



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**« Κατάθλιψη και Μεταβολές σε Στεροειδείς ορμόνες  
και Λιπιδαιμικούς παράγοντες: Διερεύνηση της μεταξύ  
τους Σχέσης στην Παιδική και Εφηβική ηλικία.»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΣΥΡΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΟΥ  
ΣΩΤΗΡΙΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ 2019**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

« Κατάθλιψη και Μεταβολές σε Στεροειδείς ορμόνες και Λιπιδαιμικούς παράγοντες:  
Διερεύνηση της μεταξύ τους Σχέσης στην Παιδική και Εφηβική ηλικία»

Ιωάννης Σύρος

**Ημερομηνία αιτήσεως του υποψηφίου: 19/12/2008**

**Ημερομηνία ορισμού 3 μελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 10/04/2009**

**Μέλη της 3 μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ. Κολαίτης, Σ.Χριστογιώργος, Γ.  
Χρούσος**

**Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 19.6.2009**

**Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 25/02/2019**

**Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής: Π.Σφηκάκης**

**Μέλη της 7 μελούς εξεταστικής επιτροπής: Γ. Κολαίτης, Σ.Χριστογιώργος, Γ.  
Χρούσος, Π. Περβανίδου, Χ.Λιάπη, Δ.Αναγνωστόπουλος, Κ.Παπανικολάου.**

**Βαθμός:**

## ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύνάμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύνάμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξῃς.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

Ο Σύρος Ιωάννης γεννήθηκε στην Αθήνα το 1975. Σπούδασε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών (1994 – 2002) από την οποία έλαβε το πτυχίο του με βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» (2002). Αφού εκπλήρωσε την υποχρεωτική άσκηση υπαίθρου ως αγροτικός ιατρός (4.2002 – 8.2003), την ειδικότητά της παιδονευρολογίας (6.2015 – 9.2015), της ψυχιατρικής ενηλίκων (1.2006 – 7.2007) και της παιδοψυχιατρικής (2.2008 – 11.2010), έλαβε την πιστοποίηση ειδικότητας του παιδοψυχιάτρου τον 11.2010, κατόπιν εξετάσεων.

Από το 2/2016, είναι επιμελητής Β΄ στο Παιδοψυχιατρικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία» (Εθνικό Σύστημα Υγείας).

Επιπλέον, από το 2009 είναι συνεργάτης της παιδοψυχιατρικής πανεπιστημιακής κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία». Πιο ειδικά, κατά την περίοδο 2013-2016, υπήρξε επιστημονικός συνεργάτης της Διασυνδεδετικής Συμβουλευτικής Ψυχιατρικής Υπηρεσίας της Παιδοψυχιατρικής Πανεπιστημιακής κλινικής του Νοσοκομείου, με εστίαση στην ψυχολογική υποστήριξη παιδιών και των οικογενειών τους με σακχαρώδη διαβήτη καθώς και άλλες χρόνιες σωματικές ασθένειες. Επιπλέον, κατά την περίοδο 9.2012 - 1.2015 εργάστηκε στο Κέντρο Πρόληψης και Υγείας των Εφήβων «Φίλοι Εφήβων» της Α΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής κλινικής του νοσοκομείου (πιστοποιημένη έδρα της Unesco). Από τον 8.2010 έως και τον 1.2017 εργάστηκε στην Κινητή Ψυχιατρική Μονάδα Νομού Φωκίδας υπό την επιστημονική καθοδήγηση του καθηγητή Παιδοψυχιατρικής Παναγιώτη Σακελλαρόπουλο, με ανάληψη ευθυνών που αφορούν την τακτική ιατρική παρακολούθηση περιστατικών, τις επείγουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις στις οικίες των ασθενών, καθώς και την προληπτική παρέμβαση στην κοινότητα.

Όσον αφορά τα ακαδημαϊκά του ενδιαφέροντα, από τον 2. 2017 εργάζεται ως εισηγητής στο Μεταπτυχιακό πρόγραμμα Σπουδών «Προαγωγή Ψυχικής Υγείας Παιδιών και Εφήβων» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, διδάσκοντας τις θεματικές ενότητες που αφορούν τις διαταραχές του Άγχους, την Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, τις κοινοτικές υπηρεσίες και πλαίσια ψυχικής υγείας παιδιών και εφήβων, καθώς και την Γνωσιακή-Συμπεριφορική Θεραπεία.

Επιπλέον, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία, έχοντας εξειδικευθεί κατά την περίοδο 10.2007 έως και 6.2008, στη γνωσιακή προσέγγιση και θεραπεία στην Ψυχιατρική πανεπιστημιακή κλινική του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, ενώ κατά την περίοδο 10.2008 έως και 6.2010 εκπαιδεύτηκε στη θεραπεία συμπεριφοράς των διαταραχών του Άγχους στο ερευνητικό ίδρυμα ΕΠΨΥ σε συνεργασία με τη Α΄ Ψυχιατρική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Εν συνεχεία, και κατά την περίοδο 9.2010 έως 2.2013 υπήρξε επιστημονικός συνεργάτης στην Μονάδα Θεραπείας Συμπεριφοράς του Κέντρου Ψυχικής Υγιεινής και Ερευνών, αναλαμβάνοντας την ΓΣ Θεραπεία σε περιστατικά εφήβων και ενηλίκων με διαταραχές παθολογικού άγχους.

Επιπλέον, από τον 1.2015 έως και 6.2016, ήταν συντονιστής εκπαίδευσης και βασικός εισηγητής στο μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα «Διαταραχές του Άγχους σε Παιδιά και Εφήβους» που εκπονήθηκε σε συνεργασία με την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Στα ερευνητικά και κλινικά του ενδιαφέροντα συγκαταλέγονται οι διαταραχές παθολογικού άγχους, η θεραπεία της συμπεριφοράς, οι βιολογικοί δείκτες των συναισθηματικών διαταραχών και η κοινωνική παιδοψυχιατρική.

Στον Πατέρα μου,

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της διατριβής αυτής, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Γ. Κολαΐτη, τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Γ. Χρούσο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γ. Χριστογιώργο, καθώς και την Δρ Χαρά Τζαβάρα, για τη συνεργασία και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωσή της. Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στην Επικουρη Καθηγήτρια κα Π. Περβανίδου και την Αναπληρωτρια Καθηγήτρια κα Χ. Λιάπη, που με εισήγαγαν στις έννοιες της Ψυχοσωματικής Ιατρικής και την βιολογική διερεύνηση των ψυχικών οντοτήτων.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
1.1.	Στεροειδείς Ορμόνες του Φύλου και Κατάθλιψη .....	12
1.1.1.	Τεστοστερόνη.....	12
1.1.2.	Οιστραδιόλη.....	13
1.1.3.	Θευική Δευνδροεπιάνδροστερόνη .....	14
1.1.4.	Βιβλιογραφία.....	14
1.2.	Μεταβολές της Κορτιζόλης και Κατάθλιψη (Βιβλιογραφία).....	15
1.3.	Μεταβολές στους Λιπιδαιμικούς παράγοντες και Κατάθλιψη.....	17
1.3.1.	Ορισμοί: Χοληστερίνη, ολική, HDL & LDL, τριγλυκερίδια .....	18
1.3.2.	Απολιποπρωτείνες.....	19
1.3.2.1.	Απολίποπρωτείνη Α1 .....	19
1.3.2.2.	Απολιποπρωτείνη Β.....	19
1.3.3.	Λιπιδαιμικοί Παράγοντες και Κατάθλιψη (Βιβλιογραφία).....	20
1.3.4.	Βιολογικά ‘μονοπάτια’ (pathways) που συνδέουν την Κατάθλιψη με τις μεταβολές στα λιπίδια .....	23
1.3.4.1.	Λιπίδια και Μεταβολές στη Σεροτονινεργική λειτουργία.....	23
1.3.4.2.	Καταθλιπτικά Συμπτώματα, αυξημένη Χοληστερίνη και αθηρωματογόνο λιπιδικό προφίλ.....	24
1.3.4.3.	Άλλοι μηχανισμοί για τις μεταβολικές αλλαγές στους Καταθλιπτικούς ασθενείς.....	25
1.3.4.4.	Το σύστημα του stress και η μεσολάβησή του για την κατανόηση της σχέσης της Κατάθλιψης με τις μεταβολικές οδούς .....	27
1.4.	Η διαταραχή της κατάθλιψης στα παιδιά και τους εφήβους.....	30
1.4.1.	Διαγνωστικές υποκατηγορίες που αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης στους ασθενείς της έρευνας.....	32
1.4.2.	Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή .....	32
1.4.3.	Δυσθυμική Διαταραχή.....	33
1.4.4.	Καταθλιπτική Διαταραχή Μη Προσδιοριζόμενη Άλλως .....	34
1.4.5.	Μικτή Αγχώδης και Καταθλιπτική Διαταραχή.....	34
1.4.6.	Διαταραχή Προσαρμογής με Καταθλιπτικά στοιχεία.....	35
1.4.7.	Καταθλιπτική συμπτωματολογία και λιποπρωτεϊνικό προφίλ (Βιβλιογραφία σε παιδιά και εφήβους) .....	36
1.4.8.	Καταθλιπτική συμπτωματολογία και μεταβολές στις στεροειδείς ορμόνες (Βιβλιογραφία στα παιδιά και εφήβους) .....	38
2.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ .....	42
3.	ΜΕΘΟΔΟΣ.....	43
3.1	Συμμετέχοντες και διαδικασία.....	43
3.1.1.	Δεοντολογία της Παρούσας Έρευνας .....	44

3.1.2.	Κριτήρια Εισόδου και Αποκλεισμού.....	44
3.1.3.	Διαδικασία συλλογής του Δείγματος Ασθενών.....	45
3.2.	Μετρήσεις.....	47
3.2.1.	Λήψη Αίματος.....	47
3.2.2.	Λήψη Σιέλου .....	49
3.2.3.	Ψυχιατρική αξιολόγηση .....	51
3.2.3.1.	Ερωτηματολόγιο Παιδικής Κατάθλιψης Children's Depression Inventory CDI.....	51
3.2.3.2.	Ημιδομημένη Διαγνωστική Συνέντευξη για παιδιά και εφήβους K-SADS-PL & παιδική κλίμακα σφαιρικής Αξιολόγησης CGAS.....	51
3.3	Στατιστική Ανάλυση.....	54
4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	55
4.1.	Χαρακτηριστικά των Δειγμάτων Κατάθλιψης και Ομάδας Ελέγχου .....	55
4.2.	Σύγκριση Επιπέδων των Βιοχημικών μεταβλητών στις δύο ομάδες Κατάθλιψης και Ελέγχου, καθώς και σε συσχέτιση με τις επιδόσεις του CDI.....	56
4.2.1.	Νευροενδοκρινολογική Εκτίμηση της Ημερήσιας Διακόμανσης Κορτιζόλης .....	61
4.2.2.	Ανάλυση των δεδομένων από την K SADS PL.....	64
4.3.	Συσχέτιση της CGAS με τις βιοχημικές μετρήσεις των ατόμων με κατάθλιψη.....	88
4.4.	Βιοχημικές Μετρήσεις σε σχέση με τους επιμέρους διαγνωστικούς υπότυπους κατάθλιψης & συννοσηρότητας με Αγχώδη διαταραχή.....	89
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	91
5.1.	Αξιολόγηση των επιπέδων των βιοχημικών μεταβλητών στην ομάδα Κατάθλιψης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.....	91
5.2.	Συχνότητα των συμπτωμάτων βάσει της συνέντευξης KSADSPL, στα άτομα με κατάθλιψη .....	100
5.3.	Συσχέτιση στοιχείων KSADSPL, με τις τιμές CGAS, CDI, και βιοχημικών μεταβλητών.....	100
5.4.	Περιορισμοί της Έρευνας.....	103
6.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	106
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	108
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ .....	136
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	147
	ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΜΕ ΤΟ ΓΝΩΣΤΙΚΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	149



## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1:</b> Βιολογικοί μηχανισμοί σύνδεσης λιπιδαιμικών ανωμαλιών-κατάθλιψης.	<b>26</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2:</b> Διαδικασία συλλογής του δείγματος ασθενών με κατάθλιψη.....	<b>47</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 3:</b> Χαρακτηριστικά του δείγματος στην ομάδα κατάθλιψης και στην ομάδα ελέγχου.....	<b>56</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 4:</b> Σύγκριση επιπέδων των βιοχημικών μεταβλητών στις δύο ομάδες κατάθλιψης και ελέγχου: αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης στα βιοχημικά δεδομένα.....	<b>57</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 5:</b> Συντελεστές Συσχέτισης της βαθμολογίας του CDI με τα βιοχημικά δεδομένα στο συνολικό δείγμα, και διακριτά στην ομάδα Κατάθλιψης και στην ομάδα ελέγχου.....	<b>59</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 6:</b> Μέσες τιμές ημερήσιας διακύμανσης κορτιζόλης σιέλου και μεταβλητών CAR, CAR %, AUC i και AUC g, στις δυο ομάδες της μελέτης.....	<b>61</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 7:</b> Συντελεστές συσχέτισης τιμών κορτιζόλης σιέλου στις διάφορες χρονικές στιγμές με τη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο CDI.....	<b>63</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 8:</b> Συχνότητα των συμπτωμάτων κατάθλιψης στο τρέχον επεισόδιο στην ομάδα Κατάθλιψης.....	<b>64</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 9:</b> Βαθμολογία στην κλίμακα CDI των παιδιών και εφήβων με κατάθλιψη αναλογικά με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>65</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 10:</b> Τρέχουσα βαθμολογία στην κλίμακα C-GAS των παιδιών και εφήβων με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>67</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 11:</b> Επίπεδα ολικής Χοληστερόλης στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>69</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 12:</b> Επίπεδα χοληστερόλης HDL στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>71</b>

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 13:</b> Επίπεδα χοληστερόλης LDL στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>73</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 14:</b> Επίπεδα τριγλυκεριδίων στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>74</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 15:</b> Επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Apo A1 στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>76</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 16:</b> Επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Apo B στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>78</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 17:</b> Επίπεδα λιποπρωτεΐνης Ip A στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>80</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 18:</b> Επίπεδα ολικής τεστοστερόνης TT στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>81</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 19:</b> Επίπεδα Οιστραδιόλης E <sub>2</sub> στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>83</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 20:</b> Επίπεδα Θεϊκής Δευνδροεπιανδροστερόνης DHEAS στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>85</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 21:</b> Επίπεδα πρωινής κορτιζόλης ορού στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη KSADSPL.....	<b>86</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 22:</b> Συντελεστές συσχέτισης της τρέχουσας βαθμολογίας στην κλίμακα CGAS με τις βιοχημικές μετρήσεις των παιδιών και εφήβων.....	<b>88</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 23:</b> Αριθμός ασθενών στις διάφορες διαγνωστικές υποκατηγορίες κατάθλιψης βάσει του DSM IV tr.....	<b>89</b>

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 24:</b> Επίπεδα βιοχημικών μεταβλητών σε σχέση με τις επιμέρους διαγνωστικές υποκατηγορίες κατάθλιψης των παιδιών και εφήβων.....	<b>89</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 25:</b> Επίπεδα βιοχημικών μεταβλητών στις δύο διαγνωστικές κατηγορίες: κατάθλιψη, και συννοσηρότητα κατάθλιψης & αγχώδους διαταραχής.....	<b>90</b>

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Είναι πλέον εδραιωμένο πως οι συναισθηματικές, γνωστικές και συμπεριφορικές παραμέτροι της ανθρώπινης προσωπικότητας υφίστανται την επίδραση των γοναδικών και επινεφριδιακών στεροειδών ορμονών (154, 174, 240).

Οι μεταβολές των ορμονών αυτών ενδεχομένως διαδραματίζουν ουσιώδη ρόλο στην αιτιοπαθογένεια καταθλιπτικών συνδρόμων.

Επιπλέον, εργασίες σε ενήλικες και δευτερευόντως σε παιδιά και εφήβους, επισημαίνουν τη σύνδεση καταθλιπτικών συμπτωμάτων με διακυμάνσεις στο λιπιδικό προφίλ των υποκειμένων. Άλλωστε, η χοληστερόλη αποτελεί τον ενορχηστρωτή της στεροειδικής ορμονικής σύνθεσης.

### *1.1. Στεροειδείς Ορμόνες του Φύλου και Κατάθλιψη*

Οι Στεροειδείς Ορμόνες του Φύλου που διερευνώνται στην παρούσα εργασία είναι η Τεστοστερόνη και η Οιστραδιόλη. Επιπλέον, διερευνάται και το ασθενές ανδρογόνο Θεϊκή Δευνδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), η οποία παράγεται κυρίως από τον φλοιό των επινεφριδίων.

#### **1.1.1 Τεστοστερόνη**

Η τεστοστερόνη είναι η πρωταρχική ορμόνη του ανδρικού φύλου. Σε άνδρες, η τεστοστερόνη διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη ανδρικού αναπαραγωγικών ιστών, όπως ο όρχις και ο προστάτης, καθώς και η προώθηση δευτερογενών σεξουαλικών χαρακτηριστικών όπως η αυξημένη μυϊκή και οστική μάζα και η ανάπτυξη των τριχών του σώματος. Η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο αίμα είναι χαμηλή κατά την παιδική ηλικία, όμως με την έλευση της ήβης αυξάνεται ραγδαία στους εφήβους.

Η τεστοστερόνη είναι ένα στεροειδές από την κατηγορία υδρογονανθράκων των ανδροστανών, που περιέχει ομάδες κετονών και υδροξυλίου στις θέσεις τρία και δεκαεπτά αντίστοιχα. Βιοσυντίθεται σε διάφορα επίπεδα από τη χοληστερόλη και μετατρέπεται στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες. Εκτελεί τη δράση του μέσω της δέσμευσης και της ενεργοποίησης του υποδοχέα ανδρογόνων.

Στους ανθρώπους και τα περισσότερα άλλα σπονδυλωτά, η τεστοστερόνη εκκρίνεται κυρίως από τα κύτταρα του Leydig στους όρχεις των αρσενικών και, σε μικρότερο βαθμό, από τις ωοθήκες των θηλυκών. Μικρές ποσότητες εκκρίνονται επίσης από τα επινεφρίδια. Κατά μέσο όρο, ο ανδρικός οργανισμός παράγει περίπου σαράντα με εξήντα φορές περισσότερη τεστοστερόνη από τον γυναικείο (158).

Στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε την Ολική και όχι την ελεύθερη Τεστοστερόνη, καθώς η αντίστοιχη δοκιμασία ήταν διαθέσιμη στο Χορέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο.

### **1.1.2 Οιστραδιόλη**

Η οιστραδιόλη  $E_2$  είναι ορμόνη των στεροειδών οιστρογόνων και αποτελεί την κύρια θηλυκή σεξουαλική ορμόνη. Συμμετέχει στη ρύθμιση των γυναικείων αναπαραγωγικών κύκλων των οιστρογόνων και της εμμηνου ρύσεως. Η οιστραδιόλη είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη γυναικείων δευτερογενών σεξουαλικών χαρακτηριστικών όπως το στήθος, τη διεύρυνση των ισχίων και το γυναικείο πρότυπο της κατανομής του λίπους στις γυναίκες, ενώ είναι σημαντική για την ανάπτυξη και διατήρηση θηλυκών αναπαραγωγικών ιστών όπως οι μαστικοί αδένες, και ο κόλπος, κατά την εφηβεία, την ενηλικίωση, και την εγκυμοσύνη. Έχει επίσης σημαντικά αποτελέσματα σε πολλούς άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των οστών, του λίπους, του δέρματος, του ήπατος και του εγκεφάλου. Αν και τα επίπεδα οιστραδιόλης στους άνδρες είναι πολύ χαμηλότερα σε σύγκριση με εκείνα στις γυναίκες, η οιστραδιόλη έχει σημαντικούς ρόλους και στους άνδρες. Η οιστραδιόλη παράγεται ειδικά εντός των θυλακίων των ωοθηκών, αλλά και σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των όρχεων, των επινεφριδίων, του λίπους, του ήπατος, του στήθους και του εγκεφάλου. Η οιστραδιόλη παράγεται στο σώμα από τη χοληστερόλη. Η κύρια οδός περιλαμβάνει τον σχηματισμό της ανδροστενεδιόνης, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται από αρωματάση σε οιστρόνη και στη συνέχεια μετατρέπεται σε οιστραδιόλη. Εναλλακτικά, η ανδροστενεδιόνη μπορεί να μετατραπεί σε τεστοστερόνη, η οποία στη συνέχεια μπορεί να μετατραπεί σε οιστραδιόλη. Κατά την εμμηνοπάυση στις γυναίκες, η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες σταματά και τα επίπεδα οιστραδιόλης μειώνονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. (233).

### **1.1.3 Θεϊκή Δευνδροεπιανδροστερόνη**

Η θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη, συντομευμένη ως θειική DHEA ή DHEAS, επίσης γνωστή ως θειική ανδροστενολόνη, είναι ένα ενδογενές στεροειδές ανδροστάσιο που παράγεται από τον φλοιό των επινεφριδίων.

Αποτελεί μεταβολίτη της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA), η οποία και κυκλοφορεί σε πολύ μεγαλύτερες σχετικές συγκεντρώσεις. Το στεροειδές αυτό είναι ορμονικά αδρανές, εν τούτοις, είναι σημαντικό νευροστεροειδές και νευροτροφίνη, καθώς επίσης ένα μεταβολικό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών όπως τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα .

Η DHEAS παράγεται σχεδόν αποκλειστικά και εκκρίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων, με το 95 έως 100% να προέρχεται από τον φλοιό των επινεφριδίων στις γυναίκες. Περίπου 10 έως 15mg DHEAS εκκρίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων την ημέρα σε νέους ενήλικες (231).

#### **1.1.4. Βιβλιογραφία:**

Οι μεταβολές των ορμονών αυτών ενδεχομένως διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στην αιτιοπαθογένεια καταθλιπτικών συνδρόμων. Συγκεκριμένα, η βιβλιογραφία επισημαίνει τη θεραπευτική επίδραση της χορήγησης Οιστρογόνων και Ανδρογόνων σε καταθλιπτικές διαταραχές (66, 237).

Από την άλλη πλευρά, όμως, η σύνδεση των ενδογενών γοναδικών ορμονών με τις μεταβολές της διάθεσης δεν έχει αποσαφηνιστεί, καθότι τα δεδομένα είναι συγκριτικά λίγα και αντιφατικά.

Πιο ειδικά, οι λιγιστές αναφορές που εστιάζονται στη σχέση των οιστρογόνων με την κατάθλιψη δεν περιγράφουν, στην πλειοψηφία τους, στατιστικά σημαντική συσχέτιση (11, 15, 67).

Η σχέση μεταξύ των ενδογενών ανδρογόνων και της καταθλιπτικής διάθεσης παραμένει ασαφής, καθώς οι περισσότερες μελέτες καταδείχνουν την απουσία σχέσης μεταξύ των παραγόντων αυτών, σε δείγματα που αφορούν σε νεότερες (10, 17, 192), σε περιεμμηνοπαυσιακές (11, 67, 78, 94, 220), καθώς και σε μεγαλύτερες γυναίκες (15, 67) ή σε ειδικούς ψυχιατρικούς πληθυσμούς, όπως σε πάσχοντες από διατροφικές διαταραχές (41, 157) ή σε νέους και μεσαίας ηλικίας πάσχοντες από δυσθυμία (144). Παράλληλα με τα ευρήματα αυτά, σύγχρονες ανασκοπήσεις, όπως των Amiaz & Seidman (6) και Ebinger et al. (60) περιγράφουν πως η συσχέτιση χαμηλής τεστοστερόνης και κατάθλιψης ενδεχομένως να παρατηρείται μόνο σε επιλεκτικούς πληθυσμούς, όπως είναι οι

υπογοναδικοί άνδρες, άντρες με πρώιμης έναρξης κατάθλιψη και / ή τους πάσχοντες από τον ιό HIV άνδρες.

Βέβαια, οι Santoro et al. (215) και Morsink et al. (162), σε έναν μεγάλο πληθυσμό υγιών γυναικών μεσαίας και μεγάλης αντίστοιχα ηλικίας, υποστήριξαν την ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων αυτών - χαμηλή τεστοστερόνη και καταθλιπτική διάθεση -, ενώ παρόμοιο εύρημα περιεγράφηκε σε νέες γυναίκες με ψυχογενή ανορεξία (155) · ομοίως, στην εργασία των Oulis et al. (180), σε μικρό δείγμα γυναικών με κατάθλιψη, διαπιστώθηκε η ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και ανδρογόνων, ενώ στα άτομα εκείνα με συννοσηρότητα με παθολογικό άγχος, τα επίπεδα των ανδρογόνων ήταν ακόμα χαμηλότερα.

Όσον αφορά ειδικά την DHEAS, αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν πως η χαμηλή συγκέντρωση της ορμόνης σχετίζεται με την καταθλιπτική διάθεση. Ενδεικτικά, στην έρευνα των Barrett-Connor et al. (15), εξετάστηκαν οι βαθμολογίες κατάθλιψης σε συνάρτηση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αρκετών στεροειδών ορμονών, σε 699 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της κοινότητας, ηλικίας 50-90 ετών, που δεν έκαναν χρήση αντισυλληπτικών, και οδήγησαν σε σύνδεση μόνο των χαμηλών επιπέδων της DHEAS με την Κατάθλιψη. Επιπλέον, σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατάθλιψη (152, 222) και με δυσθυμία (144), αντίστοιχα, διαπιστώθηκαν επίσης χαμηλά επίπεδα DHEAS.

Που οφείλονται όμως οι διαφοροποιήσεις στα ευρήματα; Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Vermeersch et al. (260) η οποία επέδειξε πως η ανάστροφη συσχέτιση τεστοστερόνης και καταθλιπτικών συμπτωμάτων επηρεάζεται από το μήκος της επανάληψης της γονιδιακής τριπλέτας CAG στο γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων. Επιπλέον, οι συνήθειες του τρόπου ζωής (κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα) ενδεχομένως να διαδραματίζουν σημαντικό μεσολαβητικό ρόλο στην παραπάνω σχέση (245).

## ***1.2. Μεταβολές της Κορτιζόλης και Κατάθλιψη (Βιβλιογραφία)***

Η κορτιζόλη, μια ορμόνη του stress που παράγεται από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ), εμπλέκεται σε διάφορες σημαντικές ανθρώπινες λειτουργίες, όπως είναι ο μεταβολισμός, η αγγειακή δραστηριότητα, καθώς και οι φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις (221).

Η κορτιζόλη επιδεικνύει ένα έντονο ημερήσιο ρυθμό, που χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση των επιπέδων με την αφύπνιση, που διαρκεί για χρονικό διάστημα 30 λεπτών

μετά την αφύπνιση (202), ενώ μειώνεται στη συνέχεια φθάνοντας σε ένα ναδίρ το βράδυ (104).

Οι μεταβολές της διάθεσης έχουν επίσης διερευνηθεί σε σχέση με την δραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων. Τα αυξημένα πρωινά επίπεδα κορτιζόλης στα παιδιά έχουν ήδη περιγραφεί ως πιθανός ενδείκτης ευαλωτότητας για την μετέπειτα ανάπτυξη κατάθλιψης (1, 57). Υπάρχουν αρκετές αναφορές που καταδεικνύουν τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό και τη σίελο καταθλιπτικών ασθενών (18, 80, 91, 165, 252), παρόλο που κάποιες μελέτες (198, 276) και μια μετα-ανάλυση 22 ελεγχόμενων μελετών (120) δεν εντοπίζουν ως σημαντικές τις μεταβολές αυτές.

