

Isolamendu soziala, estres kronikoa eta depresioa (Social isolation, chronic stress and depression)

Garikoitz Azkona Mendoza*

Oinarritzko Psikologia Prozesuak eta Garapena Saila – Psikologiako Fakultatea.
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

LABURPENA: Ingurumen-estimulu batek aldaketak eragin ditzake garuneko neurokimikan eta nahasmendu neuropsikiatrikoak eragin. Hori horrela, isolamendu sozialak eragindako bakardade-sentimenduek eragina izan dezakete estres kronikoan. Estres kronikoak aldaketa neuroendokrinoak eta immunologikoak eragiten ditu, eta aldaketa horiek serotonina maila gutxitzea eragin lezakete garunean eta, ondorioz, depresioa eragin. Artikulu honetan, gizarte-isolamenduak eragindako depresioaren neurobiologian egin diren 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.*

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

Nola aipatu / How to cite: Azkona Mendoza, Garikoitz (2023). «Isolamendu soziala, estres kronikoa eta depresioa». *Ekaia*, 44, 2023, 257-271. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.23996>).

Jasotze-data: 2022, azaroak 9; Onartze-data: 2023, urtarrilak 17.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende 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-sistemaren, immunitate-sistemaren eta sistema endokrinoaren arteko elkarreragina aztertzen duen zientziari **psikoneuroimmunologia** deritzen.

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

Beren esperimentuan, Ader eta Cohen ikertzen ari ziren sakarina-soluzio baten bolumenaren aldaketak zer ondorio eragiten zituen baldintzatu-tako gustu-abertsioaren eskuratze eta estintzioan. Estimulatzailerik abertsibo baldintzatugabe gisa ziklofosfamida erabili zuten, ondorez gastrointestinalak eragiten dituen farmakoa. Arratoiei ziklofosfamida bide intraperitonealez 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, hil egin ziren baldintzatu-tako animalia batzuk. 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 zaurgarri bihurtuko zituen ingurunean zeuden mikroorganismo patogeno oportunisten aurrean eta, ondorioz, heriotza ekarri.

Era honetan, nerbio-sistemaren eta immunitarioaren arteko harremana frogatu zuten. Beste era batera esanda, emozioek gure immunitate-sisteman eta hark emozioetan eragin dezaketela 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

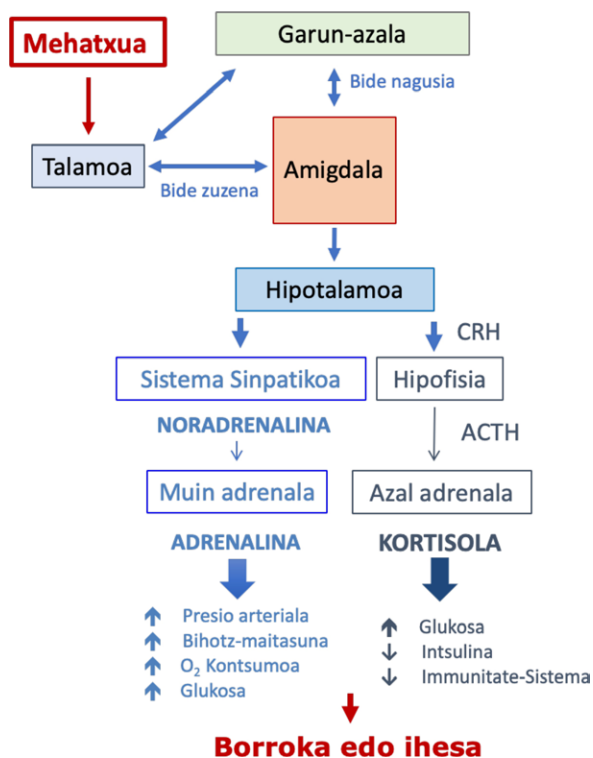
Isolamendu soziala familiako edo adiskidetasuneko sare soziala txikia denean gertatzen da. Gizarte-lotura gutxi dituzten pertsonak sozialki isolatuta daude, eta, beraz, bakarrik sentitzeko arrisku handiagoa izan dezakete [2]. **Bakardadea** sare sozialaren harremanak urri direnean gertatzen den esperientzia subjektiboa da. Harreman-gabezia elkarreagin sozial gutxiagoren (kuantitatiboa) edo haien kalitate apalaren (kualitatiboa) ondorio izan daiteke. Gehienetan, bakardadea hutsune- eta baztertzeko-entimenduekin batera doa [3].

