

Isolamendu soziala, estres kronikoa eta depresioa

Social isolation, chronic stress and depression

Garikoitz Azkona Mendoza

Oinarrizko Psikologia Prozesuak eta Garapena Saila – Psikologiako Fakultatea

Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

LABURPENA:

Ingurumen-estimulu batek garuneko neurokimikan aldaketak eragin ditzake, nahasmendu neuropsikiatrikoak eraginez. Ildo horretan, isolamendu sozialak eragindako bakardade-sentimenduek estres kronikoarengan eragin dezakete. Estres kronikoak aldaketa neuroendokrinoak eta immunologikoak eragiten ditu eta aldaketa horiek serotonina maila gutxitzea eragin lezakete garunean, depresioa eraginez. Artikulu honetan, gizarte-isolamenduak eragindako depresioaren neurobiologian egindako aurrerapenak deskribatzen dira.


HITZ GAKOAK: isolamendu soziala, bakardadea, estres kronikoa, hantura, serotonina, depresioa

ABSTRACT:

An environmental stimulus can cause changes in brain neurochemistry, causing neuropsychiatric disorders. Feelings of loneliness caused by social isolation can lead to chronic stress and neuroendocrine and immunological changes. These changes could lead to a decrease in serotonin, a common feature of patients with depression. This article describes the advances in the neurobiology of depression caused by social isolation.

KEYWORDS: social isolation , loneliness, chronic stress, inflammation, serotonin, depression

1

*Harremanetan jartzeko/ Corresponding author: Garikoitz Azkona Mendoza, Psikologiako Fakultatea (UPV/EHU), Tolosa Hiribidea 70, 20018 Donostia.  <https://orcid.org/0000-0002-5312-1207>, garikoitz.azkona@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Azkona, Garikoitz (2023). << *Isolamendu soziala, estres kronikoa eta depresioa* >>, Ekaia, 44, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.23996>)

Jasoa: azaroak 9, 2022; Onartua: urtarrilak 17, 2023

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. PSIKONEUROIMMUNOLOGIA

Aspaldidanik dakigu emozioek, estresak, antsietateak edo depresioak aldaketak eragin ditzaketela sistema endokrinoan zein immunitarioan, eta harreman hori elkarrekikoa dela. Prozesu psikikoen eta giza gorputzaren nerbio-sistema, immunitate-sistema eta sistema endokrinoaren arteko elkarreragina aztertzen duen zientziari **psikoneuroimmunologia** deritzo.

1975. urtean, Robert Ader psikologoak eta Nicholas Cohen immunologoak, Pavloven baldintzapen klasikoan oinarrituta, nerbio-sistemak (kasu honetan, gustua) abertsio-seinale bat sortuz immunitate-sistemaren erantzunak baldintzaten zituela frogatu zuten [1]. Animaliek elikagai seguruak edo kaltegarriak zeintzuk diren ikasten dituzte baldintzatze-prozesuen bidez. Elikagai bat, baldintzatu gabeko estimulua, ondoez fisikoa sortzen duen estimulu batekin parekatzean baldintzatu gabeko erantzuna gertatzen da (ondoeza). Saiakuntza batzuk egin ondoren, elikagai hori, orain estimulu baldintzatu, baztertu egiten du subjektuak, eta erantzun baldintzatu sortzen du, elikagaiak ondoezaren sentazioarekin duen loturarengatik. Prozedura horri zaporeen baldintzapen abertsioa deitzen zaio.

Bere esperimentuan, Ader eta Cohen, sakarina soluzio baten bolumenaren aldaketak baldintzatutako gustu abertsioaren eskuratze eta estintzian eragindako ondorioak ikertzen ari ziren. Estimulatu abertsio baldintzatu gabe gisa ziklofosfamida erabili zuten, zeinek ondoez gastrointestinalak eragiten ditu. Arratoiei ziklofosfamida intraperitonealki injektatzen zieten 1, 5 edo 10 ml-ko sakarina disoluzioa hartu eta 30 minutura. Baldintzatutako erantzuna eta estintzioaren aurkako erresistentzia zuzenean proportzionalak izan ziren kontsumitutako soluzio edulkoratuaren bolumenarekiko. Ustekabean, estintzio-probetan, zeinetan sakarina ematen zitzaizen ziklofosfamida injektatu gabe, baldintzatutako animalia batzuk hil egin ziren. Behaketa horren garrantzia agerian geratu zen ziklofosfamidak propietate immunosupresoreak dituela jakitean. Horrek iradoki zuen, sakarina eman eta gero, animaliek immunosupresio baldintzatuarekin erreakzionatu zutela. Immunosupresio horrek ingurunean zeuden mikroorganismo patogeno oportunisten aurrean zaugarri bihurtuko zituen, beraien heriotza eraginez.

Era honetan, nerbio-sistemaren eta immunitarioaren arteko harremana frogatu zuten. Beste era batera esanda, emozioek gure immunitate-sisteman eta alderantziz nola eragin dezaketen frogatu zuten. Ingurumen-estimulu batek emozio bat eragin dezake, eta horrek jokabide-aldaketak eragiteaz gain, aldaketa endokrinoak eta immunologikoak ere eragin ditzake.