Οι διαφορές αυτές στα αποτελέσματα ενδεχομένως αποδίδονται σε πολλά αίτια, όπως σε διαφορές στην μεθοδολογία που υιοθετήθηκε στην στατιστική ανάλυση, στον περιορισμένο αριθμό ατόμων των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν, σε εξωγενείς παράγοντες, όπως στη διαίτα, τη λήψη φαρμάκων, την ώρα της ημέρας που έγινε η αιμοληψία (118, 232), στο πλήθος των μετρήσεων καθώς και το είδος του λαμβανόμενου δείγματος – σίελος, πλάσμα, ούρα – , καθώς και στο εάν οι ψυχιατρικές πληροφορίες προέρχονται από διαφορετικές πηγές, δηλαδή τους γονείς, το ερευνητικό προσωπικό, τους εκπαιδευτικούς κλπ (218), στην εγγενή διαφοροποίηση στην έκκριση κορτιζόλης μεταξύ των υποκειμένων, αλλά και εντός του ίδιου υποκειμένου (20, 44), καθώς και να σχετίζεται με υπο- ή υπερ- έκκριση κορτιζόλης σε διαφορετικούς υποτύπους κατάθλιψης (26, 197, 276). Επιπλέον, οι διαφορές των υποκειμένων σε παράγοντες όπως το φύλο και η διάρκεια του ύπνου ενδεχομένως επηρεάζουν τη σχέση αυτή (257), ο χρόνος που μεσολαβεί από την αφύπνιση, για την καταγραφή της πρωινής κορτιζόλης ορού (55), καθώς επίσης η συνοσηρότητα με παθολογικό άγχος (254).

Ενδεικτικά, οι Bhagwagar et al. (18) περιέγραψαν την αυξημένη κορτιζόλη σιέλου με την αφύπνιση, σε 20 καταθλιπτικούς ασθενείς, που δεν ελάμβαναν αγωγή, σε σύγκριση με 40 υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς παρουσίασαν κατα 25% αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στην αφύπνιση· παρα ταύτα, 60 λεπτά μετά, τα επίπεδα κορτιζόλης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Παρομοίως, οι Pruessner et al. (203) επέδειξαν την θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων καταθλιπτικών συμπτωμάτων και της απάντησης κορτιζόλης κατά την αφύπνιση, σε νεαρά υγιή άτομα.

Ενδιαφέρον, επίσης παρουσιάζει η μετά ανάλυση συνόλου επτά μελετών από τους Burke et al. (31), στην οποία διαπιστώθηκε πως τόσο τα βασικά επίπεδα στον ορό, όσο και η απάντηση στον παράγοντα stress της κορτιζόλης, δεν διέφεραν μεταξύ των καταθλιπτικών υποκειμένων, και υποκειμένων χωρίς κατάθλιψη. Πάρα ταύτα, διαπιστώθηκε πως, μετά το



πέρας του παράγοντα stress, στα υποκείμενα εκείνα με κατάθλιψη, τα επίπεδα της κορτιζόλης δεν επαναφέρονταν.

Τα δεδομένα έως τώρα επισημαίνουν τον κεντρικό ρόλο που ενδεχομένως διαδραματίζει η λειτουργία του Ιπποκάμπου, ο οποίος φέρεται να εμφανίζεται ευάλωτος στα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης που παρατηρούνται στην κατάθλιψη (197, 238) · κάποιες εργασίες εντοπίζουν μειωμένο ιπποκάμπειο όγκο στους καταθλιπτικούς ασθενείς (12, 25), ενώ, στην μελέτη των Rosener et al. (199) εμφανίζεται η παραμόρφωση της επιφάνειας του ιπποκάμπου σε 27 καταθλιπτικούς ασθενείς, με τη χρήση της τοπογραφίας εγκεφάλου υψηλών διαστάσεων. Επιπλέον, η αύξηση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση, μεταβλητή που διαπιστώνεται πως επηρεάζεται σε καταθλιπτικά άτομα (18), φαίνεται να συνδέεται με εγκεφαλικές δομές όπως ο ιππόκαμπος, ο μετωπιαίος λοβός καθώς και ο υπερχιασματικός πυρήνας (73). Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να διευρύνονται και στις μελέτες σε ζώα, οι οποίες δείχνουν πως τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ενδεχομένως επηρεάζουν την εγκεφαλική ανάπτυξη μέσω της επιταχυνόμενης απώλειας νευρώνων (216), τις καθυστερήσεις στην μυελινοποίηση (59), καθώς και των ανωμαλιών στην αναπτυξιακά αναμενόμενο κλάδεμα (pruning) νευρώνων (130).

### ***1.3. Μεταβολές στους Λιπιδαιμικούς παράγοντες και Κατάθλιψη***

Εκτός όμως από τις στεροειδείς ορμόνες, εργασίες σε ενήλικες επισημαίνουν τη σύνδεση καταθλιπτικών συμπτωμάτων με διακυμάνσεις στο λιπιδικό προφίλ των υποκειμένων. Άλλωστε, η χοληστερόλη αποτελεί τον ενορχηστρωτή της στεροειδικής ορμονικής σύνθεσης.

Τα λιπίδια (lipids) αποτελούν δομικά και λειτουργικά στοιχεία του κυττάρου, τα οποία προέρχονται τόσο από την τροφή, όσο και από την de novo σύνθεση. Η διακίνηση των λιπιδίων στον οργανισμό γίνεται με το πλάσμα, υδατικό διάλυμα όπου τα λιπίδια είναι σχεδόν αδιάλυτα. Για να υπερνικηθεί αυτή η δυσκολία σχηματίζονται συμπλέγματα μεταξύ λιπιδίων και πρωτεϊνών, οι λιποπρωτεΐνες (lipoproteins) (54). Οι λιποπρωτεΐνες που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας μελέτης αποτελούν οι λιποπρωτεΐνες υψηλής

πυκνότητας (HDL), και χαμηλής πυκνότητας (LDL), - στις οποίες ανήκει και η λιποπρωτεΐνη Lp(a).

### **1.3.1. Ορισμοί: Χοληστερόλη ολική, HDL & LDL, τριγλυκερίδια**

Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, ενώ η σύνθεσή της συνεχίζεται και στον ενήλικο εγκέφαλο, αν και με χαμηλότερο ρυθμό από ό, τι όταν ο εγκέφαλος είναι αναπτυσσόμενος (52). Η χοληστερόλη αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της κυτταρικής πλασματικής μεμβράνης (129, 185), βοηθώντας στον προσδιορισμό της διαπερατότητας των μεμβρανών στα μόρια, καθώς και στα φορτισμένα ιόντα (52). Συνάμα, η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για το σχηματισμό της νευρικής συνάψεως (147). Κατά συνέπεια, αυτό καθιστά τη χοληστερόλη σημαντική για την ομαλή σηματοδότηση των νευρώνων. Περίπου το 25% της συνολικής ανθρώπινης χοληστερίνης βρίσκεται στον εγκέφαλο, όπου παράγεται τόσο από αστροκύτταρα όσο και από ολιγοδενδρογλία. Σχεδόν όλη η χοληστερόλη του εγκεφάλου είναι μη-εστεροποιημένη, και περίπου το 70% της χοληστερόλης του εγκεφάλου βρίσκεται στη μυελίνη και η υπόλοιπη χοληστερόλη βρίσκεται σε νευρωνικές και αστροκυτταρικές κυτταρικές μεμβράνες. Η χοληστερόλη στον εγκέφαλο συντίθεται τοπικά, λόγω της παρουσίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αυτό καθιστά την ανακύκλωση της χοληστερόλης του εγκεφάλου από τις απολιποπρωτεΐνες ιδιαίτερα σημαντική, καθώς είναι λίγη η χοληστερίνη που προέρχεται απευθείας από την λιποπρωτεϊνική χοληστερίνη που βρίσκεται στην κυκλοφορία (19). Σχεδόν κάθε κύτταρο του σώματος μπορεί να συνθέσει τη χοληστερόλη από το Ακετυλοσυνένζυμο Α, ενώ οι απολιποπρωτεΐνες βοηθούν στη μεταφορά της χοληστερόλης σε όλο το σώμα, και διευκολύνουν την πρόσληψη χοληστερόλης από τα κύτταρα. Η σύζευξη της χοληστερόλης με μια απολιποπρωτεΐνη (όπως επίσης και άλλα μόρια, όπως φωσφολιπίδια και τριακυλογλυκερόλες που μπορούν να περιβάλλουν το λιπίδιο) είναι γνωστή ως λιποπρωτεΐνη (170). Το μόριο χοληστερόλης διαφέρει επομένως από την ολική χοληστερόλη, όπως αναφέρεται σε κλινικούς όρους, κατά τους οποίους αφορά στη σύνθεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) καθώς και των τριγλυκεριδίων (271). Η LDL είναι γνωστή ως «κακή χοληστερόλη» με την πιθανότητα να δημιουργηθεί πάνω στα τοιχώματα της αρτηρίας, και να σχηματίσει αθηρωματικές πλάκες. Η HDL είναι η «καλή» χοληστερόλη, καθώς τα υψηλότερα επίπεδα HDL μπορούν να αποτρέψουν τις καρδιακές παθήσεις, αφαιρώντας χοληστερόλη από τις πλάκες. Τα τριγλυκερίδια είναι μια μορφή

σωματικού λίπους που συμπληρώνει επίσης τη συνολική χοληστερόλη. Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων μπορούν επίσης να συμβάλουν σε υψηλό επίπεδο ολικής χοληστερόλης (272).

### **1.3.2. Απολίποπρωτείνες (Apo):**

Οι αποπρωτείνες είναι το πρωτεϊνικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών που είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά των λιπιδίων. Συνδυάζονται με ελεύθερη χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιπίδια και τριακυλογλυκερόλες, σχηματίζοντας λιποπρωτεΐνες. Η λειτουργία των αποπρωτεϊνών είναι κυρίως να καταστήσει τις λιποπρωτεΐνες σταθερές και διαλυτές στο αίμα. Συνεπώς, διατηρούν τη δομή των λιποπρωτεϊνών, δρουν ως συμπαραγόντες σε ενζυματικές αντιδράσεις, καθώς και ως προσδέματα στους υποδοχείς λιποπρωτεϊνών (170). Οι αποπρωτεΐνες που αποτελούν αντικείμενο μελέτης στην παρούσα εργασία είναι οι Apo A1 και Apo B.

#### **1.3.2.1. Απολίποπρωτεΐνη Apo A1**

Η απολίποπρωτεΐνη αυτή είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό της HDL (110, 281). Επίσης, διευκολύνει την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τους ιστούς για την απέκκριση, ενώ λειτουργεί ως συμπαραγόντας της ακετυλοτρανσφεράσης της λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT) (4). Η Apo A1 υπάρχει στους νευρώνες του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (74, 186), εύρημα που πιστοποιεί πιθανό ρόλο της στη γνωστική και πνευματική διαδικασία. Συντίθεται στο πλάσμα και εισέρχεται στον εγκέφαλο μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η μείωση της Apo A1 έχει σχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (183, 272).

#### **1.3.2.2. Απολίποπρωτεΐνη Apo B**

Η απολίποπρωτεΐνη αυτή παράγεται κυρίως στο ήπαρ και το έντερο (48) και βρίσκεται σε δύο μορφές, με το όνομα Apo B48 και Apo B100 (93). Είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό στις λιποπρωτεΐνες LDL και VLDL, και στις χυλομικρόνες πλάσματος. Το Apo B100 βρίσκεται σε μικροτερο βαθμό επίσης σε λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL) και την HDL (38). Η αλληλεπίδραση μεταξύ της LDL και του υποδοχέα LDL προκαλείται από το Apo B100 (204). Η τροποποίηση του γονιδίου Apo B

στα ποντίκια μπορεί να οδηγήσει σε υδροκεφαλία ή εξωκεφαλία, δείχνοντας έναν πιθανό σημαντικό ρόλο της στην ανάπτυξη του ΚΝΣ (100, 271).

### **1.3.3. Λιπιδαιμικοί Παράγοντες και Κατάθλιψη (Βιβλιογραφία):**

Τα επίπεδα λιπιδαιμικών παραγόντων στον ορό θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτελέσουν προσιτούς βιολογικούς δείκτες για τις καταθλιπτικές διαταραχές, λόγω της σχετικής εύκολης δειγματοληψίας και του χαμηλού κόστους τους (46).

Αρκετοί έως τώρα συγγραφείς επεδίωξαν να μελετήσουν τα επίπεδα των λιπιδαιμικών παραγόντων σε πάσχοντες από Καταθλιπτική διαταραχή. Τα δεδομένα έως τώρα είναι αντικρουόμενα, καθώς στις περισσότερες από τις μελέτες έχει καταδειχθεί η παρουσία διαταραγμένου λιπιδικού προφίλ στους ασθενείς αυτούς, όμως σε ορισμένες εξ αυτών δεν επιβεβαιώνεται το παραπάνω εύρημα.

Πιο ειδικά, αρκετές μελέτες δεν κατέδειξαν συσχέτιση μεταξύ χοληστερόλης και κατάθλιψης, όπως σε δύο μελέτες που αφορούν νέα υγιή άτομα (58, 143), σε δείγμα αντρών πρώην στρατιωτών μέσης ηλικίας (72), σε μεγάλο κοινοτικό δείγμα ηλικιωμένων ατόμων (148), σε νοσηλευόμενους ασθενείς με κατάθλιψη (47), καθώς επίσης και σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (33, 178). Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα, υποστηρίχθηκε πως η διαιτητική μείωση της χοληστερόλης ενδεχομένως να μην επιδεινώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα. (42, 265, 267).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης και κατάθλιψης: σε μελετούμενο δείγμα υγιών γυναικών μέσης ηλικίας από την Σουηδία, οι ερευνητές διαπίστωσαν μια ανάστροφη σχέση μεταξύ της ολικής χοληστερόλης και σοβαρότητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (102), ενώ επίσης ανάστροφη σχέση ολικής χοληστερόλης και του πηλίκου ολικής χοληστερόλης / HDL με την Κατάθλιψη περιεγράφηκε και σε υγιείς νέες γυναίκες (241). Παρόμοια σχέση χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης και κατάθλιψης εντοπίστηκε και σε άλλου είδους δείγματα, που αφορούσαν νέες υγιείς γυναίκες στην αρχική περιγεννητική περίοδο (168), καθώς επίσης και στην μετά τον τοκετό περίοδο (250), σε υγιείς παχύσαρκες γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (27, 251), σε άτομα με μείζονα κατάθλιψη (83, 92, 142, 189), σε βίαιους ψυχιατρικούς ασθενείς (98), σε άντρες μέσης ηλικίας με χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης σε χρόνια βάση (188, 236), καθώς και σε κοινοτικό πληθυσμό που

επισκέφτηκε δομή πρωτοβάθμιας φροντίδας για ποικίλα ζητήματα υγείας (207), όπως επίσης και σε ηλικιωμένους άντρες (3, 160).

Βέβαια, μερικές μελέτες εντόπισαν θετική συσχέτιση μεταξύ χοληστερόλης και κατάθλιψης· σε εξωτερικούς ασθενείς στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας που προσήλθαν για τον τακτικό τους έλεγχο (134), σε υγιείς Ιάπωνες πρωτοετείς φοιτητές (166), και ίδιας εθνικότητας άντρες εργάτες μεγαλύτερης ηλικίας (167), σε καταθλιπτικούς ασθενείς (209) και άντρες εμφραγματίες (255).

Όσον αφορά την λιποπρωτεΐνη HDL - C, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την ανάστροφη σύνδεση με την κατάθλιψη, εστιάζοντας σε νέα υγιή άτομα (145), σε μέσης ηλικίας γυναίκες (102), και άντρες (103), όπως επίσης και σε άτομα με μείζονα κατάθλιψη (142). Πάρα ταύτα, άλλες μελέτες, σε ποικίλες μελετούμενες ομάδες, δεν κατέληξαν σε μια σταθερή σχέση μεταξύ των παραγόντων αυτών, με την κατάθλιψη να εξετάζεται είτε ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) (58, 72, 241), είτε ως ψυχολογική κατάσταση (state) (3, 47).

Επίσης, όσον αφορά τη σχέση της LDL-C ή των τριγλυκεριδίων και της Κατάθλιψης, τα δεδομένα παραμένουν αντικρουόμενα. Πιο ειδικά, κάποιες μελέτες καταδεικνύουν την έλλειψη συσχέτισης (47, 58, 72, 102, 142, 143). Βέβαια, πρόσφατες συγχρονικές μελέτες διαπιστώνουν υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων σε μεγάλα δείγματα καταθλιπτικών ασθενών στα πλαίσια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής ή διπολικής διαταραχής (64, 159, 173), ενώ σε λιγότερες συγκριτικά μελέτες εντοπίζεται συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεΐνης LDL-C, και της παρουσίας κατάθλιψης (3, 27, 189, 241). Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μεταανάλυση 43 μελετών από τους Persons & Fiedorowicz (193), που επίσης εντοπίζει ανάστροφη συσχέτιση του LDL-C με την Κατάθλιψη.

Επιπλέον, μερικές μελέτες διαπιστώνουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και της αθηρωματογόνου λιποπρωτεΐνης A (65, 92).

Επιπρόσθετα, όσον αφορά τις απολιποπρωτεΐνες, διάφορες μελέτες που αφορούν σε ενήλικες καταδεικνύουν τα χαμηλά επίπεδα της A1 καθώς και τα υψηλά επίπεδα της B (123, 214, 217, 224). Βέβαια, κάποιες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν τις παραπάνω συσχετίσεις (177, 223).

Επιπλέον, υποστηρίζεται πως η σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων φαίνεται να συσχετίζεται με τα χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης (205), ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Huang & Chen (103), κατά την οποία, σε μεγάλο δείγμα 100

ασθενών με διαταραχές του καταθλιπτικού φάσματος, περιγράφει διαφορά στο λιπιδικό προφίλ – όχι όμως για την χοληστερόλη - μεταξύ άτυπης κατάθλιψης και μελαγχολίας.

Παράγοντες που φαίνεται να διαραματίζουν ουσιώδες ρόλο στην ασυμφωνία (discrepancy) των ευρημάτων, αφορούν είτε την ποικιλομορφία στο μέγεθος του δείγματος, είτε στην ασυμφωνία μεταξύ των χαρακτηριστικών των ατόμων που υπεβλήθησαν σε έλεγχο, είτε όμως και στον διαφορετικό μεθοδολογικό σχεδιασμό που ακολουθήθηκε.

Επιπρόσθετα, μελέτες που έχουν λάβει χώρα μέχρι στιγμής περιγράφουν πως τα επίπεδα λιπιδίων επηρεάζονται, πέραν την κατάθλιψης, και από διάφορους άλλους επίκτητους και ενδογενείς παράγοντες, σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι οι διαιτητικές συνήθειες (101, 225), η φυσική άσκηση (146, 239), το κάπνισμά (169), η παχυσαρκία (95), η χρήση ορισμένων φαρμάκων και αλκοόλης (108, 176, 206), διάφορα συστηματικά νοσήματα (200), η ηλικία (21), η εθνικότητα (133), αλλά και το συναισθηματικό stress (53, 175).

Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζει η περιγραφή πως τα επίπεδα στεροειδών ορμονών ενδεχομένως επηρεάζουν την ενδοεγκεφαλική συγκέντρωση χοληστερόλης (16). Η μεσολάβηση αυτή των ορμονών, θα μπορούσε να ερμηνεύσει την ποικιλομορφία των ευρημάτων στη σύνδεση κατάθλιψης και λιπιδίων στο αίμα, σε συνάρτηση με το φύλο, καθώς και την ηλικιακή φάση που βρίσκονται τα υπό μελέτη υποκείμενα (139).

Παρόλο που ακόμα δεν είμαστε σε θέση να ορίσουμε την αιτιολογική σχέση και την κατεύθυνση της σύνδεσης Λιποπρωτεϊνικών παραγόντων και Κατάθλιψης, τα έως τώρα ερευνητικά δεδομένα φαίνεται να σκιαγραφούν διάφορες κλινικές προεκτάσεις· εάν ένας ασθενής υφίστανται θεραπεία για κατάθλιψη, είναι ίσως απαραίτητο να παρακολουθούνται τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, καθώς η μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ενδέχεται να συνοδεύεται και με την ειδική μεταβολή τους στο αίμα. Επεκτείνοντας την θέση αυτή, διερευνάται το ενδεχόμενο τα επίπεδα λιπιδίων να αποτελούν δείκτη κλινικής ανταπόκρισης στην αντικαταθλιπτική θεραπεία των ασθενών αυτών (187, 234).

### **1.3.4. Βιολογικά ‘μονοπάτια’ (pathways) που συνδέουν άμεσα την Κατάθλιψη με τις μεταβολές στα λιπίδια.**

Η υπόθεση της άμεσης βιολογικής σύνδεσης ανάμεσα στα επίπεδα λιπιδίων και την κατάθλιψη δεν έχει μέχρι στιγμής αποσαφηνιστεί. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, διαφορές στο μεθοδολογικό σχεδιασμό, καθώς και συγχυτικοί παράγοντες, οι οποίοι και σχετίζονται με τις ανθυγιεινές συνήθειες ζωής (106, 256), την ηλικία, το φύλο και τη βαθμίδα εκπαίδευσης – εργασίας (29), τη φυσική κατάσταση (131), τις διαιτητικές συνήθειες και φαρμακευτικές παρεμβάσεις (37, 42, 167, 189), το κάπνισμα, το αλκοόλ (95, 97), τις σωματικές νόσους (28), τις μεταβολές στην όρεξη (143, 264), καθώς και το άγχος (241) φαίνεται να επηρεάζουν τη σχέση αυτή. Επιπλέον, έχουν διατυπωθεί και οι υποθέσεις πως οι χαμηλές συγκεντρώσεις λιπιδίων μπορεί να είναι συνέπεια την πτωχής σωματικής υγείας, της μειωμένης όρεξης και πρόσληψης τροφής που περιγράφεται στους καταθλιπτικούς ασθενείς (139, 231). Επίσης, ο σχεδιασμός των παραπάνω ερευνών δεν επιτρέπει το να διατυπωθούν ασφαλείς θέσεις σχετικά και με την κατεύθυνση της σχέσης αυτής.

Επιπλέον, είναι γνωστό πως η Κατάθλιψη πρόκειται για μια μη ομοιογενής ομάδα ψυχιατρικών διαταραχών, με ενδεχόμενη ποικιλομορφία όσον αφορά έκφραση των υποτύπων (κλινική εικόνα, φυσική πορεία, αιτιοπαθογένεια) (135). Ως εκ τούτου, θα ήταν παρακινδυνευμένο να υποστηριχθεί πως οι βιολογικές διαδικασίες μέσα από τις οποίες οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με τις μεταβολές στην χοληστερίνη είναι παρόμοιες.

#### **1.3.4.1. Λιπίδια και Μεταβολές στη Σεροτονινεργική λειτουργία**

- Συγκριτικά με τις άλλες υποθέσεις, οι μεταβολές στην σεροτονίνη πιθανώς να παίζουν τον πιο σημαντικό ρόλο στη σχέση λιπιδίων και κατάθλιψης. Πιο ειδικά, έχει αναφερθεί πως τα χαμηλά επίπεδα λιπιδίων μπορεί να οδηγήσουν σε αντίστοιχη μείωση στην κεντρική σεροτονινεργική δραστηριότητα. Επιπλέον, οι χαμηλές συγκεντρώσεις σεροτονίνης έχουν ανιχνευτεί σε άτομα με κατάθλιψη. Τα λιπίδια φαίνεται να κατέχουν πολλούς νευροβιολογικούς ρόλους και ενδέχεται να επηρεάζουν τη συναισθηματική διάθεση μέσω της τροποποίησης των μεμβρανών των νευρώνων, της επιβίωσης των νευρώνων, των δενδριτικών αποφύσεων, της μυελίνης, του σχηματισμού των συνάψεων, της ενζυμικής λειτουργίας, της

απορρόφησης και μεταφοράς λιποδιαλυτών βιταμινών και τοξινών, καθώς και μέσω της επίδρασής τους στην παραγωγή, επαναπρόσληψη, ή μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών (69, 147, 153, 187). Ιδιαίτερα αντιπροσωπευτική των παραπάνω υποθέσεων, είναι η εργασία των Engelberg et al. (63), οι οποίοι από παρατηρήσεις σε ποντίκια, υποστήριξαν πως η μείωση της χοληστερόλης στον ορό ενδέχεται να μειώνει την περιεκτικότητά της στην μεμβράνη των εγκεφαλικών κυττάρων, να μειώνει το μικροϊξώδες των λιπιδίων, και να περιορίζει την αποκάλυψη των πρωτεϊνικών υποδοχέων σεροτονίνης στην επιφάνεια της μεμβράνης, με αποτέλεσμα την μειωμένη πρόσληψη σεροτονίνης από το αίμα, και έτσι, την μειωμένη είσοδό της στα εγκεφαλικά κύτταρα. Κατά συνέπεια, η μεταβολή του λιπιδικού περιεχομένου των εγκεφαλικών κυττάρων ενδέχεται να επιδρά στην σεροτονινεργική λειτουργία, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τη διάθεση (248, 261, 270). Η έρευνα των Kaplan et al. (112) υποστήριξε το ευρημα αυτό σε έφηβους πιθήκους, καθώς εκείνοι οι οποίοι κατανάλωσαν διαίτα χαμηλή σε χοληστερίνη επεδείξαν χαμηλότερη συγκέντρωση συγκέντρωση 5-Υδροξυινδολοξεϊκό οξύ (HIAA), μεταβολίτης ενδεικτικός της σεροτονινεργικής λειτουργίας, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, σε σχέση με εκείνα τα πειραματόζωα που κατανάλωσαν δίαιτα υψηλής χοληστερίνης. Πάρα ταύτα, ορισμένες έρευνες δεν επιβεβαιώνουν τη σύνδεση χοληστερίνης και σεροτονινεργικής λειτουργίας, με αντιπροσωπευτική εκείνη των Hibbeln et al. (97). Εν αντιθέσει, προτείνουν τον ουσιαστικό ρόλο που ενδεχομένως διαδραματίζουν τα Ω-3 λιπαρά οξέα. Επιπρόσθετα οι Parakostas et al. (187) υποστηρίζουν πως στη δυσλειτουργία της σεροτονίνης μπορεί να συνεισφέρουν όχι μόνο τα χαμηλά επίπεδα χοληστερίνης, αλλά και τα υψηλά.

- Οι Maes et al. (141), από την άλλη πλευρά, δεν κατάφεραν να εντοπίσουν χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης στους καταθλιπτικούς ασθενείς του, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, σε αντίθεση με το πηλίκιο εστεροποιημένης χοληστερίνης που βρέθηκε χαμηλότερο στην πρώτη ομάδα. Βασισμένοι στο εύρημα αυτό, υποστήριξαν πως η χαμηλή εστεροποίηση της χοληστερίνης είναι εκείνη που ενδεχομένως επιφέρει έναν βαθμό ευαλωτότητας στην κατάθλιψη μέσω μεταβολών στο μικροϊξώδες της κυτταρικής μεμβράνης.