Oro har, harreman sozial gehiago izateak bakarrik sentitzeko probabilitate txikiagoa dakarrela onartzen da. Sare sozial txikia duten 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 ingurumeneak (bikotekidea edo seme-alabak izatea, hezkuntza-maila eta anai-arreben kopurua), daude lotuta bakardade-entimendu txikiekin [6]. Bestalde, bakarrik sentitzeko aukera handiagoa dute osasun-arazoak, laneko estres kronikoa, interakzio sozial gutxi eta bikote-arazoak dituzten pertsonak [7]. Espainian, bakarka bizi da 18 urtetik gorako biztanleriaren % 19,5. 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 kalkulatu da 42 milioi pertsona heldu inguruk pairatzen dutela bakardade kronikoa [9]. Ingalaterran, inkestak % 5-6 sarri edo beti sentitu dira bakarrik, eta emakumeak, ezkongabeak, alargunak eta 16 eta 24 urte bitarteko gazteak dira gehien sentitu direnak bakarrik [10, 11].

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

3. ESTRESAREN NEUROBIOLOGIA

Mehatxu gisa antzematen diren egoerek estres-erantzuna eragiten dute. Erantzun emozional, egokitzaile eta desatsegin horren funtzioa gure bizi-raupena ziurtatzea da, mehatxutik babesten gaitu borrokaren, ihesaren edo mehatxua geldiaraztearen bidez. Estresa egoera mehatxagarrietan agertzen den erantzun fisiologikoa da (1. irudia).



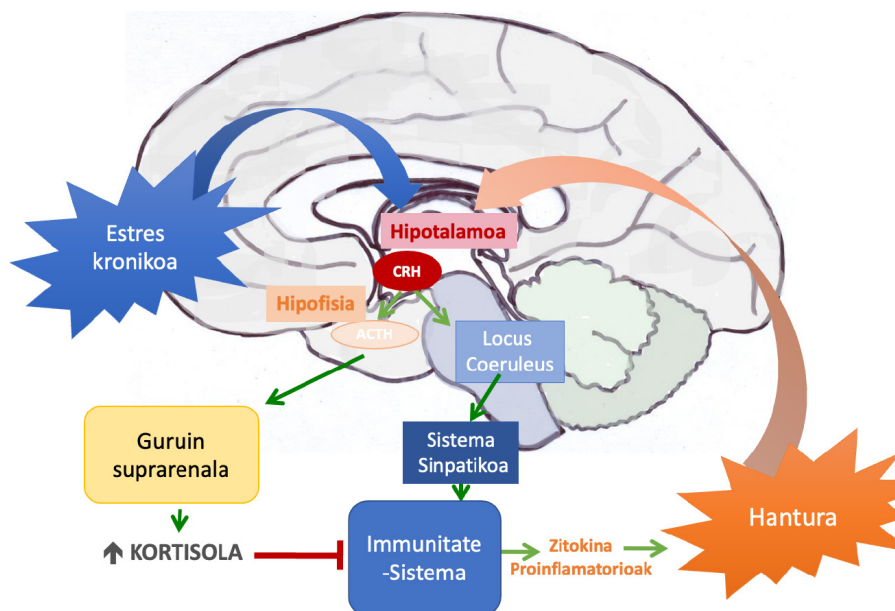
1. irudia. Estresaren neurobiologiaren irudikapen eskematikoa.