2. ISOLAMENDU SOZIALA ETA BAKARDADEA

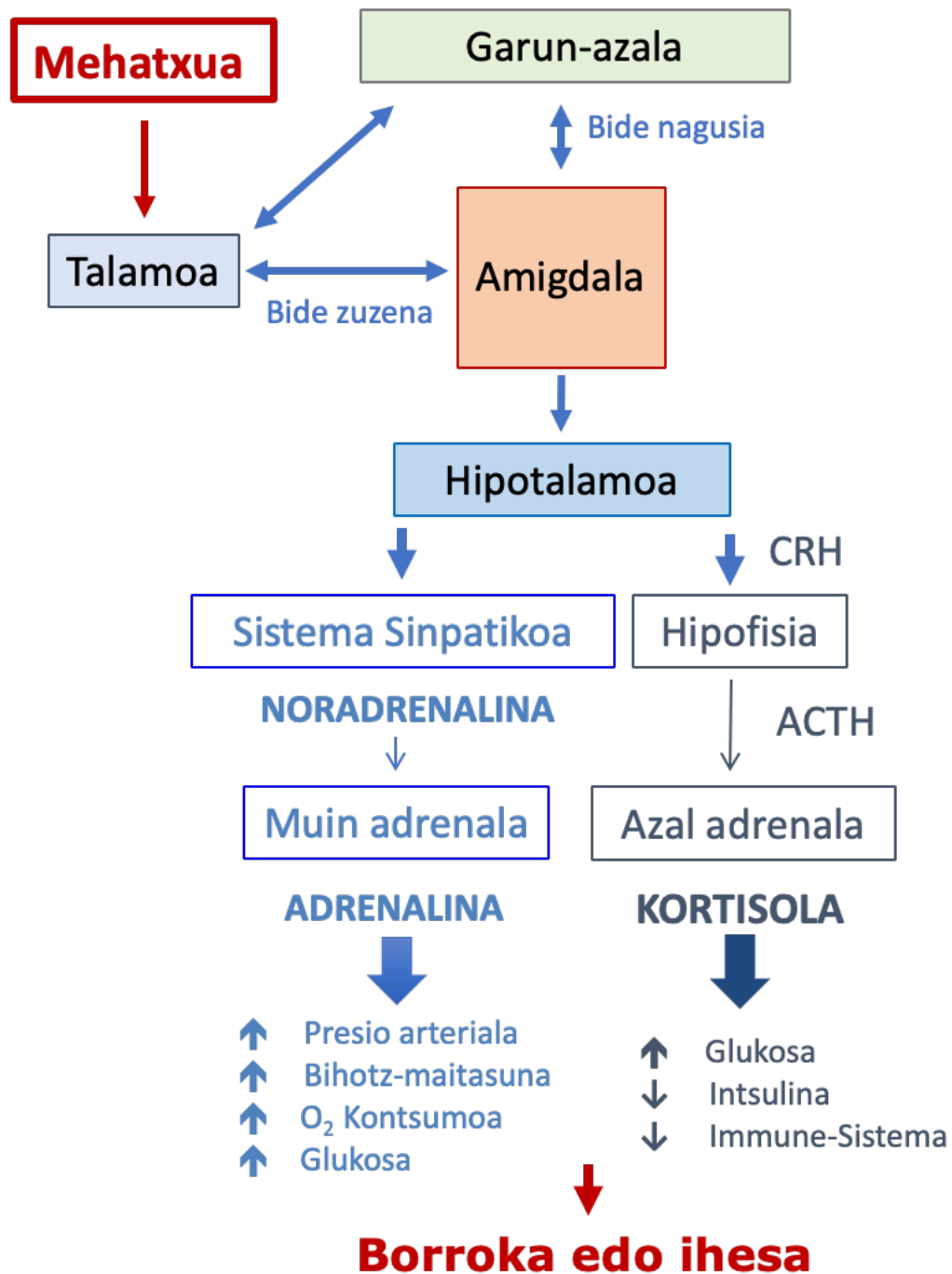
Isolamendu soziala familiako edo adiskidetasuneko sare soziala txikia denean ematen da. Gizartelotura eskasak dituzten pertsonak sozialki isolatuta daude, eta, beraz, bakarrik sentitzeko arrisku handiagoa izan dezakete [2]. **Bakardadea** sare sozialaren harremanak eskasak direnean gertatzen den esperientzia subjektiboa da. Harreman-gabezia elkarreragin sozial gutxiagoren (kuantitatiboa) edo hauen kalitate eskasaren (kualitatiboa) ondorio izan daiteke. Gehienetan, bakardadea hutsune- eta bazterte-sentimenduekin batera doa [3].

Oro har, harreman sozial gehiago izateak bakarrik sentitzeko probabilitate txikiagoa dakarrela onartzen da. Sare sozial txikia edo sare sozial batean erabat integratuta ez dauden pertsonak bakarrik sentitzeko arrisku handiagoa dute [4]. Hala ere, sozialki isolatuta dauden pertsonak ez dute zertan bakartiak izan behar, eta pertsona bakartiak ez daude beti gizartean isolaturik [5]. Hainbat faktore, hala nola demografikoak eta ingurumenekoak (bikotea edo seme-alabak izatea, hezkuntza-maila eta anai-arreben kopurua), bakardade-sentimendu txikiekin lotuta daude [6]. Aldiz, osasun-arazoak, laneko estres kronikoa, interakzio sozial gutxi eta bikote arazoak dituzten pertsonak bakarrik sentitzeko aukera handiagoa dute [7]. Espainian, 18 urtetik gorako biztanleriaren %19.5 bakarrik bizi da. Pertsona horietatik, %40.5ek ez dute horrela bizitzea aukeratu, eta beren bakardade-indizea 1,9koa da; aldiz, ezkonduen eta seme-alabak dituztenen indizea 0.7koa da. Bakardade-indizeak bakardadearen maiztasunari, bakardadea sentitu den egoerei eta bakardade-egoera horiekiko erreakzio pertsonalei egiten die erreferentzia [8]. Estatu Batuetan kalkulatzen da 42 milioi pertsona heldu inguruk bakardade kronikoa pairatzen dutela [9]. Ingalaterran, inkestatuen %5-6 sarri edo beti sentitu dira bakarrik, eta emakumeak, ezkongabeak, alargunak eta 16 eta 24 urte bitarteko gazteak dira bakarrik gehien sentitu direnak [10,11].