#### **1.3.4.2. Καταθλιπτικά Συμπτώματα, αυξημένη Χοληστερίνη και αθηρωματογόνο λιπιδικό προφίλ**



Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σε αντίθεση με την πλειονότητα των ερευνών, μερικές μελέτες έχουν καταδείξει αθηρωματογόνο προφίλ λιπιδίων σε υποκείμενα με κατάθλιψη. Για την ερμηνεία της παραπάνω σύνδεσης, μελέτες έχουν εστιάσει στους εξής μηχανισμούς:

- Η αυξημένη κορτιζόλη σε ασθενείς με κατάθλιψη φαίνεται να διευκολύνει την εναπόθεση του κοιλιακού λίπους το οποίο, με τη σειρά του, εμφανίζεται πιο ευαίσθητο σε λιπολυτικούς παράγοντες (99, 212, 259). Επιπλέον, η αύξηση της Κορτιζόλης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων που κυκλοφορούν στο αίμα, τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν τη σύνθεση λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) στο ήπαρ με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις Τριγλυκεριδίων (9, 275).
- Το αθηρωματογόνο λιπιδικό προφίλ ενδεχομένως συνδέεται με την κατάθλιψη, και μέσω της ελλειμματικής οξυγόνωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ακολούθως της μερικής εγκεφαλικής υποξίας που προκαλεί (82).
- Επίσης, το μοντέλο λιπόλυσης που κινητοποιείται από το stress, όπως περιγράφηκε από τους McCann et al. (149) πιθανώς να διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τη βιολογική σύνδεση λιπίδια – stress, η επαγόμενη, λόγω του stress, κινητοποίηση του νοραδρενεργικού συστήματος και ακολούθως των κατεχολαμινών, ενδέχεται να πυροδοτεί την λιπόλυση μέσω της ενεργοποίησης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Έτσι, τα παραγόμενα ελεύθερα λιπαρά οξέα από την παραπάνω διαδικασία διατίθενται στο ήπαρ και την κυκλοφορία προκειμένου να παραχθούν οι λιποπρωτεΐνες (39, 119, 149, 206). Επιπλέον, έχει καταδειχθεί τόσο σε *in vivo*, όσο και *in vitro* συνθήκες, πως η νοραδρεναλίνη ευοδώνει τη δραστηριότητα του ηπατικού 3-υδρόξυ-3-μέθυλο-γλουτάρυλο-συνένζυμο Α αναγωγή (HMG-CoA) σε ζώα, κινητοποιώντας έτσι την σύνθεση χοληστερίνης (49, 50).

#### **1.3.4.3. Άλλοι μηχανισμοί για τις μεταβολικές αλλαγές στους Καταθλιπτικούς ασθενείς.**

Οι μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν σε ασθενείς με Μείζονα Κατάθλιψη πιθανώς να αποδίδονται και σε γενετικές μεταβολές στην κωδικοποίηση των λιποπρωτεϊκών (188),

ενώ άλλες θεωρίες περιγράφουν μεταβολές στην ιντερλευκίνη 2 (111), στον αριθμό των συνολικών T λεμφοκυττάρων (156), στο ρυθμό έκκρισης μελατονίνης σε συνάρτηση με την έκκριση κορτιζόλης (30), την επίδραση της ιντερλευκίνης 2 στη μείωση της μελατονίνης (191), την επαγωγή του Οξειδωτικού stress και της Λιπιδικής Υπεροξειδωσης (77, 105) καθώς και την ενεργοποίηση άλλων αυτοάνοσων φλεγμονωδών μηχανισμών στους καταθλιπτικούς ασθενείς (90, 142).

Οι παραπάνω βιολογικοί μηχανισμοί σύνδεσης λιπιδαιμικών ανωμαλιών και Κατάθλιξης σημειώνονται συνοπτικά στον **πίνακα 1. που ακολουθεί:**

Engelberg et al. 1992; Kaplan et al. 1994	Μεταβολές στην σεροτονινεργική λειτουργία
Veen et al. 2009; Tsigos & Chrousos, 2002; Pervanidou & Chrousos, 2011.	Αύξηση στην Κορτιζόλη και υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ.
Glueck et al. 1993	Ελλιπής οξυγόνωση ερυθρών αιμοσφαιρίων.
McCann et al. 1995	Κινητοποίηση Νοραδρενεργικού συστήματος και Κατεχολαμινών
Partonen et al. 1999	Γενετικές μεταβολές στην κωδικοποίηση των λιποπρωτεϊνών
Kabanchick et al. 2004	Μεταβολές στην ιντερλευκίνη 2
Mohr et al. 2004	Αριθμός των συνολικών T λεμφοκυττάρων
Buckley et al. 2010	Έκκριση μελατονίνης σε συνάρτηση με την έκκριση κορτιζόλης
Penttinen et al. 1995	Επίδραση της ιντερλευκίνης 2 στη μείωση της μελατονίνης.
Hwang ES et al. 2007; Gaflecki P et al. 2009	Επαγωγή του Οξειδωτικού stress και Λιπιδικής Υπεροξειδωσης
Grunfeld & Feingold, 1992; Maes et al. 1997	Άλλοι αυτοάνοσοι φλεγμονώδεις μηχανισμοί.

#### **1.3.4.4. Το σύστημα του stress και η μεσολάβησή του για την κατανόηση της σχέσης της Κατάθλιψης με τις μεταβολικές οδούς.**

Εναρμονίζοντας και εμπερικλείωντας τα παραπάνω δεδομένα στο σύστημα του stress, όπως περιγράφηκε από τον Chrousos, η κατάθλιψη αποτελεί τόσο έναν εσωτερικό παράγοντα πυροδότησης stress (internal stressor), όσο και μια συνέπεια της απορύθμισης (maladaptation) του συστήματος αυτού, με αποτέλεσμα να διαμορφωθεί μια επιζήμια ομοιόσταση (Αλλόσταση) που οδηγεί τόσο σε μεταβολικές διαταραχές, όσο και σε περαιτέρω ψυχοπαθολογικές εκφράσεις. Συγκεκριμένα, το δίκτυο αυτό επηρεάζει τις βιο-ψυχολογικές αντιδράσεις στο stress, και εντοπίζεται τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όσο και στην περιφέρεια του οργανισμού· αποτελείται κυρίως από το σύστημα της υποθαλαμικής ορμονικής εκκυσής κορτικοτροπίνης CRH, η οποία ρυθμίζει τον άξονα HPA, καθώς και το σύστημα της νορεπινεφρίνης στον υπομέλα τόπο του εγκεφαλικού στελέχους, το οποίο ρυθμίζει τόσο την διέγερση, όσο και το αυτόνομο (συμπαθητικό) νευρικό σύστημα.

Κατα συνέπεια, το παρατεταμένο χρόνιο stress ενός υποκειμένου με κατάθλιψη μπορεί, μέσω της αλλόστασης που προκαλεί στο παραπάνω σύστημα, να οδηγήσει τόσο σε περαιτέρω επιδείνωση της συναισθηματικής του κατάστασης, μέσω της επιζήμιας δράσης του σε εγκεφαλικές δομές και λειτουργίες που σχετίζονται με τον φόβο, τον θυμό και την αμοιβή/τιμωρία, όσο και σε αθηρωματογόνες λιπιδαιμικές μεταβολές.

Με άλλους όρους, η παθογένεση των παραπάνω – τόσο βιοχημικών, όσο και ψυχικών - σχετιζόμενων με stress διαταραχών, μπορεί να εξηγηθεί από την παρατεταμένη, υπερβολική έκκριση και τις επιδράσεις των κύριων ορμονικών μεσολαβητών (mediators) του στρες και του συνδρόμου ασθενείας (sickness syndrome), καθώς και τις επιπτώσεις αυτών, στις δραστηριότητες των πολλαπλών μηχανισμών ομοιόστασης του παραπάνω συστήματος.

Κατά συνέπεια, οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων καθώς και η κατάθλιψη, αντιπροσωπεύουν χρόνιες, δυσπροσαρμοστικές συνέπειες των δύο αυτών εγγενών διεργασιών, των οποίων οι ορμονικοί μεσολαβητές, υπό φυσιολογικές συνθήκες, παράγονται σε καθορισμένα χρονικά και ποσοτικά πλαίσια, αλλά στην προκειμένη περίπτωση, λόγω του παρατεταμένου stress, οι διεργασίες αυτές έχουν απορρυθμιστεί (34, 35, 36, 194).

Οι παραπάνω διεργασίες απεικονίζονται στο **εικόνα 1**:

**ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ**



Εσωτερικοί  
παράγοντες Stress (πχ  
**Κατάθλιψη**),  
Διατροφή, Γενετικές  
Διαφοροποιήσεις,  
Γήρανση



**ΣΥΣΤΗΜΑ STRESS**

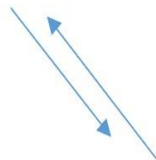


**ΒΑΣΙΚΟΙ ΑΞΟΝΕΣ**



**ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ ΥΠΟΦΥΣΗ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ**

**ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

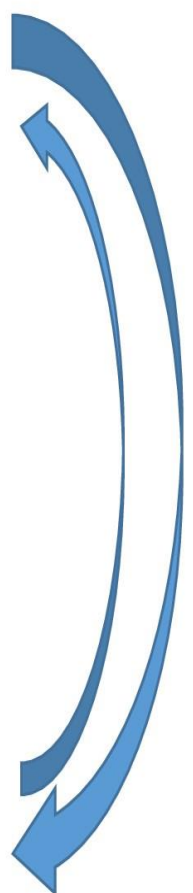
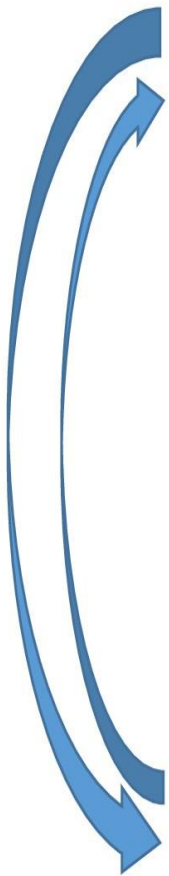


**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ**

πχ Δυσλιπιδαιμία (↑TG, ↑LDL, ↓HDL, ↓ApoA1, ↑ApoB),  
↑Κορτιζόλη, ↑Νορεπινεφρίνη, E2, T, ↓TSH)



**ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ, ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ (ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΤΗΣ  
ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ STRESS)**



#### **1.4. Η διαταραχή της κατάθλιψης στα παιδιά και τους εφήβους**

Η κατάθλιψη στα παιδιά και εφήβους αποτελεί μια σοβαρή ασθένεια με υψηλή συχνότητα στο γενικό πληθυσμό (40). Συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικότητας, συναισθηματικές και συμπεριφορικές διαταραχές στην ενηλικίωση, ανάπτυξη μεταβολικών ανωμαλιών, και γενικότερα αύξηση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (249).

Η διαταραχή της κατάθλιψης στα παιδιά και τους εφήβους αποτελεί μια επίμονη κατάσταση διαταραγμένης διάθεσης, με μειωμένη διάθεση για ευχάριστες δραστηριότητες, αθλήματα, φίλους ή σχολείο και γενικότερο συναίσθημα αναξιότητας. Τα κεντρικά σημεία και συμπτώματα της μείζονος κατάθλιψης είναι παρόμοια σε όλες τις ηλικιακές φάσεις, η έκφραση όμως των χαρακτηριστικών της ενδέχεται να μεταβάλλεται ανάλογα με το αναπτυξιακό επίπεδο του ατόμου (137, 249).

Σημαντική ιδιαιτερότητα, όσον αφορά το ηλικιακό φάσμα των παιδιών και εφήβων, είναι οι πολλαπλές επιδράσεις που δέχεται το άτομο, και οι οποίες συνδέονται με τις μεταβολές της διάθεσης, τόσο σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο αλλαγών που υφίσταται η ίδια η μορφολογία του σώματος.

Η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης αυξάνεται από την παιδική ηλικία έως την εφηβεία, και αυτό μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με τις ορμονικές αλλαγές κατά την εφηβεία και τις επιδράσεις τους στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Εως τώρα μελέτες υποστηρίζουν την συγκριτική υπεροχή παραγόντων που επηρεάζουν τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα, ως τους πιο σημαντικούς παράγοντες που μεσολαβούν για την ανάπτυξη κατάθλιψης στις έφηβες γυναίκες (7).

Αξιοσημείωτο, επιπλέον, είναι πως η κατάθλιψη που έχει έναρξη στην παιδική ηλικία ενδεχομένως αντιπροσωπεύει μια πιο σοβαρή μορφή της κατάθλιψης σε σχέση με την διαταραχή που ξεκινάει στην ενήλικη ζωή (211).

Επιπλέον, η εφηβεία αποτελεί μία περίοδο αυξημένης ευαλωτότητας στο stress. Η παρουσία στρεσογόνων παραγόντων στη διάρκεια αυτής της σημαντικής περιόδου ανάπτυξης μπορεί να επιφέρει παρατεταμένη αλλόσταση, σε ποικίλες βιοχημικές και ορμονικές οδούς. Επιπρόσθετα, ο νεαρός, αναπτυσσόμενος εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στο στρες, καθώς δεν έχει «γαλουχηθεί» σε προηγούμενες χρήσιμες εμπειρίες

στις οποίες μπορεί να ανατρέξει προκειμένου να μάθει να διαχειρίζεται την τωρινή στρεσογόνο κατάσταση (34).

Η κλινική εικόνα της εφηβικής κατάθλιψης είναι συχνά άτυπη, και, ως εκ τούτου, ενίοτε δύσκολη στον εντοπισμό και διάγνωση (132), με γνωρίσματα όπως η αντικοινωνική συμπεριφορά, η χρήση ουσιών, η ευερεθιστότητα και η επιθετικότητα (211). Επιπλέον, η απαντητικότητα του άξονα ΥΥΕ στους εφήβους φαίνεται να επηρεάζεται από την βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων ή από την συγκριτική υπεροχή συναισθηματικών ή νευροφυτικών στοιχείων στην συνολική καταθλιπτική εικόνα (161).

Όλα τα παραπάνω στοιχεία καθιστούν ακόμη πιο δύσκολη τη διερεύνηση της βιολογικής συνιστώσας στην αιτοπαθογένεια της κατάθλιψης.

Η έως τώρα έρευνα εστιάζει κατά κύριο λόγο σε ενήλικες, ενώ οι περιπτώσεις που το δείγμα μελέτης αφορά παιδιά και εφήβους είναι συγκριτικά λίγες και, παρομοίως, δεν οδηγούν σε σταθερά συμπεράσματα (8, 81, 87, 88, 172, 184, 242, 243, 266). Πάρα ταύτα, οι περισσότερες μελέτες παιδικής και εφηβικής κατάθλιψης έχουν παρακολουθήσει την μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στις μελέτες σε ενήλικες (279).

Μεγάλο μέρος των μελετών που εξετάζουν τη σχέση των βιολογικών δεικτών που αναφέρθηκαν κινείται σε δύο πτυχές: η μία αφορά τη συσχέτιση των βιολογικών αυτών μεταβλητών με την ανάπτυξη κλινικής καταθλιπτικής διαταραχής, ενώ η άλλη την σχέση τους με την σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Στη δεύτερη περίπτωση το δείγμα μελέτης συχνά αποτελείται από κοινοτικό πληθυσμό, και όχι κλινικούς ασθενείς.

Η περίοδος της εφηβείας υπολογίζεται ως η ιδανική περίοδος της ανάπτυξης για την διερεύνηση της σχέσης περιβαλλοντικών και βιολογικών παραγόντων σε συνάρτηση με τα επακόλουθα του stress και την ανάπτυξη συμπεριφορικών και συναισθηματικών διαταραχών (244).

Επιπρόσθετα, πλεονέκτημα στην ερευνητική αναζήτηση είναι πως η παρουσία εξωγενών ανθυγιεινών συνηθειών (πχ κάπνισμα, αλκοόλ, ουσίες, υψηλή θερμιδική πρόσληψη τροφών), καθώς και η συννοσηρότητα με σωματικές και ψυχιατρικές παθήσεις, που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως συγχυτικοί παράγοντες (confounds), είναι, σε σχέση με το δείγμα ενηλίκων, περιορισμένα, δεδομένο που μας δίνει την προοπτική να οδηγηθούμε σε πιο ισχυρές συσχετίσεις (229).

Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες αφορούν ενήλικες ή ζώα, υπάρχουν συντριπτικές αποδείξεις ότι οι διαταραχές στο λιπιδικό προφίλ μπορεί να έχουν μια ιδιαίτερη επίδραση στα παιδιά και τους εφήβους στους οποίους ο εγκέφαλος εξακολουθεί να αναπτύσσεται και, συνάμα, μπορεί να αποτελούν σημαντικούς

παράγοντες κινδύνου για την απορρύθμιση της συμπεριφοράς και του συναισθήματος (227).

#### ***1.4.1. Διαγνωστικές υποκατηγορίες που αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης στους ασθενείς:***

Τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV για τις καταθλιπτικές διαταραχές στα παιδιά και στους εφήβους είναι ίδια με των ενηλίκων, με μικρές εξαιρέσεις που αναφέρονται ως υποσημειώσεις στα κριτήρια. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση των κριτηρίων του DSM για τη μείζονα κατάθλιψη, όχι μόνο στους ενήλικες, αλλά φυσικά και στα παιδιά και εφήβους (210).

Η διάγνωση της κλινικής κατάθλιψης στους συμμετέχοντες έλαβε χώρα με την χρήση του DSM-IV-TR, καθώς η παρούσα έρευνα σχεδιάστηκε και ξεκίνησε το 2009, τέσσερα δηλαδή έτη πριν την δημοσίευση του DSM-V.

#### ***1.4.2. Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή***

Το DSM-IV-TR ορίζει ως *μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο* ένα σύνδρομο στο οποίο τουλάχιστον πέντε από τα ακόλουθα συμπτώματα είναι παρόντα κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου 2 εβδομάδων:

- 1.Καταθλιπτική διάθεση (σε παιδιά και εφήβους μπορεί να είναι ευερέθιστη διάθεση)
- 2.Μείωση του ενδιαφέροντος ή απώλεια της ευχαρίστησης σε όλες σχεδόν τις δραστηριότητες
- 3.Διαταραχή του ύπνου.
- 4.Απώλεια βάρους ή διαταραχή της όρεξης (για τα παιδιά μπορεί να είναι αποτυχία πρόσληψης του αναμενόμενου βάρους)
- 5.Ελαττωμένη ικανότητα συγκέντρωσης ή αναποφασιστικότητα
- 6.Αυτοκτονικός ιδεασμός ή σκέψεις θανάτου
- 7.Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση
- 8.Κόπωση ή απώλεια ενέργειας
- 9.Αισθήματα αναξιότητας ή απρόσφορης ενοχής

Τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα πρέπει να είναι το μειωμένο ενδιαφέρον / ευχαρίστηση ή η καταθλιπτική διάθεση, ενώ τα συμπτώματα πρέπει να προκαλούν σημαντική υποκειμενική ενόχληση ή έκπτωση της λειτουργικότητας στον κοινωνικό, στον επαγγελματικό ή σε άλλους σημαντικούς τομείς. Το σύνδρομο δεν πρέπει να προκαλείται



από την άμεση δράση μιας ψυχοδραστικής ή φαρμακευτικής ουσίας ή να είναι το αποτέλεσμα μιας γενικής σωματικής κατάστασης, ενώ δεν θα πρέπει να εξηγείται καλύτερα ως πένθος ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή.

Επίσης το σύνδρομο αυτό καταθλιπτικών συμπτωμάτων δεν πρέπει να επικάθεται σε ψυχωτική διαταραχή (σχιζοφρένεια, σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή, παραληρητική διαταραχή ή ψυχωτική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς).

Η διαταραχή μπορεί να αξιολογηθεί ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή.

Επίσης μπορεί να εντοπιστεί η παρουσία ή μη ψυχωτικών συμπτωμάτων τα οποία μπορεί να είναι συμβατά ή μη συμβατά με τη διάθεση. Μπορεί ακόμα να προσδιοριστεί αν το επεισόδιο βρίσκεται σε μερική ή πλήρη ύφεση.

Όταν το επεισόδιο έχει διάρκεια τουλάχιστον δύο συνεχόμενα χρόνια, η κατάθλιψη πρέπει να διαγνωσθεί ως χρόνια (138).

### ***1.4.3. Δυσθυμική Διαταραχή***

Η διάγνωση της δυσθυμικής διαταραχής στα παιδιά και εφήβους μπορεί να τεθεί όταν υπάρχει καταθλιπτική ή ευερέθιστη διάθεση που διαρκεί για ένα χρόνο ή περισσότερο, ενώ το παιδί ή ο έφηβος δεν ήταν ποτέ ελεύθερος συμπτωμάτων για περισσότερο από 2 μήνες κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής. Η διάγνωση της δυσθυμίας ορίζει ως προϋπόθεση την παρουσία δύο τουλάχιστον από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- 1.Αλλαγή της όρεξης
- 2.Αλλαγή στον ύπνο
- 3.Ελαττωμένη ενέργεια/ενεργητικότητα
- 4.Χαμηλή αυτοεκτίμηση
- 5.Δυσκολία στη λήψη αποφάσεων ή ελαττωμένη ικανότητα για συγκέντρωση
- 6.Αισθήματα έλλειψης ελπίδας

Η διάγνωση της δυσθυμίας δεν πρέπει να τίθεται αν υπάρχει ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της διαταραχής, αν υπάρχει ιστορικό μανιακού, υπομανιακού ή μεικτού επεισοδίου, αν η διαταραχή λαμβάνει χώρα κατά την πορεία μιας ψυχωτικής διαταραχής όπως η σχιζοφρένεια, ή αν εμφανίζεται δευτερογενώς ως αποτέλεσμα της χρήσης μιας ουσίας ή μιας γενικής σωματικής κατάστασης.

Η δυσθυμία συχνά αναφέρεται ως καταθλιπτική προσωπικότητα επειδή αρχίζει συχνά στην παιδική ηλικία, στην εφηβεία ή στην αρχή της ενήλικης ζωής.

Πρόκειται για χρόνια (επίμονη) διαταραχή της διάθεσης.

Οι Kovacs et al. (125) αναφέρουν ότι τα δυσθυμικά παιδιά είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν στη συνέχεια κατάθλιψη και μανία.

#### ***1.4.4. Καταθλιπτική Διαταραχή Μη Προσδιοριζόμενη Άλλως***

Η διαταραχή αυτή στο DSM-IV-TR περιλαμβάνει διαταραχές με συμπτώματα κατάθλιψης, που όμως δεν πληρούν τα κριτήρια για μια ειδική διαταραχή της διάθεσης ή για διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση. Ως παραδείγματα περιγράφονται η υποτροπιάζουσα ήπια καταθλιπτική διαταραχή που δεν πληροί τα κριτήρια της δυσθυμίας, επεισόδια που δεν πληρούν τα κριτήρια ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, ή καταθλιπτικά επεισόδια που επικάθονται σε υπολειμματική σχιζοφρένεια.

Στην παρούσα μελέτη ενίοτε η μία αξιολόγηση που λάμβανε χώρα με τους γονείς και το παιδί, δεν επέτρεπε στον κλινικό να εκτιμήσει τις κλινικές εκδηλώσεις κατά την πορεία τους στο βάθος του χρόνου. Κατά συνέπεια, η διάγνωση αυτή εξυπηρετούσε τις περιπτώσεις εκείνων νέων ασθενών που, μετά την αξιολόγηση, δεν ικανοποιούσαν όλα εκείνα τα κριτήρια για μια ειδική διαταραχή της διάθεσης, εν τούτοις, ο κλινικός έκρινε πως υπάγεται στην διαγνωστική κατηγορία των διαταραχών κατάθλιψης (138).

#### ***1.4.5. Μικτή Αγχώδης και Καταθλιπτική Διαταραχή***

Η μικτή αγχώδης-καταθλιπτική διαταραχή (ΜΑΚΔ) είναι μια διαγνωστική κατηγορία που περιγράφει ασθενείς που πάσχουν τόσο από άγχος όσο και από καταθλιπτικά συμπτώματα περιορισμένης και ισότιμης έντασης, τα οποία όμως παράλληλα συνοδεύονται και από μερικά χαρακτηριστικά από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Το ICD-10 της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας περιγράφει τη Μικτή Αγχώδης και Καταθλιπτική διαταραχή: «... όταν τα συμπτώματα του άγχους και της κατάθλιψης είναι αμφοτέρω παρόντα, αλλά ούτε είναι προεξάρχοντα με σαφήνεια, και καμία κατηγορία συμπτωμάτων δεν υπάρχει στο βαθμό που να δικαιολογεί μια ξεχωριστή διάγνωση. Εάν θεωρηθεί ότι τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης είναι παρόντα και αρκετά σοβαρά ώστε να δικαιολογούν μεμονωμένες διαγνώσεις, πρέπει να καταγράφονται και οι δύο διαγνώσεις αυτές και να μην χρησιμοποιείται αυτή η κατηγορία ».

Στο DSM-IV-TR, η ΜΑΚΔ συγκαταλέγεται στις Αγχώδεις Διαταραχές Μη Αλλιώς Προσδιοριζόμενες (κωδικός 300.00).

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΜΑΚΔ σημειώνονται στο παράρτημα του DSM-IV-TR που αφορά προτεινόμενες διαγνωστικές κατηγορίες που χρήζουν περαιτέρω μελέτης. Πιο ειδικά:

- α. Δυσφορική διάθεση χρόνια ή επαναλαμβανόμενη για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες και έχει τουλάχιστον τέσσερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: προβλήματα συγκέντρωσης ή στην μνήμη, διαταραγμένος ύπνος, κόπωση ή έλλειψη ενέργειας, ευερεθιστότητα, ανησυχία, ευσυγκινησία, αυξημένη εγρήγορση, προσδοκία για το χειρότερο, αίσθημα απελπισίας ή απαισιοδοξίας, ή χαμηλή αυτοεκτίμηση / αίσθημα αναξιοτήτας.
- β. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται δεν οφείλονται σε φάρμακα, ουσίες ή σε σωματική κατάσταση υγείας.
- γ. Τα συμπτώματα προκαλούν σημαντικές επιβαρύνσεις ή ανησυχία σε διάφορες πτυχές της καθημερινής ζωής.
- δ. Τα συμπτώματα δεν πληρούν τα κριτήρια για διαφορετικές / διακριτές διαταραχές ψυχικής υγείας.

Προοπτικές μελέτες παρουσιάζουν σχετικά υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη μεταγενέστερων διαταραχών διάθεσης ή άγχους στους νέους με ΜΑΚΔ, ιδιαίτερα την ανάπτυξη μείζονα καταθλιπτικής διαταραχής (196).

#### ***1.4.6. Διαταραχή Προσαρμογής με Καταθλιπτική Διάθεση***

Η Διαταραχή Προσαρμογής (ΔΠ) με Καταθλιπτική διάθεση (ΚΔ) στα παιδιά και εφήβους εμφανίζεται όταν ένα άτομο δεν μπορεί να προσαρμοστεί ή να αντιμετωπίσει ένα συγκεκριμένο στρες ή ένα σημαντικό συμβάν ζωής. Δεδομένου ότι οι νέοι άνθρωποι με αυτή τη διαταραχή έχουν συνήθως συμπτώματα κατάθλιψης, όπως γενική απώλεια ενδιαφερόντων, αισθήματα απελπισίας και ευσυγκινησία, αυτή η διαταραχή είναι συχνά γνωστή και ως αντιδραστική κατάθλιψη (situational depression).