Sistema honen ardatz nagusia **amigdala** da, garuneko lobulu tenporalean kokatutako egitura linbikoa. Amigdalak **garun-azale** (bide nagusia) edo **talamotik** (bide zuzena) jasotzen ditu estimuluak. Bide nagusiak denbora gehiago behar du estimuluak prozesatzeko, zeren eta estimuluak kontziente bihurtzen diren garun-azalean. 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 sinpatikoa** **noradrenalina** askatzen du, eta giltzurrun gainean dauden guriin adrenalak estimulatzen ditu **adrenalina** odolera askatzeko. Adrenalinari esker, glukosa maila igo egiten da odolean, bihotzak indar handiagoz ponpatzen du, odol-ekarpena muskuluetara desbideratzen da, arnasketa sakonagoa eta azkarragoa bihurtzen da, eta igo egiten da oxigeno maila odolean. Jakien digestioa eta jariakinen jariora eteten dira, maskuria eta hestearen hustu egiten dira eta zentzumenak zorrotzu (begi-nini handituak). Bestetik, hipotalamoak **kortikotropinaren hormona jariatzailea** (CRH) jariatzen du,

eta CRHren bidez **hipofisia** (edo guruin pituitarioa) estimulatu da, zeinak *kortikotropina* (ACTH) jariatzen duen. ACTHren bidez, **guruin adrenalak** estimulatu dira *kortisola* jartzeko (gizakien glukokortikoide nagusia). Komunikazio-sistema endokrino honi **ardatz hipotalamo-hipofisi/pituitario-adrenala** (HHA edo HPA) deritza eta atzeraelkadura negatibo bidez mantentzen da. Kortisolak odoleko glukosa maila handitu, intsulinarren maila gutxitu eta sistema immunitarioa inhibitzen du. Beraz, bi sistemek organismoak borrokarako edo ihes egiteko behar duen energia (oxigenoa eta glukosa) lortzea ahalbidetzen dute [14].

Estres-sistemaren aktibazio puntuala biziraupen-mekanismo bat da, baina, batzuetan, aktibazio horrek denbora luzean irausten du. Hala, organismoa estres kronikoko egoera batean sartzen da, patologikotzat jotzen dena. Hainbat ikerlanek erakutsi dute sozialki isolaturik dauden pertsonen **kortisol maila altuak** dituztela, estres kronikoa pairatzen duten seinalea [15-19].

Estres kronikoak organismoko ia edozein zelularen adierazpen genikoa aldatzen du, gene-adierazpeneko programak modulatu ditu eta, besteak beste, **hanturaren** aldeko geneak aktibatu [20]. Era berean, estres kronikoak **immunosupresioa** eragiten du, eta gaixotasun infekzioso eta neoplasikoen intzidentzia handiagoa eragin dezake [21]. Paradoxa da egoera: alde batetik, handiturik daude hantura eragiten duten molekulak (zitokina proinflamatorioak) eta, bestetik, immunosupresioa dugu kortisolaren ondorioz (2. irudia).



2. irudia. Estres kronikoaren eta hanturaren arteko erlazioaren irudikapena.

Bakardadeak eta interakzio sozial ezak, ongizate fisikoan ez ezik, psikologikoan ere eragiten dute [22, 23]. Ildo horretatik, ikusi da harreman pertsonal negatibo eta asegabeak prozesu immuneen modulatzailerik 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 plazeretan (anhedonia), baita aldaketak kognizioan ere; eta sintoma begetatiboak erakutsi behar ditu [26]. Munduan 280 milioi pertsonak dute depresioa (% 3,8) [27]; intzidentzia handiagoa da emakumeetan; sintoma larriagoak dituzte eta emaitza kliniko okerragoak [28].

Depresio nagusiaren etiologia faktore anitzekoa da, eta haren heredagarritasuna % 35 ingurukoa da. Gainera, ingurumen-faktoreak, hala nola haurtzaroko abusu sexualak, fisikoak edo afektiboak, oso lotuta daude depresio nagusia garatzeko arriskuarekin. Faktore genetikoaren eta ingurumeneko faktoreen interakzioak depresioaren eragile izan daitezke, baina gaur egungo ez dago guztiz definitutako mekanismoarik gaixotasunaren alderdi guztiak azaltzeko [29].