Konektibitate sozialak eragin esanguratsua eta positiboa du ongizate fisikoan [12]. Bakardadea, aldiz, kaltegarria da, eta gizarte-premiak epe luzeetan asetzen ez direnean, pertsonak estres kronikoaren zantzuak erakusten dituzte [13].

3. ESTRESAREN NEUROBIOLOGIA

Mehatxutzat antzematen diren egoerek estres-erantzuna eragiten dute. Erantzun emozional, egokitzaile eta desatsegin horren funtzioa gure biziraupena ziurtatzea da, mehatxutik babestuz borroka, ihesa edo geldiaraztearen bidez. Estresa egoera mehatxagarrietan ematen den erantzun fisiologikoa da (1. irudia).



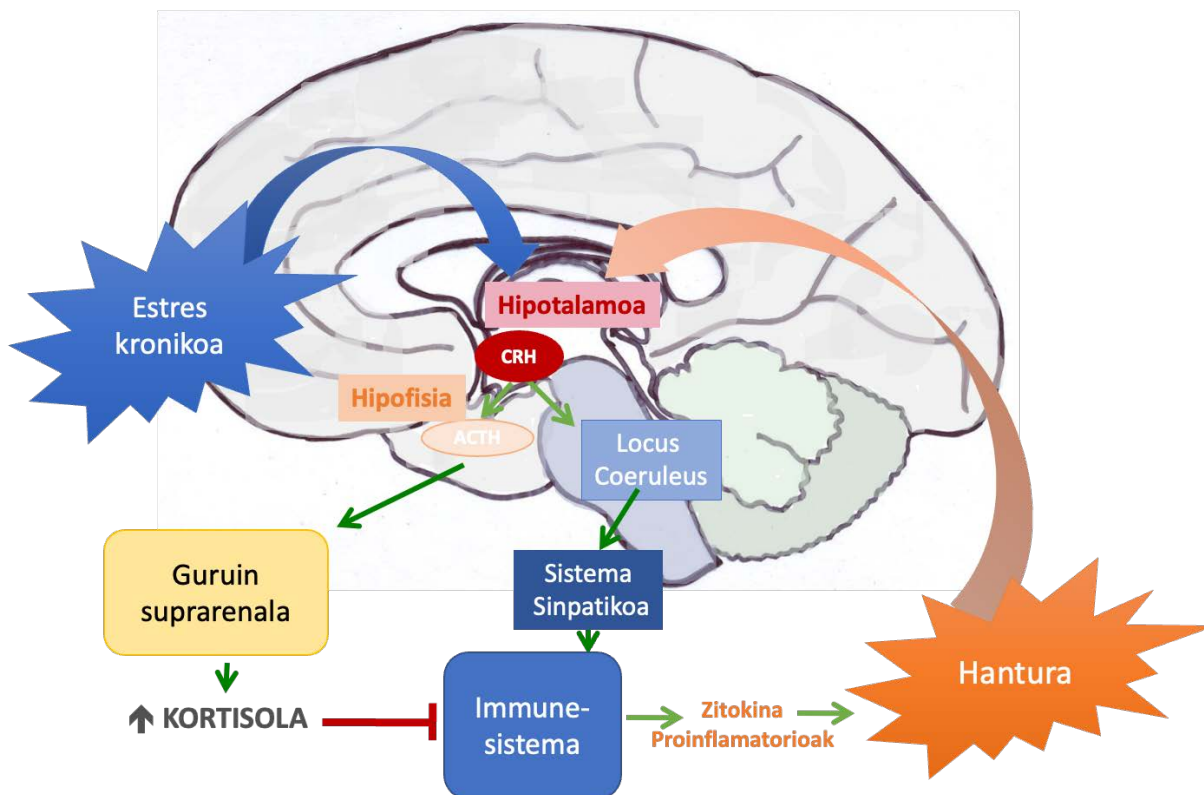
1. **Irudia.** Estresaren neurobiologiaren irudikapen eskematikoa.

Sistema honen ardatz nagusia **amigdala** da, garuneko lobulu tenporalean kokatutako egitura linbikoa. Amigdalak **garun-azaletik** (bide nagusia) edo **talamotik** (bide zuzena) jasotzen ditu estimuluak. Bide nagusiak denbora gehiago behar du estimuluak prozesatzeko, zeren eta estimuluak

garun-azalean kontziente bihurtzen dira. Bide zuzena azkarragoa da, baina ez hain zehatza, eta mehatxuari erantzuten hasteko aukera ematen digu, estimulua zein den erabat jakin baino lehen (inkontzienteki). Amigdalaren aktibazioak mehatxuari aurre egiteko prestatzen gaituzten bi osagai fisiologikoen aktibazioa eragiten du **hipotalamoan**. Alde batetik, **nerbio-sistema sinpatikoak noradrenalina** askatzen du, eta giltzurrun gainean dauden guruin adrenalak estimulatzen ditu **adrenalina** odolera askatzeko. Adrenalinari esker, glukosa maila odolean igo egiten da, bihotzak indar handiagoz ponpatzen du, odol-ekarpena muskuluetara desbideratzen da, eta arnasketa sakonagoa eta azkarragoa bihurtzen da, oxigeno maila odolean igoz. Jakien digestioa eta jariakinen jariora eteten dira, maskuria eta hestea hustu egiten dira eta zentzumenak zorroztu (begi-nini handituak). Bestalde, hipotalamoak **kortikotropinaren hormona jariatzailea (CRH)** jariatzen du, eta CRHaren bidez **hipofisia** (edo guruin pituitarioa) estimulatzen da, zeinak **kortikotropina (ACTH)** jariatzen duen. ACTHaren bidez, **guruin adrenalak** estimulatzen dira **kortisola** jariatuz (gizakien glukokortikoide nagusia). Komunikazio-sistema endokrino honi **ardatz hipotalamo-hipofisi/pituitario-adrenala (HHA edo HPA)** deritzo eta atzeraelikadura negatibo bidez mantentzen da. Kortisolak odoleko glukosa maila handitu, insulinarren maila gutxitu eta sistema immunitarioa inhibitzen ditu. Beraz, bi sistemek organismoak borrokarako edo ihes egiteko behar duen energia (oxigenoa eta glukosa) lortzea ahalbideratzen dute [14].