Σε αντίθεση με τη μείζονα κατάθλιψη, η διαταραχή αυτή προκαλείται από έναν εξωτερικό παράγοντα άγχους (στρεσογόνο συμβάν ζωής) και γενικά επιλύεται όταν το άτομο είναι σε θέση να προσαρμοστεί στην κατάσταση. Σύμφωνα με το DSM-IV-TR, η ΔΠ με ΚΔ αποτελεί ένα από τους έξι διαγνωστικούς υπότυπους αυτής. Αν η ΔΠ διαρκεί λιγότερο από 6 μήνες, τότε μπορεί να θεωρηθεί οξεία. Εάν διαρκεί περισσότερο από έξι μήνες, μπορεί να θεωρηθεί χρόνια. Στη διαταραχή αυτή, τα συμπτώματα δεν μπορούν να

διαρκέσουν περισσότερο από έξι μήνες μετά το τέλος του στρεσογόνου συμβάντος ή το τέλος των συνεπειών αυτού.

Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες άγχους που είναι πιο συχνόι στην εφηβεία και στην παιδική ηλικία, όπως η οικογενειακή διαμάχη / χωρισμός των γονέων, τα σχολικά προβλήματα & αλλαγή σχολείων, τα θέματα σεξουαλικότητας, ο θάνατος ή ασθένεια ή το τραύμα στην οικογένεια (138).

#### **1.4.7. Καταθλιπτική συμπτωματολογία και λιποπρωτεινικό προφίλ (Βιβλιογραφία σε παιδιά και εφήβους)**

Όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο 1.4. , οι βιβλιογραφίες που αφορούν τον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, σε σύγκριση με τους ενήλικες, είναι περιορισμένες, χωρίς να οδηγούν σε σταθερά συμπεράσματα.

Πιο ειδικά, οι Glueck et al. (81) εξέτασαν το λιπιδικό προφίλ σε 220 παιδιά που νοσηλεύτηκαν για ψυχιατρικές παθήσεις και, με την κατάλληλη διόρθωση για τους σημαντικότερους συγχυτικούς παράγοντες, εντόπισαν πως ,όσον αφορά την χοληστερίνη, τα παιδιά εκείνα με διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση (ΔΠΚΔ) έφεραν τις χαμηλότερες τιμές, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, σε σχέση τόσο με την ομάδα υγιών μαρτύρων, όσο και τα παιδιά με δυσθυμική διαταραχή (ΔΔ). Επίπλέον, τα παιδιά αυτά με ΔΠΚΔ, είχαν χαμηλότερη τιμή χοληστερίνης, και σε σχέση με εκείνα με Μείζονα κατάθλιψη ή Κατάθλιψη ΜΠΑ, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Όσον αφορά τα επίπεδα Τριγλυκεριδίων, όλοι οι προαναφερθέντες υπότυποι της Κατάθλιψης είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σχέση με τους μάρτυρες, όμως οι τιμές δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους.

Χρησιμοποιώντας επίσης μεγάλο δείγμα νοσηλευόμενων εφήβων, οι Apter et al. (8) διερεύνησαν την σύνδεση της χοληστερίνης με τις αυτοκτονικές προθέσεις και τα καταθλιπτικά συμπτώματα, χωρίς να καταφέρουν παράλαυτα να εντοπίσουν κάποια σημαντική σχέση· οι ερευνητές, στην προσπάθειά τους να ερμηνέυσουν τα διαφορετικά αποτελέσματά τους, σε σχέση με τα ευρήματα που επιβεβαίωναν την σύνδεση των παραγόντων αυτών σε μελέτες που αφορούν όμως ενήλικες, επεσήμαναν τον διαφορετικό χαρακτήρα του καταθλιπτικού εφήβου, σε σχέση με τον ενήλικα ασθενή, στον οποίο, σε

αρκετες περιπτώσεις, απουσιάζει η απώλεια της όρεξης, παρατηρείται επιθετικότητα και αντικοινωνική συμπεριφορά, καθώς και περιορισμένη χρήση ψυχιατρικών σκευασμάτων, παράγοντες που οπωσδήποτε μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα χοληστερίνης, ενώ υποστήριξαν την προεξάρχουσα βιολογική διάσταση της κατάθλιψης στο ηλικιακό αυτό φάσμα.

Από την άλλη πλευρά, στην μελέτη του Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994), σε μεγάλο δείγμα 4. 852 παιδιών ηλικίας 6-16 ετών, διαπιστώθηκε πως εκείνοι οι οποίοι παρουσίαζαν επίπεδα χοληστερίνης < 145mg/dl εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά αποβολής τους από το σχολείο. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν πως η χαμηλή χοληστερίνη ενδεχομένως να συνιστά παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη επιθετικών ή άλλων συναισθηματικών δυσκολιών που οδηγούν στη συμπεριφορά αυτή (280).

Επιπλέον, στην μελέτη Early Bird των Jeffery et al. (109), κατά την οποία συμμετείχαν 208 υγιή παιδιά και έφηβοι, στις ηλικιακούς πληθυσμούς 7 και 16 ετών, διερευνήθηκε η σχέση της διάθεσης με το πηλίκο ολικής χοληστερίνης / HDL, καθώς και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Διαπιστώθηκε πως τα άτομα εκείνα με χαμηλή διάθεση (mood) είχαν πιο υψηλό πηλίκο CHOL / HDL ( $r=-0.14$ ,  $p = 0.02$ ), καθώς και υψηλότερα τριγλυκερίδια ( $r=-0.11$ ,  $p=0.06$ ). Βέβαια, στη συγκεκριμένη εργασία, η διάθεση κατεγράφη μέσω αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου. Η διάθεση εμπεριέχει στοιχεία προσωπικότητας (traits) κατάθλιψης και άγχους, ενώ στην δική μας μελέτη, αξιολογήθηκε η κλινική κατάθλιψη, καθώς και τα καταθλιπτικά συμπτώματα.

Στη μελέτη των Markovitz et al. (143), Coronary Artery Risk Development, στην οποία συμμετείχαν, όχι έφηβοι, αλλά μεγάλο δείγμα νέων ενηλίκων ηλικίας 23-35 ετών, ατόμων δηλαδή σε κοντινό εύρος ηλικίας με τους εφήβους, τα ευρήματα, σε συγχρονική έρευνα τομής (cross sectional), δεν υποστήριξαν την σύνδεση κατάθλιψης και διαταραγμένου λιπιδικού προφίλ.

Στη πιο πρόσφατη συγχρονική μελέτη των Gross et al. (89), στην οποία συμμετείχαν 208 έφηβοι ηλικίας 8 έως 18 ετών, τα καταθλιπτικά συμπτώματα, όπως μετρήθηκαν από το αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο Epidemiological Studies Depression Scale (παιδική έκδοση), ευρέθησαν σε θετική συσχέτιση με την HDL χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια. Το δείγμα περιείχε άτομα με ποικίλο δείκτη μάζας σώματος, και οι παραπάνω συσχετίσεις εξασθενίζονταν, με τον συνυπολογισμό του ποσοστού λίπους σώματος.

#### **1.4.8. Καταθλιπτική συμπτωματολογία και μεταβολές στις στεροειδείς ορμόνες (Βιβλιογραφία στα παιδιά και εφήβους).**

Όπως προαναφέρθηκε, η φυσική αύξηση των στεροειδών ορμονών του φύλου κατά το τέλος της παιδικής ηλικίας και της έλευσης της εφηβείας παρέχει ένα “πείραμα στη φύση”: η αλλαγή στο επίπεδο των ορμονών είναι πιο δραματική στην τεστοστερόνη στους άνδρες και στην οιστραδιόλη στα θηλυκά. Οι Nottelmann et al. (172) ανέφεραν 18-πλάσια αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης σε άνδρες από το στάδιο 1 έως το στάδιο 5 της εφηβείας και 8-λάσια αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης σε γυναίκες από το στάδιο 1 έως το στάδιο 5 (Κριτήρια Tanner). Η εφηβεία φαίνεται δηλαδή να είναι μια ιδανική αναπτυξιακή περίοδος στην οποία μπορούν να ανιχνευθούν οι συσχετίσεις στις στεροειδείς ορμόνες του φύλου και στο συναίσθημά τους σε σύντομο χρονικό διάστημα. (243).

Λαμβάνοντας υπόψιν τα έως τώρα ερευνητικά δεδομένα, το ερώτημα που καλείται ο ειδικός να απαντήσει είναι το εξής: Πόσο συνδράμουν στο καταθλιπτικό συναίσθημα οι μεταβολές στις στεροειδικές ορμόνες του φύλου; Μήπως η σχετική αύξηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στην εφηβεία, και ιδιαίτερα στο γυναικείο φύλο, αποδίδονται περισσότερο στις περιβαλλοντικές επιδράσεις και τις γνωστικές αντιλήψεις που σχετίζονται με τις αλλαγές της μορφολογίας του σώματος, και όχι στις ορμονικές επιδράσεις;

Οι Warren & Brooks Gunn (266) εξετάζοντας την διάθεση σε 100 κορίτσια ηλικίας 10 έως 13,5 ετών, σε σχέση με τις ορμονικές τους μεταβολές, εντόπισαν έναν σημαντικό «καμπυλόγραμμο» συγχρονισμό στη σχέση μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και της απότομης ανόδου των επιπέδων της οιστραδιόλης που έφεραν στο αίμα τους. Αντιθέτως, δεν εντόπισαν τον συγχρονισμό αυτό στις αλλαγές, όσον αφορά την κατάθλιψη και τις σωματικές μεταβολές στην ανάπτυξη των κοριτσιών αυτών. Έτσι, οι συγγραφείς επεσήμαναν πως οι αλλαγές στο καταθλιπτικό συναίσθημα στην ηλικιακή αυτή φάση μπορεί να οφείλονται κατα κύριο λόγο σε ορμονικούς παράγοντες και όχι περιβαλλοντικούς. Σε μια παράλληλη συλλογιστική, στην μελέτη των Paikoff et al. (184), που έλαβε χώρα σε 72 κορίτσια που παρακολούθηθηκαν για ένα έτος, διαπιστώθηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ των επιπέδων Οιστραδιόλης στο χρονικό σημείο 1, και της κατάθλιψης που αναπτύχθηκε μετά από ένα έτος. Η πρόβλεψη σύνδεσης αυτής δεν εντοπίστηκε όσον αφορά τα επίπεδα επινεφριδιακής παραγωγής ανδρογόνων (τεστοστερόνης και DHEAS), την εμμηναρχή, και την ωρίμανση των σεξουαλικών

χαρακτηριστικών του φύλου στο σημείο 1. Παρομοίως, όπως ήδη σημειώθηκε, στην έρευνα των Angold et al. (7), που έλαβε χώρα σε σχετικά μεγάλο δείγμα κοριτσιών 9 έως 15 ετών του γενικού πληθυσμού, και με την διάγνωση να λαμβάνει χώρα μέσα από ψυχιατρικές συνεντεύξεις, υποστηρίχθηκε πως οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου ενδεχομένως διαδραματίζουν πιο κομβικό ρόλο στη διαμόρφωση του καταθλιπτικού συναισθήματος σε σχέση με τις ψυχοκοινωνικές επιδράσεις των μεταβολών στο σώμα της εφήβου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Booth et al. (23), η οποία, σε δείγμα παιδιών και εφήβων 6 έως 18 ετών, υποστήριξε πως η σχέση της χαμηλής τεστοστερόνης με την ανάπτυξη κατάθλιψης, αποδυναμώνονταν από την καλή σχέση γονέα – παιδιού.

Από την άλλη πλευρά, η έρευνα των Susman et al. (243), σε δείγμα 104 εφήβων στην πρώιμη εφηβεία, διαπίστωσε σύνδεση μεταξύ αναπαραγωγικών ορμονών και συναισθηματικής διάθεσης μόνο στον αντρικό πληθυσμό, και όχι για τις ορμόνες που αφορούσαν τους υπό εξέταση παράγοντες της δικής μας έρευνας. Σε μεταγενέστερη έρευνα του ίδιου μελετητή, σε παρόμοιου μεγέθους και ηλικίας δείγμα εφήβων, στην ανάλυση τομής, διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ υψηλού άγχους & κατάθλιψης (αρνητικό συναίσθημα) με τα επίπεδα χαμηλής τεστοστερόνης, κορτιζόλης, και DHEAS, ειδικά στα αγόρια μεγάλης ηλικίας (242).

Ομοίως, σε μεταγενέστερη μελέτη των Granger et al. (88), σε μεγάλο δείγμα 200 εφήβων, πρώιμου και μέσου σταδίου, διαπιστώθηκε η σύνδεση χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης με την εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Επιπρόσθετα, άλλες μελέτες που εξέτασαν τις μεταβολές στα επίπεδα κορτιζόλης, καθώς και άλλων ανδρογενετικών στεροειδικών ορμονών, σε καταθλιπτικούς εφήβους επέφεραν ποικίλα αποτελέσματα σε έδαφος διαφορετικού μεθοδολογικού σχεδιασμού · ενδεικτικά, στην μελέτη των Goodyer et al. (87), που έλαβε χώρα σε μεγάλο δείγμα 180 εφήβων, τα υψηλά επίπεδα πρωινής κορτιζόλης σιέλου, καθώς και βραδυνης DHEAS, αποτελούσαν προγνωστικούς παράγοντες ανάπτυξης Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής στα υψηλού κινδύνου άτομα, ενώ σε προγενέστερη μελέτη του ίδιου συγγραφέα (85), το υψηλό ημερήσιο κορτιζόλης / DHEA κατά τις βραδυνές ώρες, και όχι οι μεμονωμένες τιμές των ορμονών αυτών, αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα επιμονής της κατάθλιψης κατά την επαναπαρακολούθηση, καθώς και μετέπειτα εμφάνισης απογοητευτικών γεγονότων ζωής στους εφήβους αυτούς. Επίσης, στην μελέτη των Kutcher et al. (127), σε 12 περιπτώσεις ατόμων με κατάθλιψη, σε εξομοίωση κατά φύλο και ηλικία με ισάριθμη ομάδα μαρτύρων, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην κορτιζόλη ορού κατά τις νυκτερινές ώρες.

Σε παρόμοια ελεγχόμενη μελέτη 27 εφήβων με κατάθλιψη, σε σύγκριση με 32 ψυχικά υγιείς μάρτυρες, τα επίπεδα κορτιζόλης στην πρώτη ομάδα επέδειξαν σημαντική υπεροχή μόνο περι της ώρας της έναρξης του ύπνου (45). Ομοίως, σε άλλη μελέτη των Goodyer et al. (86), τα βραδινά επίπεδα κορτιζόλης, αλλά και τα πρωινά επίπεδα DHEA διαπιστώθηκαν συγκριτικά αυξημένα στους 82 καταθλιπτικούς εφήβους, σε σύγκριση με τους 40 υγιείς μάρτυρες. Θετική, αν και μέτρια, σχέση κορτιζόλης σιέλου και εσωτερικευμένης συμπεριφοράς διαπιστώθηκε και στην μελέτη των Scerbo & Kolko (218), που έλαβε χώρα σε 40 διαταρακτικούς εφήβους. Εν αντιθέσει, η τεστοστερόνη σιέλου δεν βρέθηκε σε συνάρτηση με την συναισθηματική συμπεριφορά στη μελέτη αυτή. Επιπλέον, στη μελέτη των Foreman & Goodyer (71), που συμμετείχαν 30 καταθλιπτικά άτομα ηλικίας 7 έως 16 ετών, σε σύγκριση με 16 άτομα, επίσης, ασθενείς, με άλλες όμως διαγνώσεις, που κατά μέσο όρο δεν παρεκκλίνουν όσον αφορά την ηλικία και το φύλο, διαπιστώθηκε αύξηση της κορτιζόλης σιέλου στην πρώτη ομάδα, στις 3 από τις 4 μετρήσεις της ορμόνης στη διάρκεια 2 ημερών που διήρκησε η καταγραφή. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε θετική σχέση κορτιζόλης και κατάθλιψης όσον αφορά τις μετρήσεις που έλαβαν χώρα στις 11:00 (ημέρα 1), τις 4:00 και 11:00 (ημέρα 2). Εξετάζοντας την απόκριση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση, η έρευνα των Shibuya et al. (228), εντόπισε, ομοίως, αύξηση στα υποκείμενα εκείνα με αυξημένη επίδοση στα καταθλιπτικά συμπτώματα· χρησιμοποιήθηκε κοινοτικό δείγμα μόλις 18 κοριτσιών 13-16 ετών, που δεν παρουσίαζαν διεγνωσμένη κλινική κατάθλιψη, ενώ η διάθεση κατεγράφη μέσω έγκυρου αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου.

Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζουν οι δύο μεταγενέστερες μελέτες των Van den bergh et al. Πιο ειδικά, στην μελέτη του 2008, σε δείγμα 60 υγιών μέσου σταδίου εφήβων, αγοριών και κοριτσιών, βρέθηκε πως η βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όπως κατεγράφη από το Covacs Depression Inventory (CDI), αλλά και το άγχος ως στοιχείο προσωπικότητας, βρίσκονταν σε θετική συσχέτιση με τα ημερήσια επίπεδα κορτιζόλης (254). Ο ίδιος μελετητής, ένα έτος αργότερα, διαπίστωσε τα εξής: 58 έφηβοι ομαδοποιήθηκαν σε 3 κατηγορίες: υψηλής, μέσης και ήπιας βαρύτητας καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Στα δείγματα αυτά μετρήθηκε η κορτιζόλη σιέλου σε 3 φάσεις της ημέρας. Διαπιστώθηκε πως η ομάδα εκείνη με υψηλή βαρύτητα συμπτωμάτων είχε συγκριτικά αυξημένα ημερήσια επίπεδα κορτιζόλης, ενώ ειδικά οι βραδυνές τιμές κορτιζόλης αποτελούσαν χρήσιμο ενδείκτη κατάταξης των εφήβων στην ομάδα «βαριάς» κατάθλιψης (253).



Στις πρόσφατες μελέτες των Owens et al. (181), και Carnegie et al. (32), χρησιμοποιώντας μεγάλα κοινοτικά δείγματα εφήβων, δεν υποστηρίζεται η θέση πως τα επίπεδα κορτιζόλης, από μόνα τους, αποτελούν πρώιμους βιοδείκτες που να σχετίζονται με την μεταγενέστερη ανάπτυξη κατάθλιψης. Πιο ειδικά, όσον αφορά την πρώτη μελέτη, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την ανάλυση λανθάνουσας τάξης (Latent class Analysis), και διαπίστωσαν τα εξής: οι έφηβοι κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες με βάση τα συμπτώματα ήπιας ή σοβαρής κατάθλιψης, καθώς και «χαμηλής» ή «υψηλής» κορτιζόλης. Η πρωινή κορτιζόλη μετρήθηκε με την χρήση σιέλου. Διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα κορτιζόλης από μόνα τους δεν συσχετίστηκαν με τα συμπτώματα κατάθλιψης και στα δύο φύλα. Εν τούτοις, τα αγόρια με συμπτώματα σοβαρής κατάθλιψης και υψηλής κορτιζόλης, στην ηλικία των 14 ετών, διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο διάγνωσης κατάθλιψης κατά την ηλικία των 17. Οι πιθανότητες, δηλαδή, τα αγόρια αυτά να έχουν κατάθλιψη στην ηλικία των 17, είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τα αγόρια εκείνα με συμπτώματα ήπιας κατάθλιψης και χαμηλής κορτιζόλης ή και συμπτώματα σοβαρής κατάθλιψης και χαμηλής κορτιζόλης. Εν αντιθέσει, για τα κορίτσια, τα επίπεδα κορτιζόλης στην ηλικία των 14, δεν επηρέασαν τις πιθανότητες διάγνωσης κατάθλιψης στα 17. Ομοίως, στη προοπτική μελέτη των Carnegie et al. (32), κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε εξίσου ευμεγέθες δείγμα (n=841), διαπιστώθηκε πως τα ημερήσια επίπεδα κορτιζόλης στην ηλικία της κοορτής των 15 ετών, δεν αύξησε τον κίνδυνο εκδήλωσης κατάθλιψης στην ηλικία των 18 ετών.

Συμπερασματικά, διαφαίνεται πως τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης καθώς και τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο όσον αφορά την παρουσία καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, τόσο σε κλινικό, όσο και σε κοινοτικό πληθυσμό, εύρημα που διαπιστώνεται και σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες.

#### *Πρόκληση και αναγκαιότητα διεξαγωγής της παρούσας Έρευνας:*

Λαμβάνοντας υπόψιν τις παραπάνω διαπιστώσεις, διαφαίνεται πως η προοπτική εξέτασης της σχέσης των παραπάνω βιολογικών μεταβλητών και της κατάθλιψης στην ευάλωτη στο stress αναπτυξιακή περίοδο της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, αποτελεί το ενδιαφέρον και την ιδιαιτερότητα της παρούσας έρευνας. Η ηλικιακή αυτή φάση κρίνεται ως η ιδανική αναπτυξιακή περίοδος για την μελέτη της σχέσης αυτής, καθώς χαρακτηρίζεται από την περιορισμένη παρουσία συγχυτικών παραγόντων. Συνάμα, η εξακρίβωση της κλινικής κατάθλιψης μέσα από την διεξαγωγή μιας έγκυρης για την διάγνωση της

κατάθλιψης, ψυχιατρικής συνέντευξης, μας δίδει την προοπτική να μελετήσουμε τη σχέση αυτής και των αναφερόμενων βιολογικών μεταβλητών με μεγαλύτερη αξιοπιστία, στοχεύοντας σε κλινικό πληθυσμό, και όχι σε κοινοτικό δείγμα, με τον περιορισμό ενός αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου ανίχνευσης. Τέλος, ελήφθη μέριμνα για την αυστηρή χρονικά δειγματοληψία της ημερήσιας διακύμανσης κορτιζόλης, μεθοδολογικό στοιχείο που λίγες έως τώρα μελέτες στον παιδικό πληθυσμό, έχουν διασφαλίσει.

## 2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ:

Στην παρούσα διατριβή, σε δείγμα παιδιών και εφήβων που ανήκει στο ευρύτερο φάσμα της καταθλιπτικής διαταραχής επιδιώκουμε να καταγράψουμε στο αίμα και τη σίελο επιλεγμένες βιοχημικές παραμέτρους που αφορούν το σύστημα των στεροειδών ορμονών, αλλά και το λιπιδικό προφίλ. Επιπλέον, επιδιώκουμε να συγκρίνουμε τα επίπεδα των μεταβλητών αυτών του δείγματος, με τα επίπεδα μεταβλητών σε εξομοιωμένους (matched), σε λόγο 1:1, κατά φύλο και ηλικία, υγείς νέους που συνιστούν την ομάδα ελέγχου, ενώ ο δείκτης μάζας σώματος επίσης δεν διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων. Ειδικότερα όσον αφορά την κορτιζόλη, καταγράφουμε και συγκρίνουμε τις διαφορές στις ημερήσιες διακυμάνσεις της μεταξύ των δύο ομάδων.

Επιπλέον, επιδιώκουμε να μελετήσουμε την πιθανή συσχέτισή των βιοχημικών παραμέτρων, με σειρά ποσοτικών και ποιοτικών μεταβλητών που αφορούν την ψυχική διαταραχή, όπως:

- a. Τη συσχέτιση της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με την λειτουργικότητα των υποκειμένων.
- b. Την σύνδεση μεμονωμένων καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως πχ ευερεθιστότητα, ανηδονία, αυτοκτονικός ιδεασμός κλπ, με την παρουσία ιδιαίτερου βιοχημικού και ορμονολογικού προφίλ, καθώς επίσης και την λειτουργικότητά των εφήβων.
- c. Τη συσχέτιση της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, καθώς και της λειτουργικότητας των υποκειμένων, με την παρουσία ιδιαίτερου βιοχημικού και ορμονολογικού προφίλ.
- d. Την εξακρίβωση ιδιαίτερου βιοχημικού και ορμονολογικού προφίλ στους διάφορους διαγνωστικούς υπότυπους (πχ. Μείζονα καταθλιπτική Διαταραχή,

Δυσθυμία, καταθλιπτική Διαταραχή Μη Αλλιώς Καθοριζομένη, μικτή αγχώδης καταθλιπτική διαταραχή κλπ).

### **3. ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **3.1. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ**

Τα περιστατικά με κλινική κατάθλιψη που είχαν υποβληθεί στην διαλογή (screening) προέρχονταν από το Εξωτερικά Ιατρεία καθώς και το Τμήμα Επείγουσας Νοσηλείας (TEN) της Παιδοψυχιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Αγ. Σοφία», από το Ιατρείο Αναπτυξιακής Παιδιατρικής της Α Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Αγ. Σοφία», καθώς και από τα Εξωτερικά Ιατρεία και το τμήμα Νοσηλείας του Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού».

Τα άτομα της ομάδας ελέγχου ήταν ελληνικής καταγωγής, και συλλέχθηκαν από τον γενικό πληθυσμό, κατά την ίδια χρονική περίοδο με τις περιπτώσεις των υποκειμένων, μετά από διαφήμιση της έρευνας σε διάφορα επιλεγμένα μέσα μαζικής ενημέρωσης στο διαδίκτυο. Ως υγιείς μάρτυρες συλλέχθηκαν τα υποκείμενα εκείνα που δεν εμφάνιζαν ψυχοπαθολογικές ή άλλες σωματικές καταστάσεις οι οποίες τεκμηριωμένα (βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας) να επηρεάζουν τις υπό μελέτη βιολογικές μεταβλητές.

Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκαν τηλεφωνικές λίστες από οικογένειες που εκδήλωσαν ενδιαφέρον στο παρελθόν για τη συμμετοχή τους σε άλλη έρευνα την οποία συντόνιζε η Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική ΕΚΠΑ.

Η διαφημιστική πρόσκληση συμμετοχής στην έρευνα των παιδιών από τον γενικό πληθυσμό περιγράφεται στο **παράρτημα 1**.

Οι αιμοληψίες και οι ψυχιατρικές συνεντεύξεις, τόσο του δείγματος, όσο και των υγιών μαρτύρων, έλαβαν χώρα κατά την περίοδο 01/2009 έως 12/2017.

Κατά συνέπεια, 49 παιδιά και εφήβοι ελληνικής καταγωγής στο ηλικιακό φάσμα από 8 έως και 17 ετών με την διάγνωση είτε της καταθλιπτικής διαταραχής, είτε της διαταραχής προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση, είτε της μικτής αγχώδους καταθλιπτικής διαταραχής, συνταιριάστηκαν εξατομικευμένα με βάση το φύλο και την ηλικία με ισάριθμο δείγμα υγιών μαρτύρων. Οι δύο ομάδες, επιπλέον, δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τη βαθμολογία z του Δείκτη Μάζας Σώματος.

Οι συμμετέχοντες των ομάδων επίσης προέρχονταν, ως επί το πλείστον, από προάστια της Αθήνας περίξ των νοσοκομείων παιδών «Η Αγία Σοφία» και «Αγλαία Κυριακού».

### **3.1.1. Δεοντολογία της Παρούσας Έρευνας.**

Οι νέοι καθώς και οι γονείς τους έλαβαν γραπτές πληροφορίες σχετικά με το σκοπό και τις διαδικασίες της μελέτης και έδωσαν συγκατάθεση κατόπιν αναλυτικής ενημέρωσης.

Η Επιτροπή Ηθικής Έρευνας και Δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία» ενέκρινε την έρευνα, και όλες οι κλινικές παρεμβάσεις έλαβαν χώρα σύμφωνα με τις αρχές που διατυπώθηκαν στην διακήρυξη του Ελσίνκι (273).

**Στο παράρτημα 2, σημειώνεται το έντυπο συγκατάθεσης.**

### **3.1.2. Κριτήρια Εισόδου και Αποκλεισμού**

**Κριτήριο εισόδου** στην μελέτη αποτελούσε η ανίχνευση και διάγνωση των παρακάτω διαταραχών: α. Μείζων καταθλιπτική Διαταραχή (296.xx) β. Δυσθυμική Διαταραχή (300.4) γ. Καταθλιπτική Διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς (311) δ. Διαταραχή Προσαρμογής με καταθλιπτική Διάθεση (309.0). ε. Μικτή αγχώδης - καταθλιπτική διαταραχή (DSM IV TR, παράρτημα Β). Η συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις διαπιστωνόταν επίσης μέσω της K-SADS-PL και συναξιολογούταν με την καταθλιπτική διαταραχή του υποκειμένου.

