62:205–211 205, PMID: 10772398
67. Müller CP, Reichel M, Mühle C, Rhein C, Gulbins E, Kornhuber J. Molecular and cell biology of lipids brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders. *Biochim Biophys Acta* 2015, 1851:1052–1065, doi: 10.1016/j.bbalip.2014.12.014
68. Shunquan Wu, Yingying Ding, Fuquan Wu, Guoming Xie, Jun Hou, Panyong Mao. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci* 2016, 41:56–69, doi: 10.1503/jpn.150079

69. Sullivan PF, Joyce PR, Bulik CM, Mulder RT, Oakley-Browne M. Total cholesterol and suicidality in depression. *Biol Psychiatry* 1994, 7:472–477, doi: 10.1016/0006-3223(94)90643-2
70. Kaplan JR, Muldoon MF, Manuck SB, Mann JJ. Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implications for suicide risk. *Ann N Acad Sci* 1997, 836:57–80, PMID: 9616794
71. Ross BM. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and anxiety disorders. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2009, 81:309–312, doi: 10.1016/j.plefa.2009.10.004
72. Pifferi F, Dorieux O, Castellano CA, Croteau E, Masson M, Guillermier M et al. Long-chain n-3 PUFAs from fish oil enhance resting state brain glucose utilization and reduce anxiety in an adult nonhuman primate, the grey mouse lemur. *J Lipid Res* 2015, 56:1511–1518, doi: 10.1194/jlr.M058933
73. Green P, Hermesh H, Monselise A, Marom S, Presburger G, Weizman A. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in non-depressed patients with social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006, 16:107113, doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.07.005
74. Levant B, Ozias MK, Davis PF, Winter M, Russell KL, Carlson SE et al. Decreased brain docosahexaenoic acid content produces neurobiological effects associated with depression: interactions with reproductive status in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 2008, 33:1279–1292, doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.06.012
75. Larrieu T, Hilal ML, Fourrier C, De Smedt-Peyrusse V, Sans N, Capuron L et al. Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. *Transl Psychiatry* 2014, 4:e437, doi: 10.1038/tp.2014.77
76. Ferraz AC, Delattre AM, Almendra RG, Sonagli M, Borges C, Araujo et al. Chronic omega-3 fatty acids supplementation promotes beneficial effects on anxiety, cognitive and depressive-like behaviors in rats subjected to a restraint stress protocol. *Behav Brain Res* 2011, 219:116–122, doi: 10.1016/j.bbr.2010.12.028
77. Jiang L, Liang QY, Shi Y. Pure docosahexaenoic acid can improve depression behaviors and affect HPA axis in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012, 16:1765–1773, PMID: 23208960
78. Harauma A, Moriguchi T. Dietary n-3 fatty acid deficiency in mice enhances anxiety induced by chronic mild stress. *Lipids* 2011, 46:409–416, doi: 10.1007/s11745-010-3523-z
79. Hennebelle M, Balasse L, Latour A, Champeil-Potokar G, Denis S, Lavalie M et al. Influence of omega-3 fatty acid status on the way rats adapt to chronic restraint stress. *PLoS One* 2012, 7:e42142, doi: 10.1371/journal.pone.0042142
80. Su KP, Matsuoka Y, Pae CU. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of mood and anxiety disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015, 13:129–137, doi: 10.9758/cpn.2015.13.2.129
81. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2011, 25:1725–1734, doi: 10.1016/j.bbi.2011.07.229
82. Fux M, Benjamin J, Nemets B. A placebo-controlled crossover trial of adjunctive EPA in OCD. *J Psychiatr Res* 2004, 38:323–325, doi: 10.1016/S0022-3956(03)00077-3
83. Ono M, Kikusui T, Sasaki N, Ichikawa M, Mori Y, Murakami-Murofushi K. Early weaning induces anxiety and precocious myelination in the anterior part of the basolateral amygdala of male Balb/c mice. *Neuroscience* 2008, 156, 1103–1110, doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.078.
84. Kuczmierczyk AR, Barbee JG, Bologna NA, Townsend MH. Serum cholesterol levels in patients with generalized anxiety disorder (GAD) and with GAD and comorbid major depression. *Can J Psychiatry* 1996, 41:465–8, doi: 10.1177/070674379604100712
85. Chwen Cheng Chen, Feng-Hwa Lu, Jin-Shang Wu, Chih-Jen Chang. Correlation between serum lipid concentrations and psychological distress. *Psychiatry Res* 2001, 102:153–162, PMID: 11408054
86. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevanis CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001 47:13–25, PMID: 11163541
87. Das UN. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent hypertension in adult life? *Med Sci Monit* 2004, 10:33–37, PMID: 15567990
88. Peet M, Laugharne JD, Mellor J, Ramchand CN. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996, 55:71–75, PMID: 8888126
89. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJ, van Beveren NJ, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013, 207:1–12, doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.041
90. Du Bois TM, Deng C, Huang XF. Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005, 29:878–888, doi: 10.1016/j.pnpbp.2
91. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006, 75:259–269, doi: 10.1016/j.plefa.2006.07.005
92. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1596–1598, doi: 10.1176/appi.ajp.159.9.1596
93. Emsley R, Chiliza B, Asmal L du Plessis S, Phahladira L, van Niekerk E et al. A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2014, 158:230–235, doi: 10.1016/j.schres.2014.06.004