Estres-sistemaren aktibazio puntuala biziraupen-mekanismo bat da, baina, batzuetan, aktibazio hori denbora luzean gertatzen da. Hala, organismoa estres kronikoko egoera batean sartzen da, patologikotzat jotzen dena. Hainbat ikerketek erakutsi dute sozialki isolatuak dauden pertsonak **kortisol maila altuak** dituztela, estres kronikoa pairatzen duten seinale [15-19].

Estres kronikoak organismoko ia edozein zelularen adierazpen genikoa aldatzen du, eta gene adierazpeneko programak modulatu dituzte, **hanturaren** aldeko geneak aktibatuz [20]. Era berean, estres kronikoak **immunosupresioa** eragiten du, eta gaixotasun infekzioso eta neoplasikoen intzidentzia handiagoa eragin dezake [21]. Egoera paradoxiko bat da. Alde batetik, handituak daude hantura eragiten duten molekulak (zitokina proinflamatorioak), eta, bestetik, immunosupresioa dugu kortisolaren ondorioz (2. irudia).



2. Irudia. Estres kronikoa eta hanturaren arteko erlazioaren irudikapena.

Bakardadea eta interakzio sozial ezak ongizate fisikoan ez ezik, psikologikoan ere eragiten dute [22,23]. Era berean ikusi da, harreman pertsonal negatibo eta asegabeak prozesu immuneen modulatuzaile indartsuak direla, eta bakardadea ez da salbuespena [24]. Era berean, isolamendu soziala depresioaren arrisku-faktore esanguratsua dela deskribatu da [25].

4. DEPRESIO NAGUSIAREN NEUROBIOLOGIA

Depresio nagusiaren diagnostikoak irizpide zehatz batzuk ditu. Pertsona batek gutxienez bi aste irauten duen gertakari depresibo bat pairatu behar du, eta gertakari horrek aldaketa argiak eragin behar dizkio aldarrean, interesetan eta plazerran (anhedonia), baita aldaketak kognizioan ere, eta sintoma begetatiboak erakutsi behar ditu [26]. Munduan 280 milioi pertsonak dute depresioa (%3,8) [27], eta intzidentzia emakumeetan handiagoa da, sintoma larriagoekin eta emaitza kliniko okerragoekin [28].

Depresio nagusiaren etiologia faktore anitzekoa da, eta haren heredagarritasuna %35 ingurukoa da. Gainera, ingurumen-faktoreak, hala nola abusu sexualak, fisikoak edo afektiboak haurtzaroan, oso lotuta daude depresio nagusia garatzeko arriskuarekin. Faktore genetikoaren eta ingurumeneko faktoreen interakzioak depresioaren eragileak izango lirateke, nahiz eta gaur egun, ez dagoen guztiz definitutako mekanismorik gaixotasunaren alderdi guztiak azaltzeko [29].

Azken urtetako hipotesi zabalduenaren arabera, depresioaren sintomak nerbio-sistema zentralean serotoninaren maila baxuen ondorioa dela dio [30,31]. Serotonina edo 5-hidroxitriptamina (5-HT) monoaminen familiako neurotransmisorea da eta triptofanotik eratorritako molekula da. Triptofanoa animalia-jatorriko proteinetan eta zerealetan dagoen funtsezko aminoazido bat da. Dietaren bidez jasotako triptofanoarekin, gure organismoak erreakzio biokimiko batzuei esker serotonina ekoizten du [32]. Baina serotonina *de novo* ekoizteaz gain, birzikla daiteke. Mekanismo hori mintz presinpatikoan dauden garraiatzaile batzuei esker egiten da (5-HTT; *5-HT transporter*). Hauek, sinapsiko serotonina berreskuratu eta besikula sinapikoetan gordetzen dute berriro. Hainbat ikerketa genetikok garraiatzaile honentzat kodetzen duen genearen (SLC6A4) polimorfismoa identifikatu dute, eta bi alelo bereizten dira, motza eta luzea. Bietatik, alelo motzak, terminal presinpatikoan serotonina sartzerakoan eraginkortasun txikiagoa duen garraiatzailea emango luke [33].

Nahiz eta organismoan duen funtzio fisiologikoa askoz konplexuagoa izan, serotonina zorientasunaren eta plazerraren molekula bezala ezagutzen da. Sistema serotoninergikoaren desorekak antsietate, depresio eta psikosiaren mekanismoekin erlazionatu ohi dira [32]. Hipotesi hori indartu egiten da depresioa duten paziente askok tratamendu farmakologikoari erantzuten diotelako garuneko serotonina maila emendatzearen droga serotoninergikoak hartu eta gero, fluoxetina, adibidez [34]. Hala ere, ez dakigu zehatz-mehatz zeintzuk diren 5-HT mailak murrizteko mekanismoak eta metanalisi berri batek adierazten duenez, serotonina eta depresioaren arteko loturak ez du erakusten ebidentzia sendorik [35].