Εάν, στη διάρκεια της επιλογής τόσο του δείγματος με κατάθλιψη, όσο και της ομάδας ελέγχου, μέσω της λήψης του βασικού παιδιατρικού ιστορικού, όσο και της φυσικής εξέτασης, ανιχνεύονταν παράγοντες όπως η ύπαρξη συστηματικής σωματικής νόσου, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής καθώς και η παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού

κινδύνου (οικογενής υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, στεφανιαία νόσο, παχυσαρκία, συστηματική κατανάλωση αλκοόλ ή ουσιών), οι παράγοντες αυτοί αποτελούσαν κριτήρια αποκλεισμού.

Περιπτώσεις κατά τις οποίες, από την κλινική αξιολόγηση, διαφαίνονταν πως οι διαταραχές της διάθεσης οφείλονται στην άμεση φυσιολογική δράση μιας ουσίας ή μιας σωματικής νόσου επίσης εξαιρούνταν της μελέτης.

### **3.1.3. Διαδικασία συλλογής του Δείγματος Ασθενών**

Προκειμένου να συλλεχθούν οι υποψήφιοι νέοι με κατάθλιψη, χορηγήθηκε η Κλίμακα – Παιδικής Κατάθλιψης της Kovacs, (Children's Depression Inventory, CDI), και διεξήχθη η λήψη βασικού παιδιατρικού ιστορικού καγιθώς και φυσικής εξέτασης σε 142 παιδιά και εφήβους. Από το σύνολο των υποκειμένων αυτών, 64 παιδιά ικανοποιούσαν τα κριτήρια διαλογής στη μελέτη ( CDI βαθμολογία  $\geq 15^*$ , τα καταθλιπτικά συμπτώματα να διαπιστώνεται πως δεν αποτελούν την άμεση φυσιολογική δράση μιας γενικής σωματικής κατάστασης ή ουσίας, η απουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που τεκμηριωμένα επηρεάζουν τους υπο εξέταση παράγοντες, συγκατάθεση της οικογένειας για τη διεξαγωγή της αιμοληψίας στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο).

Σε 9 περιπτώσεις παιδιών που προσεκλήθησαν στην έρευνα, η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου CDI δεν απέδωσε την απαραίτητα βαθμολογία ορίου 15 (cut off), όπως ορίζει η σχετική έρευνα στάθμισης και προσαρμογής στον Ελληνικό πληθυσμό (79): 8 περιπτώσεις παιδιών απέδωσαν βαθμολογία  $< 15$ , ενώ σε μία (1) περίπτωση δεν συμπληρώθηκε CDI εξαιτίας σοβαρής δυσκολίας αναφαβητισμού. Πάρα ταύτα, τα υποκείμενα αυτά εισήλθαν στη σχετική έρευνα, καθώς η κλινική εκτίμηση και η αναφερόμενη συμπτωματολογία τους συνηγορούσε για συναισθηματική διαταραχή.

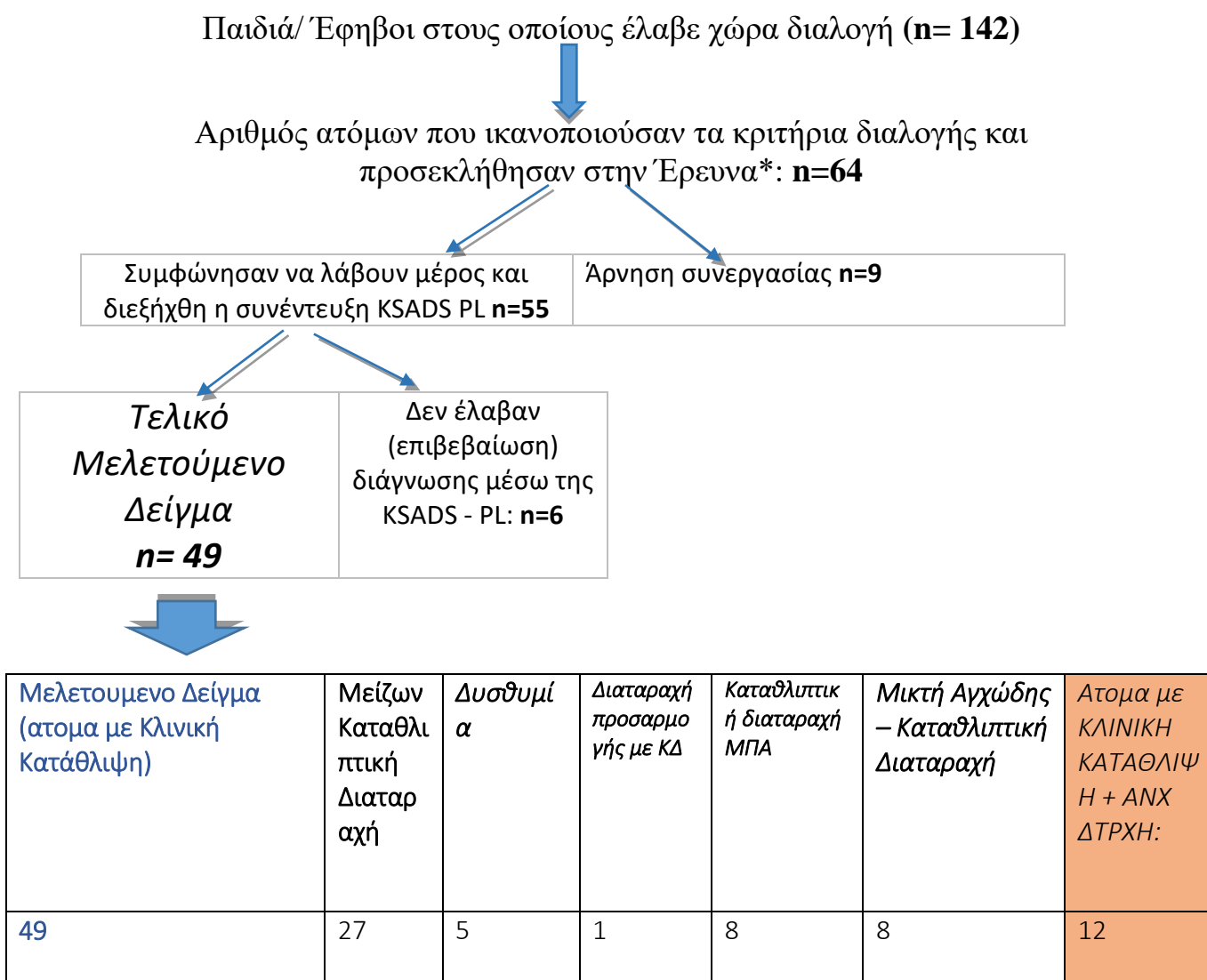
Συνολικά, σε 55 άτομα εξ αυτών έλαβε χώρα τελικώς η ημιδομημένη συνέντευξη K-SADS-PL, καθώς σε οκτώ (8) περιπτώσεις, είτε τα ίδια τα παιδιά, είτε οι οικογένειές τους δεν επιθυμούσαν τη συνεργασία, ενώ σε μία (1) περίπτωση υπήρξαν αντιρρήσεις από τον βασικό θεράποντα παιδοψυχίατρο.

Από την διεξαγωγή της K-SADS-PL, διαπιστώθηκε πως 49 παιδιά εμφανίζουν Κλινική Κατάθλιψη. Πιο συγκεκριμένα, 5 υποκείμενα (4 κορίτσια) εμφανίζουν Δυσθυμική Διαταραχή Πρώιμης έναρξης, 8 υποκείμενα (3 κορίτσια) εμφανίζουν Κατάθλιψη ΜΠΑ, 27 υποκείμενα (19 κορίτσια) παρουσιάζουν Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Σε μία περίπτωση κοριτσιού διαπιστώθηκε Διαταραχή προσαρμογής με Καταθλιπτική διάθεση.

Επιπλέον, σε 8 περιπτώσεις (4 κορίτσια) ικανοποιούνται τα κριτήρια της διάγνωσης της Μικτής Αγχώδους Καταθλιπτικής Διαταραχής. Κατά συνέπεια, τα παραπάνω 49 υποκείμενα συμπεριελήφθησαν στο μελετούμενο δείγμα ατόμων με Κατάθλιψη.

Τα παραπάνω δεδομένα φαίνονται στους **πίνακα 2**, και στην **εικόνα 1**, που ακολουθούν:

**Εικόνα 1.**



Σημείωση: \* **Κριτήρια Διαλογής:**  $CDI \geq 15$ \*, συμπτώματα κατάθλιψης δεν αποτελούν την άμεση φυσιολογική δράση μιας γενικής σωματικής κατάστασης ή ουσίας, απουσία

καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, συγκατάθεση της οικογένειας για τη διεξαγωγή της αιμοληψίας στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Διαδικασία Συλλογής του Δείγματος**

Παιδιά/Εφηβοι στους οποίους έλαβε χώρα διαλογή:	Αριθμός ατόμων που ικανοποιούσαν τα κριτηρια διαλογής και προσεκλήθησαν στην Έρευνα *:	Συμφώνησαν να λάβουν μέρος και διεξήχθη η συνέντευξη KSADS PL					Αρνηση συνεργασίας	
n= 142	n=64	n=55					n=9	
<i>Τελικο Μελετούμενο Δείγμα</i>		<i>n= 49</i>					Δεν έλαβαν (επιβεβαίωση) διάγνωση μέσω της KSADS PL: 6	
Μελετούμενο Δείγμα (Ατομα με Κλινική Κατάθλιψη)	<b>ΜΚΔ</b>	<b>ΔΔ</b>	<b>ΔΠ με ΚΔ</b>	<b>ΚΔ ΜΠΑ</b>	<b>Μικτή Αγχώδης – Καταθλιπτική Διαταραχή</b>	Άτομα με συννοσηρές άλλες ψυχιατρικές Διαγνώσεις	Ατομα με Κλινική Κατάθλιψη & Αγχώδη Διαταραχή	
<b>49</b>	27	5	1	8	8	18	12	

Σημείωση: ΜΚΔ: Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή; ΔΔ: Δυσθυμική Διαταραχή; ΔΠ με ΚΔ: Διαταραχή Προσαρμογής με Καταθλιπτική Διάθεση; ΚΔ ΜΠΑ: Καταθλιπτική Διαταραχή Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς

## 3.2. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

### 3.2.1. Λήψη Αίματος

Η λήψη του φλεβικού αίματος έγινε αυστηρά μεταξύ 8-9 προ μεσημβρίας, προκειμένου να περιοριστεί η επίδραση της ημερήσιας ορμονικής διακύμανσης. Ζητήθηκε από τους ασθενείς να έχουν κάνει δίαιτα 12 ώρες προ της αιμοληψίας.

Μετρήθηκαν οι παρακάτω μεταβλητές:

**1. Οιστραδιόλη E<sub>2</sub>, Ολική Τεστοστερόνη (TT), θειική Δευδροεπιανδροστερόνη (DHEAS), Πρωινή Κορτιζόλη Ορού:**

Τα επίπεδα ορού της TT, DHEAS και E<sub>2</sub> μετρήθηκαν με τον αναλυτή Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd LL55 4EL Ηνωμένο Βασίλειο UK) χρησιμοποιώντας ανοσομετρικές δοκιμασίες χημειοφωταύγειας δύο θέσεων με αναλυτικές ευαισθησίες για Ολική Τεστοστερόνη 0,20 ng / ml, για DHEAS 3 µg / dL και για Οιστραδιόλη 15 pg / mL. Η επαναληψιμότητα εντός σειράς μετρήσεων (intra-assay) και η επαναληψιμότητα από σειρά σε σειρά μετρήσεων (inter-assay) για τη Ολική Τεστοστερόνη έχουν συντελεστή μεταβλητότητας 5.1-16.3%, για την DHEA-S 4.9-13% και για την Οιστραδιόλη 4.3-16%.

Τα επίπεδα ορού της κορτιζόλης μετρήθηκαν σε αυτοματοποιημένο αναλυτή Cobas e411-ROCHE DIAGNOSTICS (GmbH, Mannheim) με ανοσοπροσδιορισμό ηλεκτροχημικοφωταύγειας (ECLIA) με αναλυτική ευαισθησία 0,054 µg / dL και οι επαναληψιμότητες εντός σειράς μετρήσεων (intra-assay) και από σειρά σε σειρά μετρήσεων (inter-assay) έχουν συντελεστή μεταβλητότητας 3,0-11,8%.

Η Οιστραδιόλη δεν μετρήθηκε στα κορίτσια που συμμετείχαν στη μελέτη, καθώς δεν είχε καταγραφεί ο κύκλος της εμμήνου ρύσεως.

**2. Λιπιδαιμικοί παράγοντες: Ολική Χοληστερόλη, Ολικά Τριγλυκερίδια, Χοληστερόλη LDL και HDL, Απολιποπρωτεΐνη A1 (Apo A1), Απολιποπρωτεΐνη B (Apo B), Λιποπρωτεΐνη A Lp (a).** Οι συγκεντρώσεις λιπιδίων στον ορό μετρήθηκαν από το ίδιο εργαστήριο, χρησιμοποιώντας χιλιοστόγραμμα / δεκάλιτρα (mg / dl), με την χρήση του αναλυτή Cobas 6000 Chemistry Analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Τα δείγματα του πλάσματος αποθηκεύτηκαν στους -80 ° C μέχρι να λάβει χώρα η ανάλυσή τους. Εν συνεχεία, αποψύχθηκαν και συγκεντρώθηκαν ίσοι όγκοι πλάσματος από τις 2 ομάδες (καταθλιπτικά υποκείμενα και μάρτυρες).



Η αιμοληψία των παιδιών έλαβε χώρα στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο της Ά Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Αγ. Σοφία» - Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών - , ενώ οι μετρήσεις των ορμονών έλαβαν χώρα στο Ορμονολογικό εργαστήριο του Χωρεμείου. Όσον αφορά τις μετρήσεις των λιπιδαιμικών παραγόντων, έλαβαν χώρα στο Βιοχημικό τμήμα του Νοσοκομείου Παίδων «Αγ. Σοφία».

### 3.2.2. Λήψη Σιέλου

Η μέτρηση της κορτιζόλης στη σιέλο παρέχει στον ερευνητή καθώς και στον κλινικό ιατρό ένα αξιόπιστο εργαλείο για τη διερεύνηση της δραστηριότητας του υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφριδίων (31, 116, 117), είναι σχετικά εύκολο να συλλεχθεί και να μετρηθεί τόσο σε παιδιά όσο και σε εφήβους (113, 219), ενώ επίσης σε υψηλή συσχέτιση με την κορτιζόλη αίματος (31). Επιπλέον, η μέτρηση κορτιζόλης σιέλου, είναι λιγότερο δυσφορική σε σχέση με την μέτρηση ορού, καθώς δεν περιλαμβάνει φλεβοκέντηση (218). Οι ακόλουθες νευροενδοκρινικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες: 1) ημερήσια μεταβολή της κορτιζόλης σιέλου, 2) Η επιφάνεια της κορτιζόλης σιέλου κάτω από την καμπύλη, πιο ειδικά, τις παραμέτρους σε σχέση με το έδαφος (AUC ground), και σε σχέση με την αύξηση (AUC increase), για την περίοδο "αφύπνιση έως κατάκλιση", ως μέτρο της συνολικής ημερήσιας παραγωγής κορτιζόλης. 3) Την απόκριση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση (CAR) και του σχετικού ποσοστού αύξησης αυτής (CAR %), όπως διαπιστώνεται από την αύξηση της κορτιζόλης, από την αφύπνιση, έως 30 λεπτά αργότερα.

Έτσι, στην έρευνά μας, έλαβε χώρα επιπλέον η μέτρηση της κορτιζόλης στη σιέλο 5 φορές στη διάρκεια την ημέρας (κατά την αφύπνιση, 30' μετά την αφύπνιση, 12.00 το μεσημέρι, 15.00 το μεσημέρι, 18.00 το απόγευμα, και 21.00 το βράδυ). Ζητούνταν από την οικογένεια η δειγματοληψία να γίνει την, επερχόμενη της αιμοληψίας, Κυριακή, ενώ η ώρα της αφύπνισης του παιδιού προγραμματίζονταν στο διάστημα μεταξύ 8:00 με 9:00. Το σάλιο συλλέχθηκε χρησιμοποιώντας ένα βαμβάκι και ένα σωλήνα συλλογής σιέλου (Σαλιβέττα, Salivette, Sarstedt, Nuembrecht, Germany).

Να σημειωθεί πως κατά τον υπολογισμό των μεταβλητών AUC ground και AUC increase, για την χρονική περίοδο "αφύπνιση έως κατάκλιση", ο χρόνος "αφύπνισης" ορίστηκε στις 08:30, και το χρονικό σημείο "κατάκλισης" στις 21:00μμ (201).

Οι λεπτομερείς οδηγίες που έδινε ο ερευνητής στον έφηβο και την οικογένειά ελάμβαναν χώρα τόσο προφορικά, όσο και σε μορφή γραπτών οδηγιών. Επιπλέον, ο ερευνητής επεδείκνυε την διαδικασία πρόσωπο με πρόσωπο προκειμένου να εξασφαλίσει την ορθή χρήση της σαλιβέττας. Για να αυξηθεί η συμμόρφωση με τις οδηγίες, η διαδικασία δειγματοληψίας υπενθυμίζονταν στους γονείς, για άλλη μια φορά, τηλεφωνικά πριν από την ημέρα δειγματοληψίας. Επιπλέον, κάθε σαλιβέττα είχε μια ετικέτα που υπενθύμιζε την ακριβή ώρα και την αλληλουχία της δειγματοληψίας.

Οι οδηγίες ήταν οι εξής:

Ο νέος/α θα έπρεπε να είναι νηστικός τουλάχιστον μισή ώρα πριν τη λήψη του σιέλου. Την ημέρα που θα λαμβάνονταν τα δείγματα, ο νέος/α θα έπρεπε να ήταν στο σπίτι, και δεν θα έπρεπε να έχει προηγηθεί από τον ίδιο άσκηση, έντονο παιχνίδι, μεγάλα γεύματα ή ασυνήθιστες για εκείνον καταστάσεις. Επιπλέον, δεν θα έπρεπε να έχει προηγηθεί λήψη αλκοόλ, κάπνισμα, χρήση αντισυλληπτικών ή άλλων φαρμάκων.

Ο νέος/α θα έπρεπε να τοποθετήσει το βαμβάκι στο στόμα του για δύο λεπτά, ή να το μασήσει για 1-2 λεπτά.

Το βαμβάκι επανατοποθετούνταν στο πλαστικό σωληνάριο-στην ίδια θέση-και ακολουθούσε το κλείσιμο του πώματος. Φυλασσόταν στο ψυγείο, στη συντήρηση (όχι κατάψυξη, 0-4 °C). Οι γονείς θα έπρεπε να φέρουν τις σαλιβέττες στον ερευνητή εντός τριών ημερών. Η κορτιζόλη σιέλου υφίσταντο εκχύλιση από το βαμβάκι με φυγοκέντρηση των πλαστικών σωλήνων και του βαμβακιού στα 1000 g για 8 λεπτά, έτσι ώστε να διαχωριστεί το σίελο στον εξωτερικό σωλήνα. Το επίχρισμα βαμβακιού στη συνέχεια απορρίπτονταν, και όλα τα δείγματα τα τοποθετούσε ο ερευνητής σε ψυγείο του εργαστηρίου σε θερμοκρασία -80 ° C.

Οι οδηγίες αυτές προς τις οικογένειες σημειώνονται στο **Παράρτημα 3**.

Οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης σιέλου μετρήθηκαν στον αναλυτή cobas e411 χρησιμοποιώντας ανοσοδοκιμασία ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA, Roche Co., Basel, Switzerland). Χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο Cortisol II, kit lot 31183001 με ημερομηνία λήξης 28/02/2019. Οι συντελεστές ακριβείας ενδοεπίδρασης και αλληλεπίδρασης της μεταβολής για τις συγκεντρώσεις της σιελογόνης κορτιζόλης κυμαίνονταν από 3,0-6,1 και 4,4-11,8%, αντίστοιχα. Τα επίπεδα της κορτιζόλης σιέλου

εκφράστηκαν σε nmol / L, ενώ η αναλυτική της ευαισθησία (χαμηλότερο όριο ανίχνευσης) ήταν <1,50 nmol/L.

### **3.2.3. Ψυχιατρική Αξιολόγηση**

#### **3.2.3.1. Ερωτηματολόγιο Παιδικής Κατάθλιψης, Children's Depression Inventory-CDI**

Σε πρώτο επίπεδο, λάμβανε χώρα η ανίχνευση των καταθλιπτικών παιδιών και εφήβων με τη χρήση του Children's Depression Inventory-CDI (79, 124).

Το ψυχομετρικό εργαλείο CDI μετρά τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την κατάθλιψη ή τη δυσθυμική διαταραχή σε παιδιά και εφήβους (124). Πρόκειται για μια κλίμακα 27 στοιχείων, η οποία είναι αυτοσυμπληρούμενη από το παιδί και έφηβο, και προσανατολισμένη στα συμπτώματα. Οι νέοι αξιολογούν τον εαυτό τους με βάση το πώς αισθάνονται και σκέφτονται, με κάθε δήλωση να προσδιορίζεται με μια βαθμολογία από το 0 έως το 2. Αναπτύχθηκε από την αμερικανή κλινική ψυχολόγο Maria Kovacs, δημοσιεύθηκε το 1979, και αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας ως πρότυπο το Beck Depression Inventory (BDI) του 1967. Το CDI είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη υψηλά αποδεκτή κι αξιόπιστη κλίμακα εκτίμησης της σοβαρότητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στα παιδιά και εφήβους. Έχει επίσης καλά εδραιωμένη εγκυρότητα χρησιμοποιώντας μια ποικιλία διαφορετικών τεχνικών και καλές ψυχομετρικές ιδιότητες. Στην έρευνα μας, χρησιμοποιήσαμε την μεταφρασμένη και σταθμισμένη κλίμακα στον Ελληνικό πληθυσμό, βάσει της έρευνας του Giannakopoulos et al. (79). Πιο ειδικά, σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εξεταστούν οι ψυχομετρικές ιδιότητες του CDI σε δείγμα 650 ελληνικών παιδιών ηλικίας 8-12 ετών. Συμπέρασμα της έρευνας ήταν πως το σημείο αποκοπής (cut off point) 15, που αντιστοιχεί στο 90ο εκατοστημόριο του παρόντος δείγματος, μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως όριο διαλογής για περαιτέρω αξιολόγηση της κατάθλιψης.

Στο **παράρτημα 4**, απεικονίζεται το ερωτηματολόγιο CDI.

#### **3.2.3.2. Ημιδομημένη Διαγνωστική Συνέντευξη για παιδιά και εφήβους, Kiddie Schedule for Affective Disorders and**

**Schizophrenia for School-Age Children (6-18 ετών) / K-SADS-PL, Present and Lifetime Version (έκδοση 1.0 Ιούνιος 2001)**  
(Ελληνική Προσαρμογή από Κολαίτη, Κόρπα & Τσιάντη)

Η Αξιολόγηση και Διάγνωση της Καταθλιπτικής Διαταραχής και άλλων συννοσηρών ψυχιατρικών Διαταραχών γίνονταν με την χρήση της ελληνικής προσαρμογής της ημιδομημένης ψυχιατρικής συνέντευξης Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (*K-SADS-PL, έκδοση 1.0 Ιούνιος 2001*) (Πρωτότυπο: Kaufman et al., version 1.0, October 1996), η οποία χρησιμοποιούσε τα κριτήρια του DSM-III-TR, και DSM-IV (114, 121).

Το K-SADS-PL είναι μια ημιδομημένη διαγνωστική συνέντευξη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τα τρέχοντα και παρελθόντα επεισόδια ψυχοπαθολογίας σε παιδιά και εφήβους σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-III-R και DSM-IV.

Οι 32 συνολικά διαγνώσεις που ανιχνεύονται με το K-SADS-PL αφορούν πολλές συναισθηματικές και νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως τη Μείζονα Κατάθλιψη, Δυσθυμία, Διπολική Διαταραχή, Αγχώδεις διαταραχές, Διαταραχή μετατραυματικού άγχους και Διαταραχές προσαρμογής, Ψυχωτική Διαταραχή, Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, διαταραχή έλλειψης προσοχής και Υπερκινητικότητας, Διαταραχή Διαγωγής, Εναντιωματική Προκλητική Διαταραχή, Ενούρηση, Εγκόπριση, Διατροφικές Διαταραχές, Διαταραχή Tourette, Διαταραχή χρόνιων κινητικών ή φωνητικών τικς, καταχρηση οινόπνευματος & ουσιών, Διαταραχή Μετατραυματικού stress, και Διαταραχή Προσαρμογής.

Η K-SADS-PL θεωρείται η διαγνωστική συνέντευξη εκλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της μείζονας κατάθλιψης και της διαπίστωσης της σοβαρότητας της ασθένειας, σύμφωνα με τα DSM-IV-TR κριτήρια. Πιο ειδικά, στην σχετική μελέτη των Kaufman et al. (114), η συμφωνία μεταξύ των συνεντευκτών στις διαγνωστικές ανιχνευτικές συνεντεύξεις και των συμπληρωματικών παραρτημάτων επιμέρους διαγνώσεων ήταν υψηλή (εύρος: 93% έως 100%). Οι συντελεστές αξιοπιστίας κ εξέτασης-επανεξέτασης ήταν σε εξαιρετικό εύρος για τις παρούσες και δια βίου διαγνώσεις της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (ΜΚΔ), της Διπολικής Διαταραχής, την Γενικευμένη Αγχώδη Διαταραχή, Εναντιωματική Προκλητική Διαταραχή και Διαταραχή Διαγωγής ( .77 έως και 1.00, ειδικά για την ΜΚΔ,  $\kappa=1.00$ ), και σε καλό εύρος για τις παρούσες διαγνώσεις Μετατραυματικής Διαταραχής Άγχους και Διαταραχή Υπερκινητικότητας Έλλειψης Προσοχής (.63 έως .67).

Η συνέντευξη K-SADS-PL λαμβάνει πληροφορίες μέσα από συνέντευξη στον γονέα, στο παιδί και τελικά διαμορφώνονται συνοπτικές αξιολογήσεις, στις οποίες σημειώνονται όλες οι πηγές πληροφοριών (γονέας, παιδί, σχολείο ή/και άλλοι). Στους προεφήβους (8-10 ετών), πραγματοποιούσαμε πρώτα τη συνέντευξη του γονιού. Στη συνεργασία με τους εφήβους, ξεκινούσαμε πρώτα μαζί τους.