94. Politi P, Rocchetti M, Emanuele E, Rondanelli M, Barale F. Randomized placebo-controlled trials of omega-3 polyunsaturated fatty acids in psychiatric disorders: a review of the current literature. *Curr Drug Discov Technol* 2013, 10:245–253, PMID: 21838664
95. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67, 146–154, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.192
96. Amminger GP, Schafer MR, Schlogelhofer M, Klier CM, McGorry PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Viennaomega-3 study. *Nat Commun* 2015, 6:7934, doi: 10.1038/ncomms8934
97. Cherayil GD. Estimation of glycolipids in four selected lobes of human brain in neurological diseases. *J Neurochem* 1969 16:913–920, doi: 10.1111/j.1471-4159.1969.tb08980.x
98. Narayan S, Head SR, Gilmartin TJ, Dean B, Thomas EA. Evidence for Disruption of Sphingolipid Metabolism in Schizophrenia. *J Neurosci Res* 2009, 87:278–288, doi: 10.1002/jnr.21822
99. Smesny S, Schmelzer CE, Hinder A, Köhler A, Schneider C, Rudzok M et al. Skin ceramide alterations in first-episode schizophrenia indicate abnormal sphingolipid metabolism. *Schizophr Bull* 2013, 39:933–941, doi: 10.1093/schbul/sbs058
100. Castillo RI, Rojo LE, Henriquez-Henriquez M, Silva H, Maturana A, Villar MJ et al. From molecules to the clinic: Linking schizophrenia and metabolic syndrome through sphingolipids metabolism. *Front Neurosci* 2016, 10:488, doi: 10.3389/fnins.2016.00488
101. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017, 211:339–349, doi: 10.1192/bjp.bp.117.200907
102. Boston PF, Dursun SM, Zafar R, Reveley MA. Serum cholesterol and treatment-resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996, 40:542–543, doi: 10.1016/0006-3223(96)00102-3
103. Mensi R, Messaoud A, Mhallah A, Azizi I, Salah WH, Douki W et al. The association between altered lipid profile and suicide attempt among Tunisian patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2016, 15:36, doi: 10.1186/s12991-016-0123-1

Αλληλογραφία: Στ. Θεοδωροπούλου, Παστέρ 5, Πλατεία Μαβίλη, 115 21
Αμπελόκηποι, Αθήνα, Τηλ: 6944-447 058
e-mail: st.theodoropoulou@gmail.com