Baina lehen esan dugun bezala, faktore bakarrak ez du azaltzen depresio nagusiaren sintomatologia. Halaber, beste monoamina batzuen maila baxuak ere lotu izan dira depresioarekin, hala nola dopamina eta noradrenalina [36]. Monoamina bakar baten maila igotzen duten antidepresiboek depresioaren sintomak arintzen dituzte pazienteen ehuneko mugatu batean. Bestalde, monoamina bati baino gehiago zuzendutako antidepresiboek emozioen eta kognizioen zirkuitoen funtzioak hobetzen dituzte, eta frogatu da ekintza horrek funtsezko zeregina duela farmako hauen eraginkortasun terapeutikoan [37].

Azkenik, anatomiari dagokionez, irudi ikerketek hipokanpoaren, gongoil basalen, talamoaren eta garun-azaleko hainbat eskualdeen bolumen txikiagoa aurkitu dute depresio nagusia duten pazienteetan. Hauetan, afektibitateari eta kognizioari lotutako garun-zirkuitu jakin batzuetako alterazioak ere aurkitu dira, baita aurrerago azalduko diren alterazio neuroendokrino, immunologiko eta neurotrofikoak ere [29].

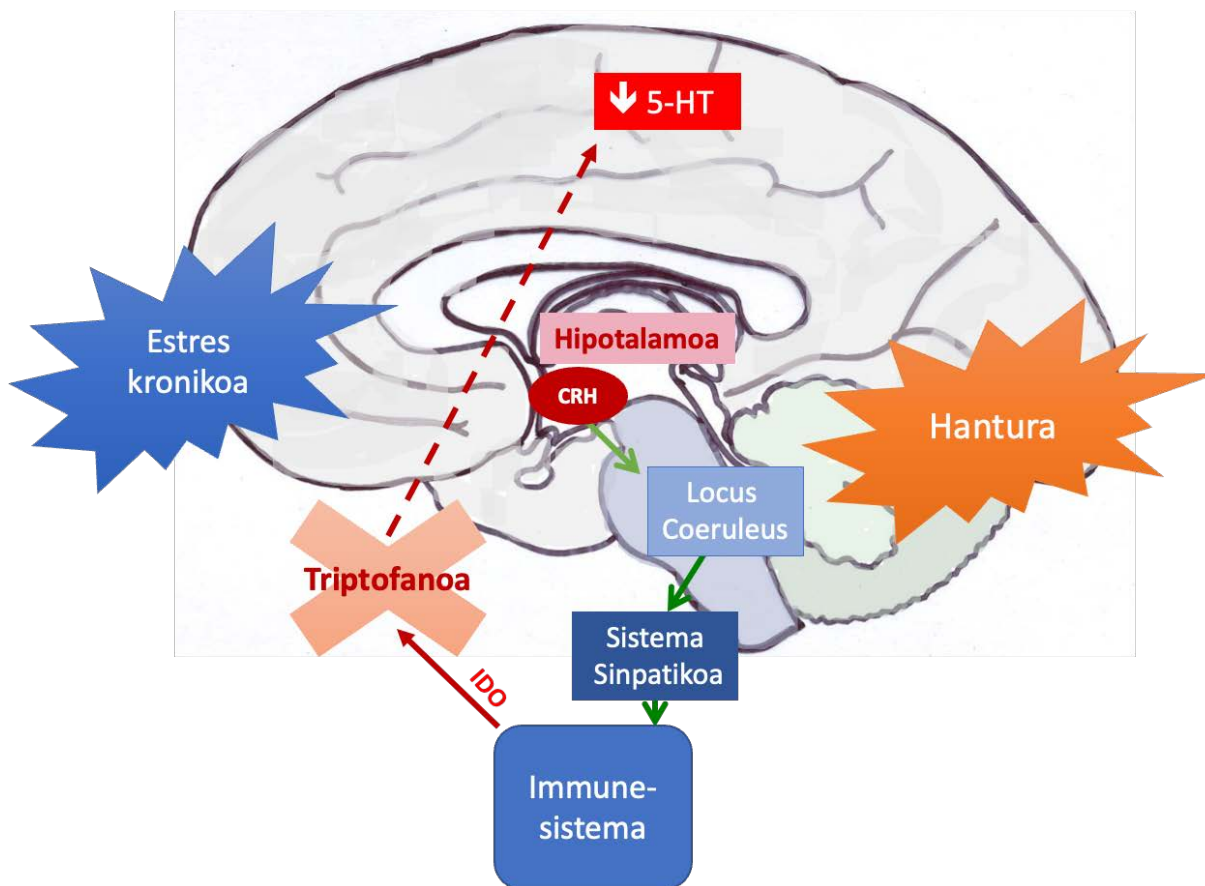
5. ESTRES KRONIKOA, HANTURA ETA DEPRESIOA

Azken hamarkadetan egindako ikerketa askotan, depresio nagusia pairatzen duten pertsonetan kortisol maila altuak aurkitu dira, HHA ardatzaren hiperaktibitatearen seinale [38-40]. Kortisol maila areagotuen jatorria, konpentsazio-mekanismo bat izan daiteke, zeren eta paziente deprimituen garunetan glukokortikoide hartzaileen maila murriztua, eta horien funtzioa kaltetua dagoela aurkitu da. Horrela, glukokortikoide-maila altuek ez dute beren jariaketa inhibitzen atzeraelikadura negatiboaren bidez [41,42]. Halaber, depresio nagusia duten pazienteek hanturaren ezaugarri kardinal guztiak erakusten dituzte, zitokina proinflamatorio maila altuekin [43,44]. Bi prozesu hauek, depresio nagusian aurkikuntza biologiko sendoenetakoak dira, eta sarritan lotuta daude, naiz eta azpian dauden mekanismo molekularrak eta fisiopatologikoak oraindik ez dauden argi.