Η χορήγηση της συνέντευξης ξεκινούσε με την Διαγνωστική Ανιχνευτική Συνέντευξη, και εν συνεχεία, εφόσον υπήρχε η βαθμολόγηση 3 σε οποιοδήποτε από τα παρόντα ή παρελθόντα συμπτώματα κάποιας διαταραχής, συνεχίζαμε με την συμπλήρωση των αντίστοιχου διαγνωστικού παραρτήματος. Η πλειονότητα των ερωτήσεων/λυμάτων στο K-SADS-PL βαθμολογείται με κλίμακα βαθμολόγησης 0-3 βαθμών. Η βαθμολογία 0 υποδεικνύει ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες. Βαθμολογία 1 υποδηλώνει ότι το σύμπτωμα δεν υπάρχει. Η βαθμολογία 2 υποδεικνύει την ύπαρξη του συμπτώματος σε υποουδικό επίπεδο, και η βαθμολογία 3 αντιπροσωπεύει την ύπαρξη του συμπτώματος στο διαγνωστικό όριο. Τα υπόλοιπα λύματα βαθμολογούνται σε κλίμακα βαθμολόγησης 0-2 βαθμών, στην οποία το 0 δεν υποδηλώνει καμία πληροφορία, 1 υποδηλώνει ότι το σύμπτωμα δεν υπάρχει, και 2 υποδηλώνει ότι υπάρχει το σύμπτωμα. Ενώ οι βαθμολογήσεις των συμπτωμάτων κάτω από το διαγνωστικό όριο δεν αρκούν για να προχωρήσουμε στην περαιτέρω διερεύνηση των παραρτημάτων μιας διαταραχής, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να δικαιολογείται περαιτέρω έρευνα. Έτσι, στην έρευνά μας, όταν ανιχνεύονταν πολλά υπο-ουδικά συμπτώματα (βαθμολογία 2) στην ανιχνευτική συνέντευξη της Κατάθλιψης, ο ερευνητής προχωρούσε στην διερεύνηση, και σε αυτήν την περίπτωση, του σχετικού παραρτήματος.

Στην παρούσα έρευνα έγινε η χρήση της ελληνικής μετάφρασης και προσαρμογής της έκδοσης 1.0 Οκτώβριος 1996 του εργαλείου, από τους Κολαίτη, Κόρπα & Τσιάντη (121). Ο ερευνητής που διεξήγαγε την συνέντευξη είχε λάβει την απαιτούμενη ειδική εκπαίδευση στην εφαρμογή της.

Μετά την διεξαγωγή της K-SADS-PL, έλαβε χώρα η χρήση της παιδικής κλίμακας ολικής Αξιολόγησης C-GAS (Children`s Global Assessment Scale) (226). Πρόκειται για ένα χρήσιμο, έγκυρο και αξιόπιστο μέτρο της συνολικής σοβαρότητας της διαταραχής, και αποτελεί τροποποίηση της GAS (Global Assessment Scale) για ενήλικες (62). Η κλίμακα GAS έχει σταθμισθεί στον ενήλικο ελληνικό πληθυσμό από πλευράς αξιοπιστίας και εγκυρότητας από τον Μαδιανό (140) ως Κλίμακα Ολικής Εκτίμησης της Λειτουργικότητας (Κ.Ο.Ε.Λ).

Η Ευρεία Κλίμακα Αξιολόγησης των Παιδιών (C-GAS) είναι μια αριθμητική κλίμακα που χρησιμοποιείται από παιδοψυχιάτρους και κλινικούς ψυχολόγους για να αξιολογήσει τη γενική λειτουργία των νέων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Οι βαθμολογίες κυμαίνονται από 1 έως 90 ή 1 έως 100, με τις υψηλές βαθμολογίες να καταδεικνύουν την καλύτερη λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, με 81-100 βαθμολογούνταν παιδιά με καλή λειτουργικότητα σε όλους τους τομείς, με ενδιαφέροντα και ποικίλες δραστηριότητες, κοινωνικά, ικανοποιημένα από τη ζωή και με καθημερινά, ίσως, προβλήματα ή ανησυχίες, με καθόλου ή ελάχιστα συμπτώματα. Η λειτουργικότητα καταγράφονταν σε επίπεδο ψυχολογικό, κοινωνικό και σχολικό.

Οι βαθμολογήσεις στην κλίμακα C-GAS είναι ανεξάρτητες από συγκεκριμένες ψυχιατρικές διαγνώσεις ψυχικής υγείας (226).

Όσον αφορά την παρούσα μελέτη, παρέχεται βαθμολογία για την εκτίμηση του σημερινού (τρέχοντος) επιπέδου λειτουργικότητας όλων των παιδιών. Κατά συνέπεια, για τα παιδιά με κατάθλιψη που εισήλθαν στο δείγμα, ανεξάρτητα με το εάν είχαν ιστορικό ψυχιατρικής ή όχι ασθένειας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, ο συνεντευκτής- ερευνητής απέδιδε μόνο ένα τρέχον σκορ C-GAS, που αφορούσε την παρούσα λειτουργικότητα.

Δεν καταγραφόταν το υψηλότερο επίπεδο λειτουργικότητας του παιδιού στο παρελθόν, όταν εκείνο ήταν νορμοθυμικό, ούτε η παρελθούσα βαθμολογία C-GAS η οποία εκτιμούσε το επίπεδο λειτουργίας του παιδιού κατά τη διάρκεια του σοβαρότερου προηγούμενου επεισοδίου ασθένειας, στη περίπτωση που το παιδί είχε ιστορικό χρόνιας κατάθλιψης.

**Στο παράρτημα 5. απεικονίζεται πιο αναλυτικά η κλίμακα C-GAS.**

### **3.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

#### **Στατιστική ανάλυση**

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την

περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA) ή το μη παραμετρικό κριτήριο Kruskal-Wallis. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson ή του Spearman (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Για να ελεγχθεί κατά πόσο οι βιοχημικοί δείκτες διαφέρουν ανάλογα με την ύπαρξη κατάθλιψης έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Ακολουθώντας τις διαδικασίες των Pruessner et al. (201), και των Fekedulegn et al. (70), προκειμένου να ελεγχθεί η ημερήσια έκκριση κορτιζόλης, καθώς και το πρότυπο (pattern) των μεταβολών αυτής στο πέρας του χρόνου, χρησιμοποιήθηκαν οι μεταβλητές «επιφάνεια κάτω από την καμπύλη» AUC σε σχέση με το έδαφος (AUC ground), και σε σχέση με την αύξηση (AUC increase), αντίστοιχα. Οι μεταβλητές αυτές αντιπροσωπεύουν δύο διακριτές φόρμουλες της 24ωρης έκκρισης κορτιζόλης· ενώ η AUC g αντιπροσωπεύει το άθροισμα της βασικής έκκρισης κορτιζόλης όσο και την μεταβολή της στο πέρας του χρόνου (επίπεδα κορτιζόλης στην αφύπνιση, συν τις μεταβολές από αφύπνιση έως 21:00), η AUC i μπορεί να θεωρηθεί ως δείκτης της ευαισθησίας της απόκρισης κορτιζόλης στο πέρας του χρόνου (μεταβολές από αφύπνιση έως 21:00, μείον τα επίπεδα κορτιζόλης της αφύπνισης).

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1. Χαρακτηριστικά των δειγμάτων Κατάθλιψης και Ελέγχου

Σαράντα εννέα (49) παιδιά με κλινική κατάθλιψη (Κορίτσια: 65,3%; μέση ηλικία: 13.3 ± 2.6 έτη) εξομοιώθηκαν για το φύλο και την ηλικία με 49 μάρτυρες (1: 1 αναλογία).

Τα χαρακτηριστικά της ομάδας κατάθλιψης και ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον **πίνακα 3**. Η ανάλυση των χαμένων δεδομένων δεν συμπεριλήφθηκε στη μελέτη.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Χαρακτηριστικά του Δείγματος στην ομάδα Κατάθλιψης και στην ομάδα Ελέγχου.

	Ομάδα ελέγχου N=49	Ομάδα κατάθλιψης N=49	P
	N (%)	N (%)	
<b>Φύλο</b>			
Αγόρια	17(34,7)	17(34,7)	>0,999 <sup>+</sup>
Κορίτσια	32(65,3)	32(65,3)	
<b>Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD)</b>	13,3(2,4)	13,3(2,6)	0,955 <sup>++</sup>
<b>BMI z-score, μέση τιμή (SD)</b>	0,33 (1,11)	0,63(1,56)	0,259 <sup>++</sup>
<b>CDI, μέση τιμή (SD)</b>	8,7(4,9)	21,0(9,1)	<b>&lt;0,001<sup>++</sup></b>

<sup>+</sup>Pearson's  $\chi^2$  test <sup>++</sup>Student's t-test

Το 65,3% των παιδιών και των δύο ομάδων ήταν κορίτσια. Επίσης, η μέση ηλικία των παιδιών χωρίς κατάθλιψη ήταν 13,3 έτη (SD=2,4 έτη) και των παιδιών με κατάθλιψη ήταν 13,2 έτη (SD=2,6 έτη). Ακόμα, η μέση BMI z-βαθμολογία των παιδιών χωρίς κατάθλιψη ήταν 0,33 (SD=1,11) και των παιδιών με κατάθλιψη ήταν 0,63 (SD=1,56). Οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες ως προς το φύλο, την ηλικία και το BMI. Ωστόσο, όπως ήταν αναμενόμενο, τα παιδιά με κατάθλιψη είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα CDI σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου.

#### 4.2. Σύγκριση Επιπέδων στον ορό των Βιοχημικών μεταβλητών στις δύο ομάδες Κατάθλιψης και Ελέγχου, καθώς και σε συσχέτιση με τις επιδόσεις του ερωτηματολογίου CDI.

Όπως ορίζεται από τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (conditional logistic regression analyses), η ομάδα κατάθλιψης συνοδεύεται από μεγαλύτερες βαθμολογίες στα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ολικής τεστοστερόνης και κορτιζόλης ορού και



με χαμηλότερα επίπεδα της αποπρωτεΐνης Apo A1 και Οιστραδιόλης (πίνακας 4). Δεν βρέθηκε διαφορά για τα υπόλοιπα βιοχημικά δεδομένα σχετικά με την ομάδα κατάθλιψης και ελέγχου.

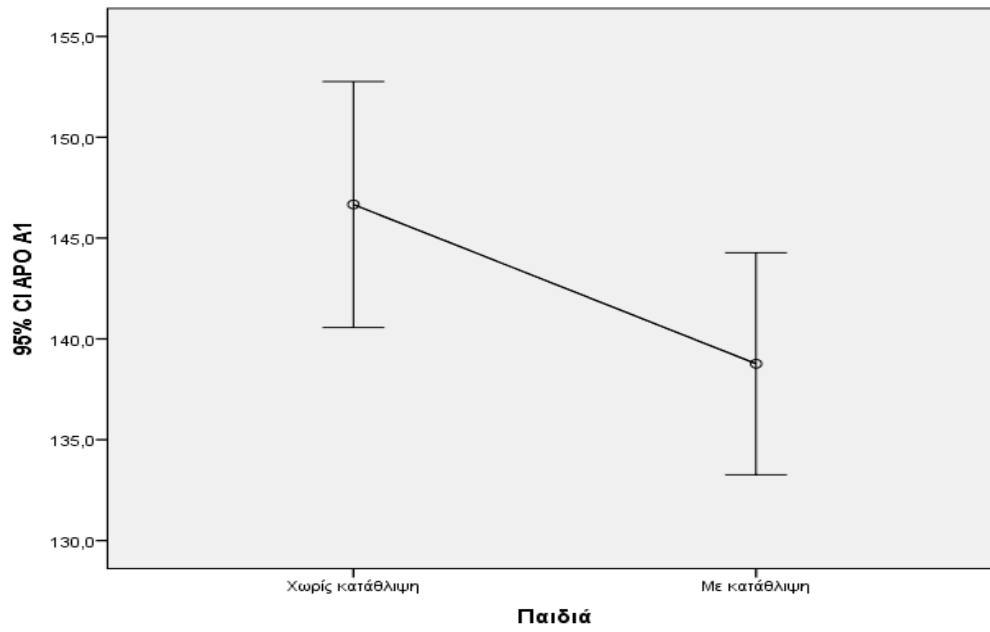
**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Σύγκριση επιπέδων των βιοχημικών μεταβλητών στις δύο ομάδες: Αποτελέσματα της Λογαριθμιστικής Παλινδρόμησης στα Βιοχημικά Δεδομένα

	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Κατάθλιψης	OR(95% ΔΕ) <sup>+</sup>	P
	N=49	N=49		
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)		
CHOL	161,8 (26,5)	159,8 (30,8)	1,00 (0,98-1,01)	0,707
HDL	61,8 (12,6)	54,2 (20,5)	0,98 (0,95-1,00)	0,093
LDL	88,5 (24,4)	91,7 (27,4)	1,00 (0,99-1,02)	0,661
TRIGL	62,0 (24,8)	92,5 (48,3)	1,03 (1,01-1,06)	<b>0,006</b>
APO A1	145,5 (17,0)	136,5 (19,4)	0,98 (0,95-1,00)	<b>0,043</b>
APO B	78,0 (15,1)	76,1 (22,2)	1,00 (0,97-1,02)	0,722
LP A, διάμεσος (ενδ. εύρος)	7,1 (4,5-15,2)	8,1 (4,9-23,8)	1,00 (0,98-1,02)	0,874
TT, διάμεσος (ενδ. εύρος)	0,2 (0,2-0,4)	20,0 (15,0-35,4)	1,05 (1,02-1,09)	<b>0,001</b>
E, διάμεσος (ενδ. εύρος) <sup>1</sup>	25,6 (20,0-32,0)	5,0 (5,0-15,3)	0,94 (0,89-0,99)	<b>0,032</b>
DHEAS, διάμεσος (ενδ. εύρος)	123,0 (59,4-190,0)	133,5 (84,3-189,5)	1,00 (0,99-1,01)	0,301
SERUM CORTISOL, διάμεσος (ενδ. εύρος)	8,0 (6,3-14,1)	14,8 (9,5-21,7)	1,07 (1,02-1,12)	<b>0,011</b>

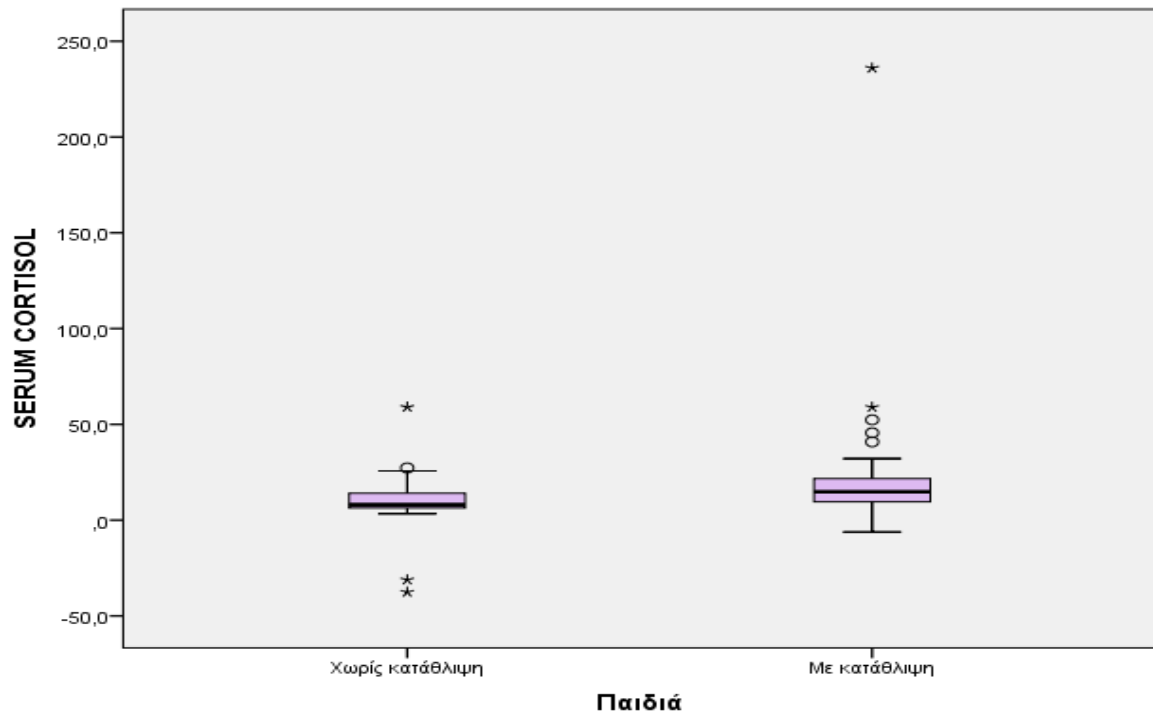
<sup>+</sup>Σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) <sup>1</sup>αφορά μόνο στα αγόρια

Μονάδες Μέτρησης: Λιπιδαιμικοί παράγοντες: mg/dl; Οιστραδιόλη: pg/ml; Ολική Τεστοστερόνη: ng/ml; Θεϊκή Δευνδροεπιανδροστερόνη: μg/dl; Κορτιζόλη Ορού: μg/dl.  
Συντμήσεις: CHOL, Χοληστερίνη; HDL, Χοληστερίνη Υψηλής Πυκνότητας; LDL, Χοληστερίνη Χαμηλής πυκνότητας; TRIGL, τριγλυκερίδια; Apo A1 & B, Απολιποπρωτεΐνες A1 και B; LP A, Λιποπρωτεΐνη A; TT, Ολική Τεστοστερόνη; E<sub>2</sub>, Οιστραδιόλη; DHEAS, θεϊκή Δευνδροεπιανδροστερόνη; SERUM CORTISOL, πρωινή κορτιζόλη ορού.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η τιμή της Apo A1 ξεχωριστά για κάθε ομάδα.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η τιμή της SERUM CORTISOL ξεχωριστά για κάθε ομάδα



Σημαντικές θετικές συσχετίσεις βρέθηκαν, όσον αφορά το συνολικό δείγμα, μεταξύ τριγλυκεριδίων, ολικής τεστοστερόνης, πρωινής κορτιζόλης ορού και βαθμολογίας CDI, με συντελεστές συσχέτισης ίσους με 0,24, 0,35 και 0,29, αντίστοιχα. Άρα, υψηλότερες τιμές σε αυτούς τους βιοχημικούς δείκτες σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές στην κλίμακα CDI. Επίσης, στα παιδιά χωρίς κατάθλιψη, υψηλότερες τιμές DHEAS σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές στην κλίμακα CDI. (πίνακας 5).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Συντελεστές Συσχέτισης της βαθμολογίας CDI με τα βιοχημικά δεδομένα στο συνολικό δείγμα, και διακριτά, στην ομάδα Κατάθλιψης και στην ομάδα ελέγχου.

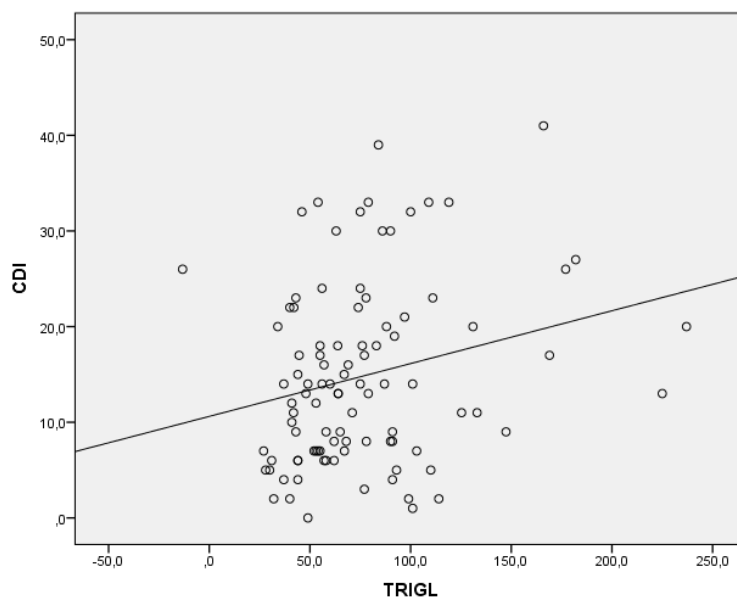
Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με έντονη γραφή (p<0.05)

<i>CDI</i>		Σύνολο δείγματος	Ομάδα κατάθλιψης	Ομάδα ελέγχου
CHOL	r*	0,01	0,09	0,02
	P	0,895	0,555	0,888
HDL	r*	-0,16	0,18	-0,02
	P	0,113	0,205	0,884
LDL	r*	0,02	0,01	-0,13
	P	0,884	0,964	0,371
TRIGL	r*	0,24	-0,01	0,09
	P	<b>0,018</b>	0,955	0,523

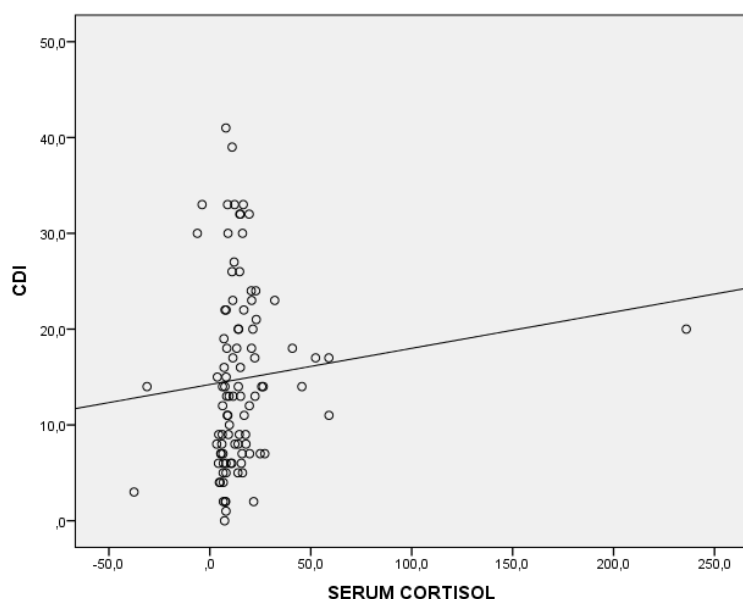
APO A1	r*	-0,16	-0,08	0,00
	P	0,112	0,605	0,978
APO B	r*	-0,07	0,03	0,01
	P	0,502	0,84	0,945
LP A	r**	0,05	0,02	0,01
	P	0,624	0,916	0,954
TT	r**	0,35	-0,13	0,16
	P	<b>&lt;0,001</b>	0,382	0,270
E	r**	-0,16	0,07	0,11
	P	0,111	0,642	0,457
DHEAS	r**	0,17	0,32	0,11
	P	0,106	<b>0,026</b>	0,456
SERUM CORTISOL	r**	0,29	0,22	-0,21
	P	<b>0,005</b>	0,139	0,163

\* συντελεστής συσχέτισης του Pearson \*\* συντελεστής συσχέτισης του Spearman

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση της κλίμακας CDI με τα Τριγλυκερίδια.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η συσχέτιση της κλίμακας CDI με την SERUM CORTISOL.



#### 4.3. Νευροενδοκρινολογική εκτίμηση της Ημερήσιας Διακύμανσης Κορτιζόλης

Στον ακόλουθο **πίνακα 6**, παρουσιάζονται οι μέσες τιμές κορτιζόλης που ελήφθησαν από την σίελο καθώς και οι τιμές των μεταβλητών CAR, CAR %, AUC i και AUC g, στις δυο ομάδες της μελέτης:

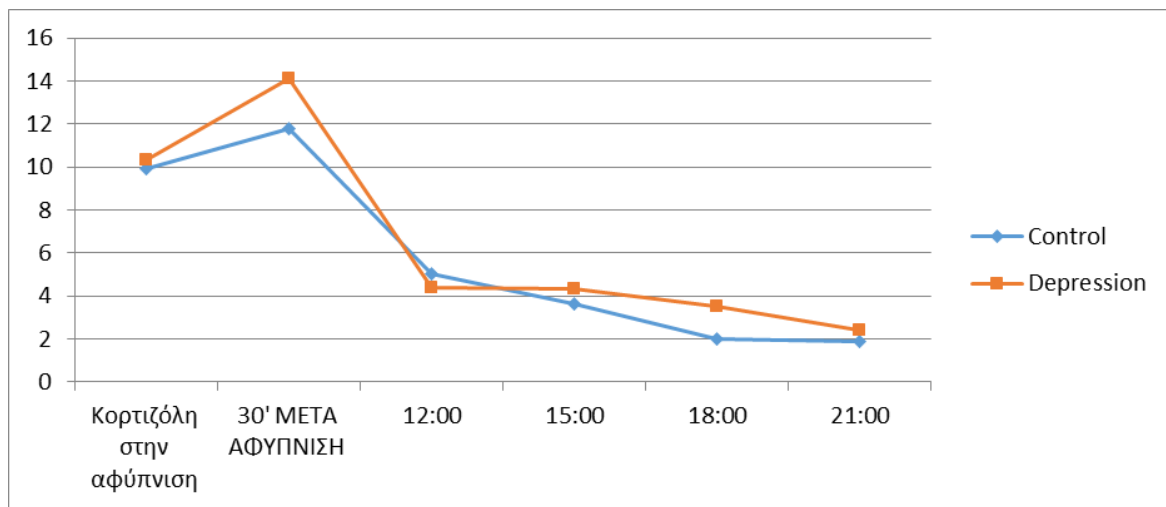
	Ομάδα Ελέγχου		Ομάδα Κατάθλιψης		P*
	Mean	SD	Mean	SD	
Κορτιζόλη στην αφύπνιση	9,9	4,8	10,3	5,1	0,631
30' ΜΕΤΑ ΑΦΥΠΝΙΣΗ	11,8	6,6	14,1	6,7	<b>0,035</b>
12:00	5,0	5,3	4,4	3,9	0,465
15:00	3,6	2,9	4,3	2,4	<b>0,008</b>
18:00	2,0	1,0	3,5	1,7	<b>&lt;0,001</b>
21:00	1,9	1,2	2,4	0,9	<b>&lt;0,001</b>
AUCg	3675,78	1679,35	4439,6	1618,64	<b>0,007</b>
AUCi	2425,79	1634,43	2520,8	1502,13	0,502
CAR	48,64	116,1	121,06	304,53	<b>0,030</b>
CAR %	1,99	7,57	5,06	6,1	<b>0,026</b>

\*Mann-Whitney test

Περιγραφή αποτελεσμάτων: Η κορτιζόλη στην αφύπνιση ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες ( $p=0,631$ ), αλλά μετά από 30 λεπτά ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της κατάθλιψης ( $p=0,035$ ). Επιπλέον, κατά τις ώρες 15:00, 18:00 και 21:00, τα επίπεδα

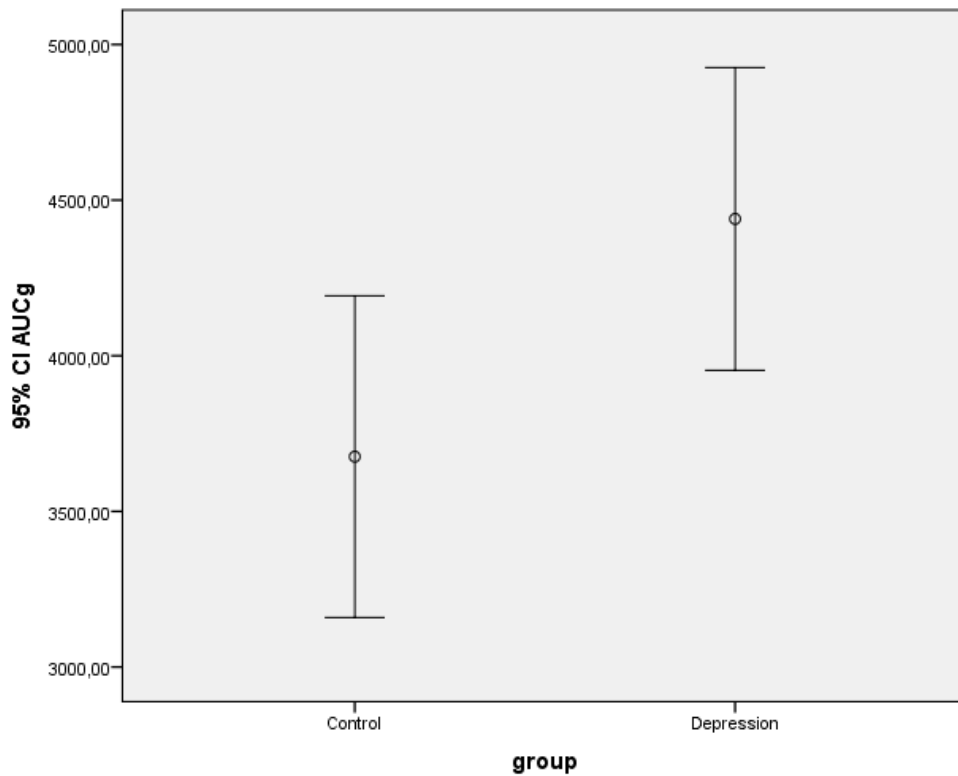
κορτιζόλης ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα της κατάθλιψης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0,008$ ,  $p<0,001$  και  $p<0,001$ , αντίστοιχα). Επίσης, οι μέσες τιμές των μεταβλητών CAR και CAR % είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στην ομάδα με κατάθλιψη ( $p=0,030$  και  $p=0,026$ , αντίστοιχα). Οσον αφορά την μέση τιμή της μεταβλητής AUC g, επίσης, βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με κατάθλιψη ( $p=0,007$ ), ενώ στατιστική σημαντικότητα δεν διαπιστώθηκε για την μέση τιμή της μεταβλητής AUC i μεταξύ των ομάδων ( $p=0,026$ ).

Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι ημερήσιες μέσες τιμές κορτιζόλης στις διάφορες χρονικές στιγμές μέτρησης, στις δυο ομάδες:



Σημείωση: Η κλίμακα με το κόκκινο χρώμα απεικονίζει την διακύμανση της τιμής στην ομάδα των καταθλιπτικών, ενώ με το μπλέ χρώμα απεικονίζει την ομάδα ελέγχου.

Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζεται η μέση τιμή της μεταβλητής AUCg στις δυο ομάδες:



Στον ακόλουθο **πίνακα 7**, παρουσιάζεται η συσχέτιση των τιμών κορτιζόλης στις διαφορές χρονικές στιγμές με τη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο CDI, στο συνολικό δείγμα, καθώς και χωριστά στις δυο ομάδες της μελέτης:

		Σύνολο δείγματος	Ομάδα κατάθλιψη	Ομάδα Ελέγχου
		CDI	CDI	CDI
Κορτιζόλη στην αφύπνιση	R	0,074	0,198	-0,056
	P	0,483	0,197	0,708
30' ΜΕΤΑ ΑΦΥΠΝΙΣΗ	R	0,14	0,106	0,004
	P	0,175	0,484	0,976
12:00	R	0,144	0,196	0,154
	P	0,164	0,191	0,296
15:00	R	0,163	0,008	-0,068
	P	0,119	0,959	0,655
18:00	R	0,475	0,191	0,076
	P	<b>&lt;0,001</b>	0,209	0,621
21:00	R	0,383	0,30	-0,137
	P	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,047</b>	0,351
AUC g	R	0,217	0,161	0,041
	P	<b>0,043</b>	0,304	0,793
AUC i	R	0,088	0,129	0,099

	P	0,413	0,410	0,524
CAR %	R	0,161	-0,062	0,146
	P	0,125	0,691	0,329
CAR	R	0,165	-0,084	0,200
	P	0,115	0,586	0,177

Περιγραφή αποτελεσμάτων: Στην ομάδα με κατάθλιψη, ήταν μόνο η τιμή της κορτιζόλης στις 21:00 που βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο CDI ( $r=0,30$ ,  $p=0,047$ ). Συγκεκριμένα, υψηλότερες τιμές κορτιζόλης βρέθηκαν να σχετίζονται με υψηλότερες τιμές στη βαθμολογηση του CDI. Στο σύνολο του δείγματος, η τιμή κορτιζόλης στις 18:00 και στις 21:00, καθώς και η AUC  $g$  βρέθηκαν να συσχετίζονται θετικά με τη βαθμολογία στο CDI ( $r= 0,475$ ,  $p <0,001$ ;  $r=0,383$ ,  $p <0,001$  και  $r= 0,217$ ,  $p=0,043$ , αντίστοιχα).

#### 4.4. Ανάλυση των δεδομένων από την Ημιδομημένη Ψυχιατρική Συνέντευξη KSADS -PL.

Στον **πίνακα 8**, που ακολουθεί δίνονται τα συμπτώματα των παιδιών που παρουσιάζουν καταθλιπτική διαταραχή.

Τα συμπτώματα αφορούν το τρέχον (current) επεισόδιο, καθώς στα μόλις 19 άτομα που είχαν και καταθλιπτικό επεισόδιο στο παρελθόν, δεν έλαβε χώρα η καταγραφή των συμπτωμάτων.

Σημειώνεται επίσης πως τα στοιχεία (συμπτώματα) της συνέντευξης βαθμολογούνται με μια κλίμακα εύρους 0-3. *Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).*

	Καταθλιπτικό Επεισόδιο		
	(1) Απουσία συμπτώματος	(2) Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού	(3) Ύπαρξη συμπτώματος
	N (%)	N (%)	N (%)
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	0 (0)	<b>26 (56,5)</b>	20 (43,5)
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ & ΘΥΜΟΣ	8 (17,8)	23 (51,1)	14 (31,1)
ΑΝΗΛΘΝΙΑ, ΕΛΛΕΙΨΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ	5 (11,1)	28 (62,2)	12 (26,7)
ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	13 (28,3)	14 (30,4)	<b>19 (41,3)</b>
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	28 (60,9)	10 (21,7)	8 (17,4)
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	31 (68,9)	10 (22,2)	4 (8,9)



<b>ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ</b>			
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	32 (71,1)	9 (20)	4 (8,9)
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	38 (84,4)	3 (6,7)	<b>4 (8,9)</b>
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	16 (35,6)	20 (44,4)	9 (20)
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	24 (85,7)	2 (7,1)	2 (7,1)
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	37 (88,1)	5 (11,9)	0 (0)
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ Ή/ΚΑΙ ΒΡΑΔΥ	24 (55,8)	3 (7)	<b>16 (37,2)</b>
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	15 (32,6)	13 (28,3)	<b>18 (39,1)</b>
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	37 (80,4)	5 (10,9)	4 (8,7)
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	39 (84,8)	4 (8,7)	3 (6,5)
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	40 (87)	3 (6,5)	3 (6,5)
ΜΗ ΑΝΑΖΩΓΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	22 (48,9)	13 (28,9)	10 (22,2)
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	39 (86,7)	2 (4,4)	4 (8,9)
ΚΟΠΩΣΗ, ΕΛΛΕΙΨΗ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	9 (20,5)	16 (36,4)	<b>19 (43,2)</b>
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ, ΑΠΡΟΣΕΞΙΑ	8 (18,2)	24 (54,5)	12 (27,3)
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	13 (29,5)	25 (56,8)	6 (13,6)
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	28 (63,6)	8 (18,2)	8 (18,2)
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	31 (68, 9)	8 (17,8)	<b>6 (13,3)</b>
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	23 (51,1)	10 (22,2)	12 (26,7)
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	23 (51,1)	8 (17,8)	14 (31,1)
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	41 (89,1)	3 (6,5)	2 (4,3)
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	22 (47,8)	19 (41,3)	5 (10,9)
ΑΙΣΘΗΜΑ ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑΣ / ΧΑΜΗΛΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΑΥΤΟΥ	6 (13)	21 (45,7)	19 (41,3)
ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΕΝΟΧΗ	13 (29,5)	23 (52,3)	8 (18,2)
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	13 (28,9)	21 (46,7)	11 (24,4)
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	13 (28,3)	24 (52,2)	9 (19,6)

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν η καταθλιπτική διάθεση και η κόπωση σε ποσοστά 43,5% και 43,2% αντίστοιχα. Ακολουθούν η αναξιοσύνη (χαμηλή εικόνα εαυτού) και οι σκέψεις θανάτου σε ποσοστό 41,3%. Η κακή διάθεση το πρωί δεν ανιχνεύτηκε καθόλου, με τη μεγάλη πλειοψηφία των συμμετεχόντων να έχουν χειρότερη διάθεση το απόγευμα ή βράδυ (37,2%). Με ποσοστό 39,1% η αρχική αυπνία επικρατεί έναντι των υπολοίπων (μέση – τελική αυπνία). Μικρό ποσοστό των ατόμων εκδηλώνει απώλεια βάρους (μόλις το 13,3%).

**Συσχέτιση των συμπτωμάτων κατάθλιψης του τρέχοντος επεισοδίου όπως καταγράφονται στην Ψυχιατρική συνέντευξη K-SADS-PL με την κλίμακα CDI.**

Στον **πίνακα 9**, που ακολουθεί δίνεται η βαθμολογία των παιδιών με κατάθλιψη στην κλίμακα CDI αναλογικά με την ύπαρξη ή όχι των συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν κατά την διεξαγωγή της KSADS-PL.

Κατηγορίες συμπτωμάτων	Βαθμολόγηση (Ένταση) συμπτώματος	CDI		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 / 2	18,3	6,3	<b>0,015</b>
	3	24,8	10,9	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	20,9	9,4	0,595
	3	22,4	8,0	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	22,0	8,8	0,425
	3	19,6	9,4	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	17,6	5,1	0,121
	2 και 3	22,3	9,9	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	19,6	7,1	0,184
	2 και 3	23,3	11,2	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ-ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	20,8	8,4	0,547
	2 και 3	22,6	10,2	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ=ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	20,3	8,8	0,209
	2 και 3	24,0	9,0	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	20,3	8,6	0,061
	2 και 3	27,1	9,0	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	21,0	8,9	1,000
	2 και 3	21,0	9,5	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	21,7	7,3	0,369
	2 και 3	25,8	13,3	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	21,5	9,4	0,443
	2 και 3	18,0	9,8	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	20,1	6,7	0,512
	2 και 3	22,1	11,8	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	20,4	8,3	0,728
	2 και 3	21,4	9,5	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	19,9	8,9	0,081
	2 και 3	25,8	8,5	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	20,3	9,2	0,140
	2 και 3	26,2	6,3	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	20,6	9,0	0,374
	2 και 3	24,2	9,7	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	19,4	9,0	0,267
	2 και 3	22,5	9,2	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	20,6	8,0	0,096
	2 και 3	27,0	11,9	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	19,1	8,7	0,108
	3	23,7	9,5	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	19,1	9,1	<b>0,011</b>
	3	26,8	6,5	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	20,7	9,4	0,603
	3	22,8	8,2	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	20,7	9,3	0,762
	2 και 3	21,6	9,2	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	20,4	9,4	0,499

	2 και 3	22,5	8,8	
<b>ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ</b>	1	20,5	8,4	0,746
	2 και 3	21,5	10,0	
<b>ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ</b>	1	20,5	8,4	0,746
	2 και 3	21,5	10,0	
<b>ΑΝΗΣΥΧΙΑ</b>	1	21,9	9,0	0,081
	2 και 3	14,4	7,4	
<b>ΨΚ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ</b>	1	17,7	8,4	<b>0,014</b>
	2 και 3	24,3	8,7	
<b>ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ</b>	1 και 2	20,9	8,0	0,877
	3	21,3	10,6	
<b>ΕΝΟΧΗ</b>	1	17,3	10,7	0,088
	2 και 3	22,6	8,3	
<b>ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ</b>	1	21,9	9,8	0,689
	2 και 3	20,7	9,1	
<b>ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝΑΠΟΡΡΙΨΗ</b>	1	21,9	10,6	0,709
	2 και 3	20,8	8,6	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα CDI είχαν τα παιδιά εκείνα με καταθλιπτική διάθεση, τα παιδιά με δυσκολία συγκέντρωσης καθώς και τα παιδιά με ψυχοκινητική επιβράδυνση. Με άλλους όρους, τα παιδιά εκείνα με τα παραπάνω συμπτώματα κατάθλιψης είχαν αυξημένες πιθανότητες να διαθέτουν υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα CDI, σε σύγκριση με τα παιδιά εκείνα χωρίς τα συμπτώματα αυτά.

### Συσχέτιση των συμπτωμάτων κατάθλιψης (του τρέχοντος επεισοδίου) όπως καταγράφονται στην Ψυχιατρική συνέντευξη K-SADS-PL με την κλίμακα C-GAS

Στον **πίνακα 10**, που ακολουθεί δίνεται η τρέχουσα βαθμολογία των παιδιών με κατάθλιψη στην κλίμακα C-GAS ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως καταγράφηκαν στη συνέντευξη K-SADS-PL.

	Βαθμολογηση (ένταση) συμπτωμάτων	ΑΞΟΝΑΣ V (C-GAS)		P Mann-Whitney test
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>Σύνολο παιδιών με κατάθλιψη</b>		50,6 (8,7)	51 (43,5 - 56,5)	-

ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	54,5 (8,2)	55 (50 - 61)	<b>0,001</b>
	3	46,3 (6,6)	45 (40 - 51)	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	52 (8,6)	55 (45 - 60)	0,438
	3	49,7 (8,2)	48 (42 - 55)	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	53,2 (8)	55 (45 - 60)	<b>0,021</b>
	3	46,3 (7,8)	45 (40 - 55)	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	57,2 (5,9)	57,5 (55 - 60,5)	<b>0,005</b>
	2 και 3	48,8 (8,3)	50 (40 - 55)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	55,8 (5,9)	55 (51 - 61)	<b>&lt;0,001</b>
	2 και 3	43,9 (6,7)	41 (40 - 45)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	55 (6,7)	55 (51 - 60)	<b>&lt;0,001</b>
	2 και 3	43,4 (5,9)	42,5 (40 - 45)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	54,5 (7,1)	55 (50 - 60)	<b>&lt;0,001</b>
	2 και 3	43,6 (6,1)	45 (40 - 45)	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	53 (7,7)	55 (45 - 60)	<b>0,005</b>
	2 και 3	42,4 (6,9)	42 (35 - 45)	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	56,7 (5,4)	56,5 (53 - 60,5)	<b>0,001</b>
	2 και 3	47,7 (8,4)	45 (40 - 55)	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	54,5 (7,2)	55 (50 - 61)	0,080
	2 και 3	46,5 (7,7)	45,5 (40 - 53)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	51 (8,7)	51 (45 - 60)	0,703
	2 και 3	49,2 (11,1)	55 (40 - 55)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	54,7 (8,5)	55 (51 - 61)	<b>0,001</b>
	2 και 3	46,1 (6,6)	45 (40 - 51)	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	51,6 (6,8)	53 (45 - 55)	0,862
	2 και 3	50,8 (9,3)	51 (42 - 60)	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	52,5 (8,2)	55 (45 - 60)	<b>0,029</b>
	2 και 3	45,2 (7,4)	45 (40 - 45)	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	52,1 (8,1)	55 (45 - 60)	<b>0,043</b>
	2 και 3	44,2 (8,6)	42,5 (40 - 45)	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΛΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	52,2 (8,2)	55 (45 - 60)	<b>0,023</b>
	2 και 3	43,7 (7,4)	41 (40 - 50)	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	53,6 (7,4)	55 (51 - 61)	<b>0,046</b>
	2 και 3	48,6 (9)	45 (40 - 55)	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	52,7 (7,8)	55 (45 - 60)	<b>0,006</b>
	2 και 3	42,2 (7)	41 (35 - 50)	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	52,5 (8,5)	55 (45 - 60)	0,088
	3	48,2 (7,9)	45 (40 - 55)	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	51,8 (9,3)	55 (45 - 60)	0,246
	3	48,4 (6,6)	48 (43,5 - 53)	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	51,5 (8,8)	53 (45 - 60)	0,277
	3	47,7 (7)	48 (40 - 55)	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	54,2 (7,2)	55 (50 - 60,5)	<b>0,001</b>
	2 και 3	45,3 (8)	43,5 (40 - 51)	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	53,5 (7,8)	55 (45 - 60)	<b>0,003</b>
	2 και 3	44,9 (7,5)	45 (40 - 51)	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	48,3 (8,6)	48 (40 - 55)	<b>0,047</b>
	2 και 3	53,6 (7,9)	55 (45 - 61)	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	48,3 (8,6)	48 (40 - 55)	<b>0,047</b>
	2 και 3	53,6 (7,9)	55 (45 - 61)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ	1	51,8 (8,2)	53 (45 - 60)	0,104

ΑΝΗΣΥΧΙΑ	2 και 3	45 (9,4)	40 (40 - 55)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	53,2 (8,3)	55 (45 - 61)	0,081
	2 και 3	49 (8,4)	50 (40 - 55)	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	51,8 (9,2)	51 (45 - 61)	0,384
	3	50 (7,5)	55 (40 - 55)	
ΕΝΟΧΗ	1	51,3 (8)	51 (45 - 55)	0,924
	2 και 3	50,7 (9)	51 (42 - 60)	
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	52,1 (9,9)	48 (45 - 61,5)	0,498
	2 και 3	50,5 (8,2)	53 (43,5 - 55)	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	51,5 (9,6)	51 (42,5 - 60,5)	0,856
	2 και 3	50,9 (8,2)	55 (45 - 55)	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Η μέση τρέχουσα βαθμολογία στην κλίμακα C-GAS ήταν 50,6 μονάδες (SD=8,7 μονάδες). Σημαντικά χαμηλότερες ήταν οι τιμές στην κλίμακα C-GAS των παιδιών εκείνων με καταθλιπτική διάθεση, ανηδονία, σκέψεις θανάτου, αυτοκτονικό ιδεασμό, αυτοκτονικές πράξεις με υψηλή σοβαρότητα, αυτοκτονικές πράξεις με υψηλή ιατρική σοβαρότητα, αυτοκαταστροφικές πράξεις, χαμηλή απαντητικότητα στα ερεθίσματα, μέση και τελική αϋπνία, αναστροφή κερκάδιου ρυθμού, μη αναζωογονητικό ύπνο, υπερυπνία, ελάττωση όρεξης, απώλεια βάρους, καθώς και των παιδιών που ήταν η διαθεσή τους χειρότερα το απόγευμα-βράδυ. Αντίθετα, σημαντικά υψηλότερες ήταν οι τιμές στην κλίμακα C-GAS των παιδιών με αυξημένη όρεξη και με αύξηση βάρους. Δηλαδή, διαπιστώνεται πως στα καταθλιπτικά παιδιά εκείνα με αυξημένη όρεξη και με αύξηση του βάρους δεν είχε χειροτερεύσει η συνολική τους λειτουργικότητα, απεναντίας, είχαν υψηλότερη τιμή C-GAS σε σύγκριση με τα καταθλιπτικά παιδιά εκείνα που δεν διέθεταν τα συμπτώματα αυτά .

### Συσχέτιση των συμπτωμάτων κατάθλιψης (τρέχον επεισόδιο) με τα επίπεδα Λιπιδαιμικών παραγόντων

Στον **πίνακα 11**, που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα χοληστερόλης των παιδιών σε σχέση με την παρουσία και ένταση των συμπτωμάτων κατάθλιψης.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	CHOL		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	

ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	162,0	34,3	0,353
	3	153,8	21,6	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	158,6	25,1	0,917
	3	159,6	39,1	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	156,2	28,2	0,326
	3	166,2	33,6	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	158,4	23,1	0,990
	2 και 3	158,5	32,0	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	159,4	28,3	0,799
	2 και 3	157,1	32,0	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	160,9	26,3	0,506
	2 και 3	154,4	36,7	
ΑΥΤ. ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	160,8	25,9	0,489
	2 και 3	154,0	38,2	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	158,7	30,5	0,946
	2 και 3	159,6	26,5	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	161,0	29,6	0,729
	2 και 3	157,7	30,2	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	156,8	26,1	0,596
	2 και 3	164,3	22,1	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	156,5	30,1	0,101
	2 και 3	180,4	27,9	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	169,0	33,6	<b>0,012</b>
	2 και 3	146,1	19,9	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	162,4	37,3	0,535
	2 και 3	156,6	25,3	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	159,1	29,9	0,765
	2 και 3	155,8	29,0	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	157,3	30,0	0,538
	2 και 3	164,9	27,4	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	157,9	30,5	0,756
	2 και 3	162,0	23,5	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	161,8	35,5	0,528
	2 και 3	156,1	23,3	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	157,3	31,1	0,538
	2 και 3	165,5	19,9	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	160,3	34,8	0,781
	3	157,7	23,0	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	157,2	31,0	0,602
	3	162,5	27,8	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	157,1	30,8	0,304
	3	170,8	22,9	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	158,9	27,6	0,981
	2 και 3	159,1	34,7	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	159,5	26,4	0,830
	2 και 3	157,4	37,0	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	159,1	29,4	0,952
	2 και 3	158,6	30,6	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	159,1	29,4	0,952

	2 και 3	158,6	30,6	
<b>ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ</b>	1	156,7	27,1	0,258
	2 και 3	172,6	46,4	
<b>ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ</b>	1	160,3	32,3	0,693
	2 και 3	156,8	27,2	
<b>ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ</b>	1 και 2	154,2	27,0	0,250
	3	164,5	32,5	
<b>ΕΝΟΧΗ</b>	1	161,9	35,1	0,685
	2 και 3	157,8	28,1	
<b>ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ</b>	1	153,2	27,4	0,424
	2 και 3	161,1	30,7	
<b>ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ</b>	1	158,6	33,7	0,983
	2 και 3	158,4	28,2	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή αποτελεσμάτων: Διαπιστώνεται πως σημαντικά χαμηλότερη ήταν η χοληστερόλη των παιδιών που είχαν χειρότερη διάθεση το απόγευμα-βράδυ, ενώ δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά η χοληστερίνη των παιδιών ανάλογα με την παρουσία ή όχι των υπολοίπων συμπτωμάτων τους.

Στον **πίνακα 12**, που ακολουθεί παρουσιάζονται τα επίπεδα της χοληστερόλης HDL των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματά τους.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	HDL		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
<b>ΚΑΤΑΘΛΙΨΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ</b>	1 και 2	57,7	25,7	0,436
	3	52,8	12,7	
<b>ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ</b>	1 και 2	59,6	24,0	0,078
	3	47,6	9,1	
<b>ΑΝΗΛΟΝΙΑ</b>	1 και 2	58,1	23,3	0,244
	3	49,7	12,3	
<b>ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ</b>	1	53,6	14,2	0,693
	2 και 3	56,3	23,3	
<b>ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ</b>	1	56,8	25,0	0,631
	2 και 3	53,7	13,0	
<b>ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ</b>	1	57,0	23,6	0,579
	2 και 3	53,2	14,6	
<b>ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ</b>	1	57,7	23,6	0,356
	2 και 3	51,2	13,1	
<b>ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ</b>	1	56,0	22,5	0,924
	2 και 3	55,1	12,2	
<b>ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ</b>	1	59,7	31,4	0,328
	2 και 3	53,1	12,9	

ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	57,5	26,8	0,960
	2 και 3	56,8	13,9	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	55,0	22,1	0,661
	2 και 3	50,5	15,5	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	56,4	26,3	0,631
	2 και 3	53,2	13,1	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	51,6	9,8	0,376
	2 και 3	57,5	24,6	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	58,4	22,4	0,063
	2 και 3	43,9	6,4	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	56,4	22,0	0,539
	2 και 3	51,0	15,0	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	55,5	22,1	0,956
	2 και 3	56,0	12,4	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	58,2	27,4	0,404
	2 και 3	52,8	13,1	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	55,2	22,0	0,899
	2 και 3	54,0	13,7	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	53,5	15,1	0,444
	3	58,5	27,9	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	58,7	23,1	0,141
	3	48,0	13,7	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	57,4	22,4	0,136
	3	43,2	6,4	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	56,6	25,1	0,635
	2 και 3	53,4	13,6	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	56,4	24,4	0,651
	2 και 3	53,3	12,0	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	54,9	13,2	0,855
	2 και 3	56,1	27,6	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	54,9	13,2	0,855
	2 και 3	56,1	27,6	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	1	55,4	21,8	0,856
	2 και 3	57,2	14,8	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	58,7	26,9	0,336
	2 και 3	52,7	13,6	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	55,4	24,9	0,967
	3	55,7	14,5	
ΕΝΟΧΗ	1	64,0	32,8	0,092
	2 και 3	52,1	13,7	
ΑΠΕΛΠΗΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	53,6	15,4	0,715
	2 και 3	56,2	23,4	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	52,9	12,3	0,598
	2 και 3	56,6	23,7	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).



Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης των παιδιών ανάλογα με την παρουσία ή όχι των διαφόρων συμπτωμάτων κατάθλιψης.

Στον **πίνακα 13.** που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα LDL χοληστερόλης των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματα τους κατάθλιψης.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	LDL		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
ΚΑΤΑΘΛΙΨΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	94,8	31,2	0,232
	3	85,2	19,6	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	89,1	23,5	0,536
	3	94,6	34,9	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	89,1	26,6	0,489
	3	95,6	29,6	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	94,9	21,8	0,508
	2 και 3	89,0	28,9	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	93,2	26,3	0,418
	2 και 3	86,6	28,2	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	93,8	24,1	0,285
	2 και 3	84,3	33,2	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	93,1	24,0	0,380
	2 και 3	85,2	34,4	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	91,3	28,4	0,781
	2 και 3	88,1	21,1	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	94,4	25,7	0,563
	2 και 3	89,4	28,0	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	89,8	25,3	0,711
	2 και 3	95,0	26,8	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	89,5	26,4	0,091
	2 και 3	111,7	30,9	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	102,4	28,0	<b>0,002</b>
	2 και 3	77,6	20,2	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	95,0	33,4	0,453
	2 και 3	88,5	23,6	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	90,7	28,2	0,982
	2 και 3	90,4	22,6	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	90,6	28,3	0,981
	2 και 3	90,9	19,7	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΛΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	90,9	27,9	0,864
	2 και 3	88,8	21,3	
ΜΗ	1	96,1	32,1	0,237

ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΙΝΟΣ	2 και 3	86,5	20,6	
ΥΠΕΡΥΠΙΝΙΑ	1	90,9	28,4	0,926
	2 και 3	92,0	18,2	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	93,9	31,3	0,477
	3	87,9	21,3	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	88,7	28,1	0,438
	3	95,9	24,4	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	89,1	28,0	0,216
	3	104,1	19,5	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	92,0	25,5	0,788
	2 και 3	89,7	31,0	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	91,9	24,5	0,789
	2 και 3	89,6	32,7	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	89,8	26,3	0,733
	2 και 3	92,6	28,3	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	89,8	26,3	0,733
	2 και 3	92,6	28,3	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	1	89,2	25,3	0,305
	2 και 3	102,4	40,1	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	92,3	31,2	0,698
	2 και 3	89,1	23,0	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	89,1	25,3	0,658
	3	92,8	29,8	
ΕΝΟΧΗ	1	92,7	32,7	0,823
	2 και 3	90,6	25,3	
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	84,0	27,6	0,256
	2 και 3	94,1	26,6	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	91,3	29,0	0,922
	2 και 3	90,4	26,6	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα της LDL των παιδιών που είχαν χειρότερη διάθεση το απόγευμα-βράδυ. Δεν διέφερε σημαντικά η LDL των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά τους.