Azken urteetako hipotesi zabalduenaren arabera, depresioaren sintomak nerbio-sistema zentralerako serotoninaren maila baxuen ondorioa dira [30, 31]. Serotonina edo 5-hidroxitriptamina (5-HT), monoaminen familiako neurotransmisorea triptofanotik eratorritako molekula da. Triptofanoa animalia-jatorriko proteinetan eta zerealeetan dagoen funtsezko aminoazido bat da. Dietaren bidez jasotako triptofanoarekin, gure organismoak serotonina ekoizten du erreakzio biokimiko batzuei esker [32]. Baina serotonina *de novo* ekoizteaz gain, birziklatu egin daiteke. Eragiketa hori mintz presinpatikoan dauden garraiatzaile batzuei esker gauzatzen da (5-HTT; *5-HT transporter*). Haiek sinapsiko serotonina berreskuratzen eta besikula sinapikoetan gordetzen dute berriro. Hainbat ikerketa genetikok garraiatzaile hauentzat 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 plazeraren molekula gisa ezagutzen da. Sistema serotoninergikoaren desorekak antsietate, depresio eta psikosiaren mekanismoekin lotu ohi dira [32]. Hipotesi hori indartu egiten da depresioa duten paziente askok tratamendu farmakologikoari erantzuten dio-

telako garuneko serotonina maila emendatzearren droga serotoninergikoak hartu eta gero, fluoxetina, adibidez [34]. Hala ere, ez dakigu zehatz-mehatz zeintzuk diren 5-HT mailak murrizteko mekanismoak eta metaanalisi berri batek adierazten duenez, serotoninaren eta depresioaren arteko loturak ez du erakusten ebidentzia sendorik [35].

Edonola dela, lehen esan dugun bezala, ez du faktore bakarrak azaltzen depresio nagusiaren sintomatologia. 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 eremuren bolumen txikiagoa aurkitu dute depresio nagusia duten pazienteetan. Haiengan, afektibitateari eta kognizioari lotutako garun-zirkuitu jakin batzuetako alerazioak ere aurkitu dira, bai eta aurrerago azalduko diren alerazio neuroendokrino, immunologiko eta neurotrofikoak ere [29].

5. ESTRES KRONIKOA, HANTURA ETA DEPRESIOA

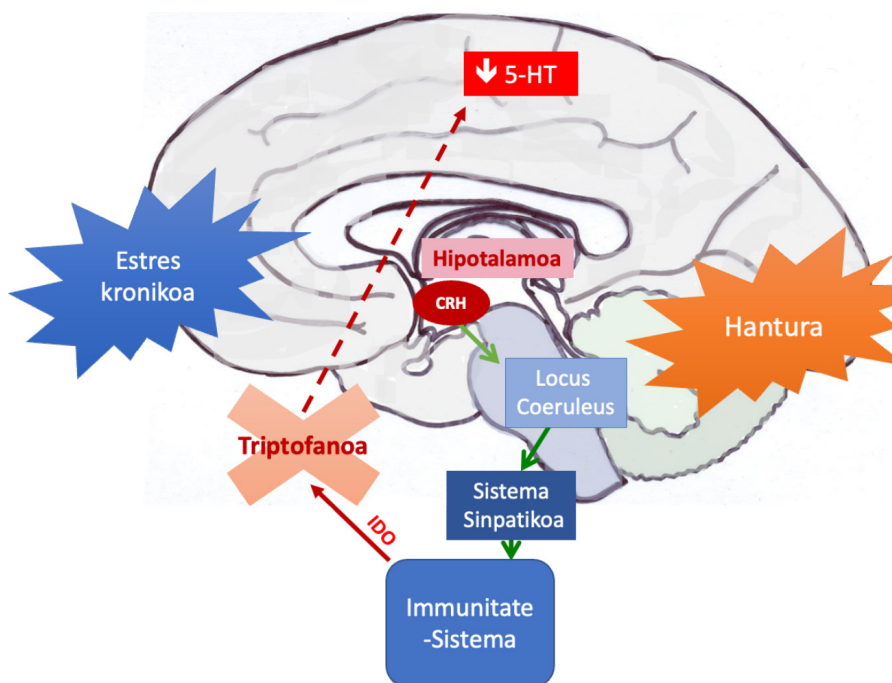
Azken hamarkadetan egindako ikerketa askotan, depresio nagusia pairatzen duten pertsonetan kortisol maila altuak aurkitu dira, HHA ardatzaren hiperaktibitatearen seinalea [38-40]. Kortisol maila areagotuen jatorria konpentsazio-mekanismo bat izan daiteke, zeren eta murrizturik aurkitu egin baita paziente deprimituen garunetan glukokortikoide-hartzaileen maila, eta kalteturik haien funtzioa. 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, aurkikuntza biologiko sendoenetakoak dira depresio nagusian, eta lotuta daude sarritan, nahiz 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, zitokinen askapen masiboa eragiten dute DAMP (*Danger Associated Molecular Patterns*) molekulek, tartean delarik Hsp72 [45]. Proteina horiek inflamasoma izeneko proteina-konplexu bat osatzen dute, bitartekari zentral bat izan daitekeena, estresatzaile psikologikoek eta fisikoez depresioaren garapenean laguntzen dutelarik [46]. Erantzun horien ardura duten seinaleztapen-bideak oraindik argi ez badaude ere, Hsp72 maila altuak estres-prozesuen adierazle perife-