Hantura esterilean, hau da, sistema immunitarioa aktibatzearen ondorioz baina patogenorik gabe gertatzen den hanturan, DAMP (*Danger Associated Molecular Patterns*) molekulek, tartean Hsp72, zitokinen askapen masiboa eragiten dute [45]. Proteina horiek inflammasoma izeneko proteina-komplexu bat osatzen dute, bitartekari zentral bat izan daitekeena, estresatzaile psikologikoen eta fisikoek depresioaren garapenean laguntzen dutelarik [46]. Erantzun horien ardura duten seinaleztapen-bideak oraindik argi ez badaude ere, Hsp72 maila altuak estres-prozesuen adierazle periferiko bat dira [47-49], eta gizarte-isolamenduak eragindako estres kronikoaren adierazle ere izan daitezke.

Gaur egun badakigu, odoleko zitokina proinflamatorioak, garunera pasa daitezkeela hesi hematoentzefalikoa zeharkatuz edo nerbio bagoaren zuntzetatik. Garunean, zitokina proinflamatorioek hipotalamoko CRH aktibatzen dute, ACTH-ren jariora areagotuz. Era berean, zitokina horiek, neurotransmisoreen prozesu metabolikoak aldatzen dituzte hala nola dopamina eta serotonina [50].

Serotoninaren kasuan (3. irudia), zitokinek makrofagoetan dagoen indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) entzimaren aktibitatea estimulatzen dute. IDO entzimaren gainaktibazioak kinureninaren bide metabolikoaren aktibitatea areagotzen du, metabolito babesle batzuen murrizketa (azido kinurenikoa) eta toxikoen areagotzea (azido kinolinikoa) eraginez. Ondorioz, IDO entzimak triptofanoa degradatuko luke, serotoninaren aitzindari den aminoazidoa, eta horrek garuneko maila baxuak azalduko lituzke fase depresiboetan. Ikerketak diote kinureninaren bidearen deserregulazioa agerikoa dela depresio nagusian, eta sintoma depresiboen larritasunarekin lotzen dela [51,52].

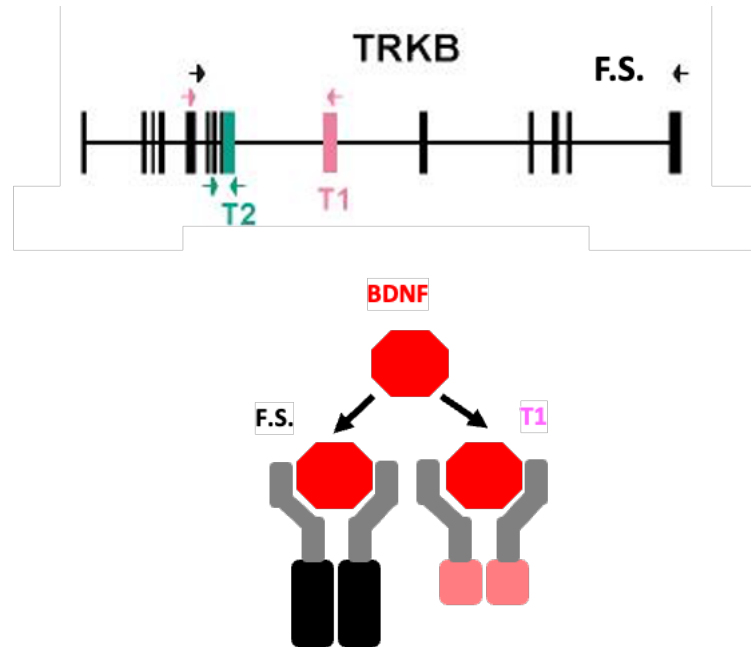


3. Irudia. Estres kronikoak eta hanturak serotoninaren (5-HT) ekoizpenean duen eragina.

6. ESTRESA, DEPRESIO NAGUSIA ETA SISTEMA NEUROTROFIKOA

Badirudi burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoak (BDNF; *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) estresaren substratu molekularra izan daitekeela, estresa pairatzen duten pertsonetan bere adierazpena murriztua dagoela aurkitu delako [53,54]. Halaber, BDNF depresioaren arrisku-faktore garrantzitsua kontsideratzen da eta bere mailak gutxituak aurkitu dira egoera hau pairatzen duten gizakietan [55-57]. Era berean, ikerketa genetikoek adierazten dute, BDNFren (Val66Met) mutazioak beldurrak baldintzatuko erantzunenaren estintzioa okertzen duela eta antsietate- eta depresio-nahasmenduetan inplikatu da [58-60]. BDNF da ugaztunen garunean adierazpen handiena duen neurotrofina, bereziki garun-azalean eta hipokanpoan. Neurotrofinek zeregin kritikoa dute bai garunaren garapenean, eta baita ere nerbio-sistema helduaren plastikotasunean [61]. BDNFk bat egiten du bere TRKB hartzailarekin (*Tropomyosin Receptor Kinase B*) (4. irudia). TRKB^{FS} hartzailak MAP kinasen bidean parte hartzen duten ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*) eta PI3K

(Phosphatidylinositol-3 Kinase) molekulak aktibatzen ditu. Frogatu da bide honek CREBen (cAMP Response Element-Binding protein) fosforilazioa eta aktibazioa eragiten duela, eta horrek geneen transkripzioa eragiten du, horien artean BDNF bera. BDNF/TRKB sistemak berebiziko garrantzia du prozesu kognitiboetan, plastikotasun sinaptikoa modulaturaz [62]. Hala ere, TRKB-T1 *splicing* bidez (RNA mezulariaren heltze prozesuetako bat) sortutako aldaerak BDNF/TRKB^{FS} sistemaren inhibitzaile menderatzaile negatibo gisa jardun dezake, Down sindromearen gertatzen den bezala [63].



4. Irudia. TRKBren splicing aldaeren eta BDNFren interakzioaren irudikapen eskematikoa.

Zitokina proinflamatorioek BDNFren sintesia eta askapena inhibitu, eta hartzailearen fosforilazioa oztopatzen dute. BDNF/TRKB^{FS} seinalea etentzeak, neurodegenerazio eta mikroglia dakar, hain zuzen ere depresio suizida duten pazienteen garunetan behatutako aztarna [64,65]. Paziente hauetan TRKB-T1 maila baxuagoak ere ikusi dira, histonen metilazioaren ondorioz [66].

BDNFren sistema neutrofikoak depresioaren patofisiologian duen garrantzia erakusten duen beste gertaera bat da fluoxetinak, depresioaren tratamenduan erabiltzen den serotoninaren birkaptazioaren inhibitzaile batek, BDNF-ren mailak handitzea eragiten duela [67]. Era berean, berriki deskribatu da depresioaren aurkako beste farmako batek (ketaminak, NMDA antagonista) efektu bera duela BDNFaren mailatan [68].

7. LABURBILDUZ

Depresio nagusia gaixotasun sistemiko bat da eta bere etiologian hainbat mekanismo biologikok parte hartzen dute. Azken urteetako ikerketek aldaketa molekular asko deskribatu dituzte eta artikuluan zehar horietako batzuk aipatu dira. Gero eta ebidentzia gehiagok erakusten dute hantura kronikoak depresio nagusia garatzen lagundu dezakeela. Depresioa duten pertsonen zitokina proinflamatorionen maila altuak dituzte, HHA ardatzaren desregulazio kronikoa (estres kronikoa) dela medio. Era berean, neurotransmisore (monoaminak) eta BDNF-TRKB sistemetan desorekak deskribatu dira. Gainera, asaldura hauek gaixotasunaren fasearen arabera aldatzen dira. Nahasmendu mental askotan bezala, depresio nagusian biomarkatzaile prediktiboak zehaztea beharrezkoa da [69], tratamendu egokia hautatzeko prozesua erraztu eta pazienteen tratamenduarekiko erantzuna ondo ikertzeko [70]. Metanalisi berri baten emaitzen arabera, deskribatu ditugun biomarkatzaile posible guztietatik kortisola izango litzateke depresio nagusiaren iragarle posible bakarra [71].

Laburbilduz, isolamendu sozial kronikoak aldaketak eragingo lituzke nerbio-sisteman, sistema endokrino eta immunologikoan eta hauek depresio nagusia eragin lezakete. Hala ere, ez dira zehatz-mehatz ezagutzen azpiko mekanismo molekularrak. Hortaz, ikerketa gehiago behar dira prozesu honen mekanismo molekularrak zehaztu ahal izateko.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med.* 1975;37(4):333-40.
- [2] Vangelisti AL, Perlman D, Gierveld JdJ, Tilburg TGv, Dykstra PA. New Ways of Theorizing and Conducting Research in the Field of Loneliness and Social Isolation. *The Cambridge Handbook of Personal Relationships. Cambridge Handbooks in Psychology.* Cambridge: Cambridge University Press; 2018. p. 391-404.
- [3] Perlman D, Peplau LA. Toward a social psychology of loneliness In: Duck RGS, editor. *Personal relationships 3: Personal relationships in disorder* London, UK: Academic Press; 1981. p. 31-43.
- [4] Cacioppo JT, Fowler JH, Christakis NA. Alone in the crowd: the structure and spread of loneliness in a large social network. *J Pers Soc Psychol.* 2009;97(6):977-91.
- [5] Victor C, Scambler S, Bond J, Bowling A. Being alone in later life: Loneliness, social isolation and living alone. *Reviews in Clinical Gerontology.* 2000;10(4):407-17.

- [6] Distel MA, Rebollo-Mesa I, Abdellaoui A, Derom CA, Willemsen G, Cacioppo JT, et al. Familial resemblance for loneliness. *Behav Genet.* 2010;40(4):480-94.
- [7] Hawkley LC, Hughes ME, Waite LJ, Masi CM, Thisted RA, Cacioppo JT. From social structural factors to perceptions of relationship quality and loneliness: the Chicago health, aging, and social relations study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2008;63(6):S375-84.
- [8] Diez Nicolas J, Morenos Paez M. La soledad en España. AXA FOy, editor. Madrid2015.
- [9] Holt-Lunstad J. The Potential Public Health Relevance of Social Isolation and Loneliness: Prevalence, Epidemiology, and Risk Factors. 2018;27(4):127-30.
- [10] Pyle E, Evans D. Loneliness - What characteristics and circumstances are associated with feeling lonely? In: Statistics OoN, editor. London2018.
- [11] White R. Community Life Survey 2018-19. In: Department for Digital C, Media & Sport, editor. London2019.
- [12] Uchino BN. Social support and health: a review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *J Behav Med.* 2006;29(4):377-87.
- [13] Uchino BN, Cacioppo JT, Kiecolt-Glaser JK. The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychol Bull.* 1996;119(3):488-531.
- [14] Azkona G. Miedos y Fobias en la especie canina. *Profesión Veterinaria* 2021;97:2-7.
- [15] Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:733-67.
- [16] Cacioppo JT, Ernst JM, Burluson MH, McClintock MK, Malarkey WB, Hawkley LC, et al. Lonely traits and concomitant physiological processes: the MacArthur social neuroscience studies. *Int J Psychophysiol.* 2000;35(2-3):143-54.
- [17] Edwards KM, Bosch JA, Engeland CG, Cacioppo JT, Marucha PT. Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav Immun.* 2010;24(7):1202-8.