riko bat dira [47-49], eta gizarte-isolamenduak eragindako estres kronikoaren adierazle ere izan daitezke.

Gaur egun badakigu odoleko zitokina proinflamatorioak garunera iragan daitezkeela hesi hematoentzefalikoa zeharkatuz edo nerbio bagoaren zuntzetan zehar. Garunean, zitokina proinflamatorioek hipotalamoko CRH aktibatzen dute eta ACTHren jarioa areagotu. Era berean, zitokina horiek neurotransmisoreen prozesu metabolikoak aldatzen dituzte, hala nola dopaminarenak eta serotoninarenak [50].

Serotoninaren kasuan (3. irudia), zitokinek makrofagoetan dagoen indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) entzimaren aktibitatea estimulatu dute. IDO entzimaren gainaktibazioak kinureninaren bide metabolikoaren aktibitatea areagotzen du, eta, horrela, metabolito babesle batzuen murrizketa (azido kinurenikoa) eta toxikoen areagotzea (azido kinolinikoa) eragiten du. Ondorioz, IDO entzimak degradatu egiten bide du triptofanoa, serotoninaren aitzindari den aminoazidoa, eta horrek azalduko lituzke garuneko maila baxuak fase depresiboetan. Ikerlanek 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.

Zitokina proinflamatorioek BDNFren sintesia eta askapena inhibitu eta hartzailearen fosforilazioa oztopatzen dute. BDNF/TRKB^{FS} seinalea ete-teak neurodegenerazioa eta mikroglia dakar, hain zuzen ere depresio suizida duten pazienteen garunetan aurkitutako aztarna [64, 65]. Paziente horietan 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, BDNFren mailak handitzea eragiten duela [67]. Era berean, berriki deskribatu da depresioaren aurkako beste farmako batek (ketaminak, NMDA antagonista) efektu bera duela BDNFren mailetan [68].

7. LABURBILDUZ

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

Laburbilduz, isolamendu sozial kronikoak aldaketak eragin ditzake nerbio-sisteman, sistema endokrinoan eta immunologikoan, eta depresio nagusia izan daiteke horren ondorioa. Hala ere, ez dira zehatz-mehatz ezagutzen prozesuaren oinarrian dauden mekanismo molekularrak. Hortaz, ikerketa gehiago behar dira mekanismo molekular horiek zehaztu ahal izateko.

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, WILLEMSSEN 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. Madrid, 2015.
- [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. London, 2018.
- [11] WHITE R. Community Life Survey 2018-19. In: Department for Digital C, Media & Sport, editor. London, 2019.
- [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, BURLESON MH, MCCLINTOCK MK, MALARKEY WB, HAWKLEY LC, *et al*. Lonely traits and concomitant physiological pro-

- cesses: 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, ZAUSZNIIEWSKI 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/d780dffbe8a381-b25e1416884959e88b>].
- [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, HENNINGER 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, BENDEL 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 antidepressiboa 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; **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, DIERSEN M. Engineering DYRK1A overdosage 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 Neuro-immune 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.