- [18] Pressman SD, Cohen S, Miller GE, Barkin A, Rabin BS, Treanor JJ. Loneliness, Social Network Size, and Immune Response to Influenza Vaccination in College Freshmen. *Health Psychology*. 2005;24(3):297-306.
- [19] Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht SR, Brydon L. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(5):593-611.
- [20] Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):625-32.
- [21] Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130(4):601-30.
- [22] Cacioppo JT, Hawkley LC, Crawford LE, Ernst JM, Burleson MH, Kowalewski RB, et al. Loneliness and health: potential mechanisms. *Psychosom Med*. 2002;64(3):407-17.
- [23] Hawkley LC, Thisted RA, Cacioppo JT. Loneliness predicts reduced physical activity: cross-sectional & longitudinal analyses. *Health Psychol*. 2009;28(3):354-63.
- [24] Kiecolt-Glaser JK. Norman Cousins Memorial Lecture 1998. Stress, personal relationships, and immune function: health implications. *Brain Behav Immun*. 1999;13(1):61-72.
- [25] Bekhet AK, Zauszniewski JA, Nakhla WE. Loneliness: a concept analysis. *Nurs Forum*. 2008;43(4):207-13.
- [26] APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)2013.
- [27] IHME. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) 2022 [Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>].
- [28] Parker G, Fletcher K, Paterson A, Anderson J, Hong M. Gender differences in depression severity and symptoms across depressive sub-types. *J Affect Disord*. 2014;167:351-7.
- [29] Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 15;2:16065.

- [30] Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331-59.
- [31] Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(5):411-8.
- [32] Sarasola LI. Serotonina (neurotransmisorea) 2022 [Available from: <https://bioscio.hirusta.io/kb/serotonina-neurotransmisorea/>].
- [33] Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621-4.
- [34] Erkizia-Santamaria I, Ortega JE, Horrillo I. Terapia antidepresiboaren azken pausoak: oraina eta geroa. *Osagaiz*. 2020;4(2):21-36.
- [35] Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2022.
- [36] Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7-11.
- [37] Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:54-63.
- [38] Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7:5-13.
- [39] Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):464-8.
- [40] Juruena MF, Cleare AJ, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Pariante CM. Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;189(2):225-35.

- [41] López JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*. 1998; 15;43(8):547-73.
- [42] Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Jun;27(6):554-559.
- [43] Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199-229.
- [44] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
- [45] Fleshner M. Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome. *Brain Behav Immun*. 2013;27(1):1-7.
- [46] Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013;31:105-14.
- [47] Maslanik T, Mahaffey L, Tannura K, Beninson L, Greenwood BN, Fleshner M. The inflammasome and danger associated molecular patterns (DAMPs) are implicated in cytokine and chemokine responses following stressor exposure. *Brain Behav Immun*. 2013;28:54-62.
- [48] Beninson LA, Brown PN, Loughridge AB, Saludes JP, Maslanik T, Hills AK, et al. Acute stressor exposure modifies plasma exosome-associated heat shock protein 72 (Hsp72) and microRNA (miR-142-5p and miR-203). *PLoS One*. 2014;9(9):e108748.
- [49] Motoyama S, Yamada H, Yamamoto K, Wakana N, Terada K, Kikai M, et al. Social Stress Increases Vulnerability to High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance by Enhancing Neutrophil Elastase Activity in Adipose Tissue. *Cells*. 2020;9(4).
- [50] Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:780616.

[51] Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137-62.

[52] Réus GZ, Jansen K, Titus S, Carvalho AF, Gabbay V, Quevedo J. Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies. *J Psychiatr Res*. 2015;68:316-28.

[53] Miao Z, Wang Y, Sun Z. The Relationships Between Stress, Mental Disorders, and Epigenetic Regulation of BDNF. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1375.

[54] Autry AE. Function of brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamus: Implications for depression pathology. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:1028223.

[55] Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143-8.

[56] Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*. 2006;398(3):215-9.

[57] Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):791-800.

[58] Dincheva I, Lynch NB, Lee FS. The Role of BDNF in the Development of Fear Learning. *Depress Anxiety*. 2016;33(10):907-916.

[59] Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F, Manzoli L, Boccia S. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3-4):163-70.

[60] Konishi Y, Tanii H, Otowa T, Sasaki T, Kaiya H, Okada M, Okazaki Y. The Association of BDNF Val66Met Polymorphism With Trait Anxiety in Panic Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(4):344-51.

- [61] Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:363.
- [62] Saavedra A, Ballesteros JJ, Tyebji S, Martinez-Torres S, Blazquez G, Lopez-Hidalgo R, et al. Proteolytic Degradation of Hippocampal STEP61 in LTP and Learning. *Molecular neurobiology*. 2018.
- [63] Toiber D, Azkona G, Ben-Ari S, Torán N, Soreq H, Dierssen M. Engineering DYRK1A overdose yields Down syndrome-characteristic cortical splicing aberrations. *Neurobiol Dis*. 2010;40(1):348-59.
- [64] Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199-229.
- [65] Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. *Front Neurol*. 2019;10:515.
- [66] Ernst C, Chen ES, Turecki G. Histone methylation and decreased expression of TrkB.T1 in orbital frontal cortex of suicide completers. *Mol Psychiatry*. 2009;14(9):830-2.
- [67] Molteni R, Calabrese F, Bedogni F, Tongiorgi E, Fumagalli F, Racagni G, et al. Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(3):307-17.
- [68] Kim JW, Autry AE, Na ES, Adachi M, Björkholm C, Kavalali ET, et al. Sustained effects of rapidly acting antidepressants require BDNF-dependent MeCP2 phosphorylation. *Nat Neurosci*. 2021;24(8):1100-9.
- [69] Azkona G, Sanchez-Pernaute R. Mice in translational neuroscience: What R we doing? *Prog Neurobiol*. 2022 Oct;217:102330.
- [70] Nedic Erjavec G, Sagud M, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Konjevod M, Tudor L, Uzun S, Pivac N. Depression: Biological markers and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110139.

[71] Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):321-338.