Στον **πίνακα 14**, που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα τριγλυκεριδίων των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματά τους.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	TRIGL		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	83,5	50,8	0,405
	3	95,9	48,4	

ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	84,5	53,6	0,357
	3	99,5	41,3	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	76,3	43,7	<b>0,003</b>
	3	124,4	51,7	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	62,7	32,6	<b>0,023</b>
	2 και 3	99,2	51,7	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	84,7	56,2	0,483
	2 και 3	95,4	37,8	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	82,9	50,9	0,217
	2 και 3	103,0	47,4	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	81,7	50,5	0,118
	2 και 3	107,5	46,1	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	90,1	54,0	0,772
	2 και 3	84,0	20,6	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	89,9	59,6	0,947
	2 και 3	88,8	45,3	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	91,0	60,7	0,713
	2 και 3	79,5	18,2	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	89,4	50,1	0,230
	2 και 3	117,7	34,3	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	94,4	57,8	0,726
	2 και 3	89,1	35,1	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	97,4	57,2	0,424
	2 και 3	84,8	46,0	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	82,5	46,4	0,076
	2 και 3	115,2	56,7	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	81,3	42,0	<b>0,012</b>
	2 και 3	131,4	69,3	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	89,5	52,8	0,846
	2 και 3	85,2	20,5	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	83,1	46,6	0,429
	2 και 3	95,1	53,7	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	88,7	51,4	0,686
	2 και 3	97,7	40,2	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	88,7	46,0	0,877
	3	91,1	57,4	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	83,1	43,5	0,258
	3	102,6	65,6	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	83,3	45,1	<b>0,018</b>
	3	134,6	62,8	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	88,7	51,5	0,793
	2 και 3	92,9	49,4	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	89,8	52,5	0,905
	2 και 3	87,9	46,4	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	80,3	50,0	0,229
	2 και 3	98,5	49,7	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	80,3	50,0	0,229
	2 και 3	98,5	49,7	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ	1	92,5	49,6	0,161

ΑΝΗΣΥΧΙΑ	2 και 3	59,3	43,2	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	84,7	55,8	0,587
	2 και 3	92,8	44,1	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	85,9	42,3	0,629
	3	93,2	59,5	
ΕΝΟΧΗ	1	85,7	51,7	0,740
	2 και 3	91,3	50,9	
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	101,5	58,1	0,302
	2 και 3	84,2	46,6	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	84,9	44,2	0,735
	2 και 3	90,5	52,2	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων των παιδιών που είχαν ανηδονία, σκέψεις θανάτου, τελική αϋπνία και αναποφασιστικότητα. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στα παιδιά εκείνα με χειροτερη διάθεση το πρωί ήταν επίσης υψηλότερα, χωρίς όμως η διαφορά στις τιμές, σε σχέση με τα καταθλιπτικά παιδιά χωρίς αυτό το γνώρισμα, να προσεγγίζει στατιστική σημαντικότητα. Δεν διέφεραν σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά τους. Δηλαδή, τα καταθλιπτικά εκείνα παιδιά με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων είχαν υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίζουν ανηδονία, σκέψεις θανάτου, αναποφασιστικότητα καθώς και πρόωμη αφύπνιση.

Στον **πίνακα 15**, που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα της απολιποπρωτείνης APO A1 των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματά τους.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	APO A1		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	138,9	19,6	0,669
	3	136,4	19,3	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	139,1	19,4	0,686
	3	136,6	19,4	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	138,9	20,7	0,753
	3	136,8	15,2	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	139,7	19,6	0,682
	2 και 3	137,1	19,4	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	138,1	18,7	0,929
	2 και 3	137,5	20,7	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ	1	139,9	19,5	0,425

ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	2 και 3	134,9	18,9	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	140,8	19,9	0,179
	2 και 3	132,2	16,7	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	138,8	19,2	0,708
	2 και 3	135,8	21,0	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	137,7	19,0	0,973
	2 και 3	137,9	20,1	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	137,3	18,3	0,983
	2 και 3	137,5	35,0	
ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	137,3	20,4	0,700
	2 και 3	133,6	14,9	
ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	135,9	18,0	0,717
	2 και 3	138,1	21,5	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	139,8	20,1	0,644
	2 και 3	136,9	19,2	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	141,1	18,8	<b>0,017</b>
	2 και 3	124,3	16,0	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	138,8	19,3	0,446
	2 και 3	132,7	19,9	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	138,4	19,4	0,645
	2 και 3	134,4	20,3	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	141,0	19,9	0,294
	2 και 3	134,8	19,1	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	137,7	19,0	0,609
	2 και 3	133,4	19,8	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	137,9	20,7	0,990
	3	138,0	18,9	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	139,7	20,4	0,361
	3	133,6	17,5	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	140,5	19,2	<b>0,013</b>
	3	119,4	12,0	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	139,4	20,0	0,454
	2 και 3	134,7	19,5	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	139,0	20,5	0,562
	2 και 3	135,3	17,6	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	140,6	21,1	0,331
	2 και 3	134,9	17,7	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	140,6	21,1	0,331
	2 και 3	134,9	17,7	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	1	137,2	19,5	0,536
	2 και 3	143,0	18,5	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	141,2	19,9	0,264
	2 και 3	134,8	18,7	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	135,1	17,5	0,251
	3	141,8	21,5	
ΕΝΟΧΗ	1	145,2	20,6	0,085
	2 και 3	134,1	18,4	
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	137,5	14,7	0,953
	2 και 3	137,9	21,4	

ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	143,7	22,2	0,203
	2 και 3	135,6	17,9	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Σημαντικά χαμηλότερη ήταν τα επίπεδα Αρο Α1 των παιδιών που είχαν μέση αϋπνία και αναποφασιστικότητα. Δεν διέφεραν σημαντικά τα επίπεδα Αρο Α1 των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά τους.

Στον πίνακα 16. που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Αρο Β των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματα τους κατάθλιψης.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	ΑΡΟ Β		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	74,5	23,1	0,474
	3	69,9	19,1	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	70,8	22,1	0,413
	3	76,6	20,6	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	69,2	18,3	0,080
	3	82,0	27,5	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	69,0	13,7	0,499
	2 και 3	73,8	23,8	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	74,0	22,1	0,547
	2 και 3	70,1	20,6	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	74,3	20,1	0,436
	2 και 3	68,8	25,0	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	73,6	20,2	0,631
	2 και 3	70,1	25,5	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	73,4	22,4	0,567
	2 και 3	68,3	16,9	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	76,7	20,8	0,373
	2 και 3	70,6	21,9	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	70,9	20,8	0,662
	2 και 3	76,0	24,0	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	73,3	21,7	0,535
	2 και 3	79,7	21,7	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	80,7	21,5	<b>0,011</b>
	2 και 3	64,1	18,8	

<b>ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ</b>	1	76,1	24,3	0,429
	2 και 3	70,7	20,0	
<b>ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ</b>	1	71,7	21,0	0,638
	2 και 3	75,5	23,9	
<b>ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ</b>	1	71,7	21,4	0,583
	2 και 3	76,6	22,5	
<b>ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΛΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ</b>	1	72,9	22,1	0,704
	2 και 3	69,3	17,4	
<b>ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ</b>	1	74,6	23,2	0,588
	2 και 3	71,1	20,1	
<b>ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ</b>	1	73,4	22,0	0,723
	2 και 3	70,0	18,5	
<b>ΚΟΠΩΣΗ</b>	1 και 2	72,6	22,6	0,894
	3	73,5	21,2	
<b>ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ</b>	1 και 2	69,2	21,8	0,074
	3	82,4	19,3	
<b>ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ</b>	1 και 2	70,3	21,3	0,067
	3	87,8	20,0	
<b>ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ</b>	1	72,6	21,4	0,963
	2 και 3	72,9	23,1	
<b>ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ</b>	1	72,3	20,7	0,829
	2 και 3	73,8	23,9	
<b>ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ</b>	1	70,6	19,9	0,494
	2 και 3	75,1	23,3	
<b>ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ</b>	1	70,6	19,9	0,494
	2 και 3	75,1	23,3	
<b>ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ</b>	1	72,6	20,8	0,937
	2 και 3	71,7	28,1	
<b>ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ</b>	1	71,4	23,1	0,756
	2 και 3	73,4	20,1	
<b>ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ</b>	1 και 2	73,1	20,2	0,802
	3	71,5	23,5	
<b>ΕΝΟΧΗ</b>	1	71,1	22,0	0,732
	2 και 3	73,6	22,0	
<b>ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ</b>	1	68,8	23,2	0,436
	2 και 3	74,4	20,9	
<b>ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ</b>	1	71,0	18,4	0,776
	2 και 3	73,0	22,7	

Σημείωση:  $P < 0,05$ ; Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα Αρο Β των παιδιών που είχαν χειρότερη διάθεση το απόγευμα-βράδυ. Δεν διέφεραν σημαντικά τα επίπεδα Αρο Β των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά τους.

Στον πίνακα 17. που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα Λιποπρωτεΐνης Ιρ Α των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματα τους κατάθλιψης.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	LP A		P Mann-Whitney test
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	17,3 (31,6)	7,5 (3,9 - 23,4)	0,557
	3	14,3 (14,6)	10,2 (5,7 - 24,9)	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	13,2 (28,8)	6,8 (2,9 - 16,6)	<b>0,035</b>
	3	20,2 (15,2)	19,2 (7,4 - 25,6)	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	13,4 (19,5)	7,6 (4,6 - 17,5)	0,691
	3	20,8 (37,7)	10,4 (4,1 - 24,9)	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	14,6 (24,5)	6,1 (4 - 32,9)	0,678
	2 και 3	16,5 (26,2)	9,2 (5,2 - 23,4)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	18,9 (29,2)	7,9 (4,9 - 25,3)	0,661
	2 και 3	11,4 (18,1)	9,5 (2,9 - 23,4)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	16,7 (28,8)	7,2 (4 - 24,2)	0,695
	2 και 3	12,5 (15,8)	11,2 (5,7 - 23,4)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	15,4 (29,2)	7 (4 - 22,5)	0,341
	2 και 3	15,2 (12,6)	11,2 (7,4 - 23,4)	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	15,8 (27,2)	7,7 (4 - 24,2)	0,766
	2 και 3	12,9 (12,5)	11,2 (5,7 - 17,5)	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	20 (34,2)	7,7 (4,1 - 23,7)	0,906
	2 και 3	13,9 (20)	7,8 (4,6 - 24,2)	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	13,6 (18,6)	7,8 (4,3 - 19,2)	0,341
	2 και 3	24 (20)	23,6 (6,9 - 41,1)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	17,3 (27)	8,3 (4,6 - 24,2)	0,756
	2 και 3	17,1 (20,1)	5,2 (4,6 - 32,9)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	16,8 (30,9)	7,4 (4 - 18,9)	0,434
	2 και 3	16,3 (19,7)	11,7 (4,6 - 26,4)	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	20,1 (35,4)	7,6 (3,9 - 26,4)	0,963
	2 και 3	14 (19,3)	8,3 (4,6 - 23,4)	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	16,7 (27,3)	7,6 (4 - 24,2)	0,438
	2 και 3	13 (16,5)	11,7 (7,4 - 20,9)	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	16,4 (26)	8,2 (4,6 - 24,2)	0,939
	2 και 3	13,4 (23,7)	7,6 (-1,4 - 37,5)	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	15,7 (26,5)	7,7 (4,3 - 23,8)	0,683
	2 και 3	17,6 (18,7)	9,7 (5,7 - 38)	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	18,6 (31,8)	8,7 (4,6 - 25,6)	0,683
	2 και 3	13,7 (18,7)	7,2 (4 - 24,2)	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	17,2 (26,4)	7,8 (4,6 - 24,2)	0,815
	2 και 3	14,8 (14,6)	9,9 (5,7 - 26,4)	



ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	20 (32,2)	8,3 (3,9 - 32,9)	0,678
	3	11,6 (13,8)	7,4 (5,7 - 23,4)	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	17,8 (29,2)	7,7 (3,4 - 31,6)	0,885
	3	10 (12,9)	8,3 (5,9 - 20,5)	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	16,5 (26,8)	7,6 (4 - 23,4)	0,516
	3	15,1 (21,9)	17,7 (6,8 - 32,9)	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	20 (29,2)	8,2 (4,6 - 29,7)	0,393
	2 και 3	9,8 (18,2)	7,6 (3,1 - 20,5)	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	18,1 (30,1)	8,2 (4 - 32,9)	0,787
	2 και 3	11,6 (10,6)	7,7 (5,7 - 17,5)	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	10,8 (20)	7,4 (2,9 - 23,4)	0,261
	2 και 3	21,7 (30,1)	9,8 (4,6 - 26,4)	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	10,8 (20)	7,4 (2,9 - 23,4)	0,261
	2 και 3	21,7 (30,1)	9,8 (4,6 - 26,4)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	1	16,1 (26,5)	8,2 (4 - 24,2)	0,764
	2 και 3	15,1 (16,4)	7,8 (6,1 - 11,7)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	12,3 (17,9)	6,5 (4 - 11,2)	0,183
	2 και 3	19,4 (30,8)	14,2 (5,4 - 26)	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	18,4 (17,9)	9,2 (4,6 - 25,6)	0,237
	3	12,6 (33,7)	7,2 (2,9 - 16,9)	
ΕΝΟΧΗ	1	5,4 (15,2)	7,6 (2,9 - 8,3)	0,126
	2 και 3	20,9 (28,3)	11,7 (4,6 - 37,5)	
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	11,2 (14,9)	7,6 (4,6 - 20,9)	0,773
	2 και 3	18,1 (29)	8 (4,3 - 28,5)	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	15,9 (23,7)	11,2 (7,6 - 26,4)	0,354
	2 και 3	16 (26,5)	7,2 (4,6 - 20,9)	

Σημείωση: Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα επίπεδα Lp A των παιδιών που είχαν ευερεθιστότητα. Δηλαδή, τα παιδιά εκείνα με υψηλά επίπεδα Lp A είχαν περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώνουν ευερεθιστότητα. Δεν διέφερε σημαντικά η Lp A των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά τους.

### Συσχέτιση των συμπτωμάτων κατάθλιψης (τρέχον επεισόδιο) με τα επίπεδα Στεροειδών Ορμονών

Στον **πίνακα 18**, που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα ολικής Τεστοστερόνης των ατόμων ανάλογα με τα συμπτώματα κατάθλιψής τους.

	<b>TT</b>	<b>P Mann-</b>
--	-----------	----------------

		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Whitney test
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	18,2 (38,5)	20 (0,2 - 34,3)	0,271
	3	36,8 (56,8)	25,6 (7,6 - 48,1)	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	29 (55,8)	20 (0,2 - 46,4)	0,731
	3	19,8 (24,5)	20 (0,3 - 32,6)	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	19,5 (34,3)	20 (0,2 - 31,3)	0,116
	3	44,4 (73,1)	37,7 (10,1 - 50,8)	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	25,1 (42,1)	20 (2,1 - 34,3)	0,826
	2 και 3	26,8 (50,3)	20 (0,2 - 38,2)	
ΑΥΤ.ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	22,1 (58,4)	15,3 (0,2 - 34,9)	0,068
	2 και 3	32,8 (22,9)	31,3 (20 - 52,2)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	24,8 (56,4)	20 (0,2 - 38,2)	0,269
	2 και 3	29 (22,4)	24,6 (20 - 43,9)	
ΑΥΤ. ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	24,7 (55,5)	20 (0,2 - 36,9)	0,253
	2 και 3	29,7 (23,2)	29,1 (20 - 43,9)	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	24,4 (51,3)	20 (0,2 - 37,2)	0,198
	2 και 3	35,4 (25,3)	31,3 (20 - 57,7)	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	20,1 (42,8)	8,6 (0,2 - 41)	0,373
	2 και 3	29,6 (51,3)	20 (15,6 - 38,2)	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	23,2 (62,9)	15,3 (0,2 - 34,9)	0,066
	2 και 3	44,8 (20)	36,8 (33,3 - 56,4)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	30,8 (49,1)	20 (0,3 - 42,5)	0,984
	2 και 3	16,2 (45,2)	32,6 (15,6 - 35,4)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	35,6 (58,6)	20 (1,2 - 51,1)	0,371
	2 και 3	17 (31,7)	20 (0,1 - 37,2)	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	24,2 (25,7)	20 (0,2 - 42,5)	0,897
	2 και 3	27,4 (55,6)	20 (0,2 - 37,2)	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	18,8 (34,2)	20 (0,2 - 35,4)	0,123
	2 και 3	57,2 (78,5)	43,9 (20 - 70,9)	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	19,8 (34,2)	20 (0,2 - 35,6)	0,238
	2 και 3	62,6 (88,2)	57,3 (0,2 - 70,9)	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΛΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	26,2 (48,5)	20 (0,2 - 37,7)	0,319
	2 και 3	27,1 (45,4)	33,4 (20 - 57,7)	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	22,3 (21,2)	20 (15 - 35,6)	0,946
	2 και 3	29,9 (64,7)	20 (0,2 - 43,9)	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	26,6 (49,1)	20 (0,2 - 37,2)	0,452
	2 και 3	25,8 (46,1)	32 (15 - 57,7)	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	21,2 (38,6)	20 (0,2 - 35,6)	0,704
	3	33,2 (60)	20 (0,2 - 42,5)	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	18,2 (38,2)	20 (0,2 - 35,5)	0,157
	3	47 (67,2)	28,6 (15,3 - 47,4)	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	15,8 (33,5)	20 (0,2 - 34,3)	<b>0,001</b>
	3	87,1 (81,4)	61,6 (42,5 - 74,5)	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	18,2 (53,9)	15,3 (0,2 - 33,5)	<b>0,024</b>
	2 και 3	38,3 (35,1)	33,2 (20 - 50,8)	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	23,8 (56,2)	20 (0,2 - 35,4)	0,107
	2 και 3	31,5 (23)	33,2 (20 - 43,9)	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	34,3 (33,7)	32,6 (2,3 - 55,9)	<b>0,026</b>
	2 και 3	17,8 (59,4)	15,3 (0,2 - 31,2)	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	34,3 (33,7)	32,6 (2,3 - 55,9)	<b>0,026</b>
	2 και 3	17,8 (59,4)	15,3 (0,2 - 31,2)	

ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	1	27,1 (50,1)	20 (0,2 - 38,2)	0,873
	2 και 3	20,3 (19,5)	20 (2,3 - 35,4)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	34,2 (57,5)	20 (2,3 - 34,3)	0,991
	2 και 3	19,1 (36,2)	20 (0,2 - 45,1)	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	32,1 (56,3)	20 (0,2 - 42,5)	0,858
	3	18,1 (31,2)	20 (0,3 - 35,4)	
ΕΝΟΧΗ	1	19,9 (28,2)	20 (15 - 34,3)	0,990
	2 και 3	29,7 (55,1)	20 (0,2 - 43,9)	
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	38,5 (65,9)	20 (15,6 - 34,3)	0,735
	2 και 3	21,2 (39)	20 (0,2 - 43,2)	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	20,6 (22,4)	20 (2,1 - 34,3)	0,714
	2 και 3	28,6 (54,6)	20 (0,2 - 38,2)	

Σημείωση: Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή αποτελεσμάτων: Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης των παιδιών που είχαν αναποφασιστικότητα και ελάττωση όρεξης. Αντίθετα, σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης των παιδιών που είχαν αυξημένη όρεξη και αύξηση βάρους. Δεν διέφερε σημαντικά η ορμόνη αυτή των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά κατάθλιψής τους.

Στον **πίνακα 19**, που ακολουθεί δίνεται η Οιστραδιόλη E<sub>2</sub> των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματα κατάθλιψής τους.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	E		P Mann-Whitney test
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	29,3 (54,9)	26 (5 - 49,2)	0,335
	3	39,4 (58,9)	21,6 (9,9 - 46,5)	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	33,1 (47,2)	16,2 (5 - 56,1)	0,873
	3	34,3 (76,2)	27,4 (5 - 42,8)	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	33,9 (56,5)	26,7 (5 - 48,7)	0,777
	3	32,1 (60,5)	14 (6,1 - 43)	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	13 (36,8)	5 (-4,8 - 43,1)	0,094
	2 και 3	41,9 (60,8)	26,9 (8 - 49,2)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	24,8 (52,5)	13,5 (4,8 - 45,9)	0,112
	2 και 3	47,5 (60,6)	30,5 (12,5 - 56,1)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	27,7 (53,7)	13,4 (5 - 48,7)	0,169
	2 και 3	46,2 (63,5)	30,5 (12,5 - 49,2)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	27 (53)	12,6 (5 - 45,9)	0,086
	2 και 3	49,3 (65)	33 (26,7 - 49,2)	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ	1	25,7 (47)	15,8 (5 - 43,1)	<b>0,050</b>

ΠΡΑΞΕΙΣ	2 και 3	75,4 (87,6)	42,8 (12,5 - 111,9)	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	47 (60,4)	38,6 (5 - 65,2)	0,265
	2 και 3	26,3 (54,5)	15,3 (5 - 36,2)	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	20,1 (35)	20,3 (4,8 - 46)	0,325
	2 και 3	81,8 (118,2)	28,9 (12,6 - 151)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	38 (58,7)	25,3 (5 - 48,7)	0,382
	2 και 3	5,4 (47,3)	8 (-39,5 - 44,4)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	30 (55,1)	13,5 (5 - 48,9)	0,607
	2 και 3	36,2 (62,7)	25,3 (5,1 - 44,4)	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	34,5 (58,2)	27,9 (5,1 - 48,7)	0,725
	2 και 3	33,3 (56,3)	16,2 (5 - 56,1)	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	28,5 (49,4)	16,2 (5 - 44,4)	0,299
	2 και 3	55,1 (78,7)	28 (12,5 - 56,1)	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	34,8 (60,6)	25,3 (5 - 49,2)	0,783
	2 και 3	27,5 (20,6)	26,9 (8 - 48,7)	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	26,7 (46,2)	15,8 (5 - 45,9)	0,096
	2 και 3	80,2 (94)	39,1 (25,3 - 111,9)	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	21 (53,1)	8,4 (5 - 36,2)	<b>0,050</b>
	2 και 3	45,9 (58,9)	26,9 (10,7 - 59,1)	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	27,6 (46,3)	26,7 (5 - 44,4)	0,204
	2 και 3	78,2 (96,7)	43,4 (8 - 111,9)	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	23,7 (51,9)	12,5 (4,5 - 48,7)	0,169
	3	48 (62,7)	26,9 (11,7 - 61,4)	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	38,2 (61,9)	26 (5 - 48,9)	0,926
	3	28,2 (38,7)	19,7 (6,2 - 49,5)	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	30,5 (47,5)	20,8 (5 - 44,4)	0,905
	3	51,3 (106,4)	17,1 (5 - 56,1)	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	27,3 (54)	15,8 (5 - 50,2)	0,434
	2 και 3	43,9 (63,6)	26,8 (7,6 - 46,2)	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	25,2 (51,6)	13,4 (5 - 44,4)	<b>0,050</b>
	2 και 3	52,6 (65,1)	35,4 (12,5 - 49,2)	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	37,5 (60,4)	26,9 (5 - 49,2)	0,601
	2 και 3	29,6 (54,1)	15,8 (5 - 44,4)	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	37,5 (60,4)	26,9 (5 - 49,2)	0,601
	2 και 3	29,6 (54,1)	15,8 (5 - 44,4)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	1	31,9 (59,1)	15,3 (5 - 43,1)	<b>0,050</b>
	2 και 3	48,2 (17,9)	44,4 (36,2 - 61,4)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	19,6 (33,1)	21,5 (5 - 36,2)	0,338
	2 και 3	46,7 (69,4)	26,1 (5 - 58,7)	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	27,9 (55,5)	16,2 (5 - 36,2)	0,250
	3	41,9 (57,8)	33,8 (5 - 61,4)	
ΕΝΟΧΗ	1	12,5 (24)	11,7 (5 - 25,3)	0,087
	2 και 3	42,5 (65,1)	26,9 (5,1 - 59,1)	
ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	12,2 (27,2)	10,7 (5 - 28)	0,136
	2 και 3	42,4 (63,5)	26,1 (6,1 - 58,7)	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	17,3 (27,1)	10,7 (5 - 33)	0,241
	2 και 3	40,2 (63,4)	26,9 (7,3 - 49,2)	

Σημείωση: Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα επίπεδα Οιστραδιόλης E<sub>2</sub> των παιδιών που είχαν αυτοκαταστροφικές πραξεις, μη αναζωογονητικό ύπνο, απώλεια βάρους και ανησυχία. Δεν διέφερε σημαντικά η ορμόνη αυτή των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά τους.

Στον πίνακα 20. που ακολουθεί δίνονται τα επίπεδα DHEAS των παιδιών και εφήβων ανάλογα με τα συμπτώματα κατάθλιψής τους.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	DHEAS		P Mann-Whitney test
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	132,3 (212,5)	93,8 (23,4 - 152)	0,084
	3	271,8 (420,2)	158 (86,8 - 189,5)	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	235,8 (382,2)	131 (81,1 - 206)	0,198
	3	104 (106,7)	54,3 (23,4 - 184)	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	179,2 (301,5)	127 (59,8 - 195)	0,867
	3	237,6 (399,8)	140,5 (47,4 - 174)	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	64,1 (114,3)	81,1 (23,4 - 130)	0,059
	2 και 3	243,7 (364,3)	134 (62,7 - 195)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	124,5 (205)	84,4 (30,3 - 158)	<b>0,015</b>
	2 και 3	299,5 (436,1)	162 (127 - 212)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	178,8 (307,1)	102 (48,1 - 195)	0,485
	2 και 3	230,2 (376,5)	150 (59,8 - 184)	
ΑΥΤ.ΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	177,2 (302,2)	114,5 (48,4 - 184,7)	0,460
	2 και 3	238,2 (390,6)	152 (59,8 - 184)	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	202 (354,7)	101 (48,1 - 174,4)	0,194
	2 και 3	155,5 (70,7)	176 (148 - 195)	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	203,3 (372,2)	113 (11,8 - 289,4)	0,887
	2 και 3	186,6 (306,1)	127 (59,8 - 172)	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	211,9 (353,6)	116 (34,4 - 224,5)	0,922
	2 και 3	117,7 (30,7)	122,5 (94,4 - 141)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	202,5 (355,8)	127 (48,7 - 172)	0,861
	2 και 3	140,7 (169,5)	111 (23,4 - 176)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	97,8 (128,4)	84,3 (22,1 - 158)	<b>0,049</b>
	2 και 3	319 (459)	148 (95,9 - 214,1)	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	86,8 (68,8)	77,7 (37,2 - 133)	<b>0,045</b>
	2 και 3	244,3 (382,4)	148 (81,1 - 212)	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	198,5 (357)	102 (48,7 - 176)	0,312
	2 και 3	170,2 (117,7)	148 (133 - 184)	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	179,6 (272,5)	127 (59,8 - 195)	0,669
	2 και 3	267,7 (553,1)	133 (1,6 - 176)	

ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	176,3 (322,8)	101 (47,1 - 173,2)	<b>0,045</b>
	2 και 3	303,7 (333,4)	185,5 (148 - 212)	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	91,6 (115,6)	70,2 (23,4 - 130)	<b>0,008</b>
	2 και 3	289,1 (425,5)	148 (102 - 206)	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	179 (326,8)	102 (46,1 - 184)	0,092
	2 και 3	294,5 (337,7)	174 (148 - 195)	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	102,6 (137,5)	87,6 (20,8 - 176)	<b>0,032</b>
	3	315,6 (456,5)	148 (81,1 - 184)	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	225 (379,9)	128,5 (54 - 191)	0,722
	3	120,2 (97,3)	114,5 (63,2 - 168)	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	204,8 (352,4)	119 (59,8 - 184)	0,918
	3	140,8 (112,9)	140,5 (48,7 - 148)	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	241,6 (406,1)	120,5 (47,1 - 224,5)	0,855
	2 και 3	116,4 (66)	130 (68,8 - 174)	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	233,2 (386,3)	130 (48,1 - 214,1)	0,426
	2 και 3	102,4 (68,2)	90,5 (48,7 - 172)	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	100 (89,2)	100 (48,1 - 174,4)	0,312
	2 και 3	289,3 (443,2)	130,5 (62,7 - 343,9)	
ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ	1	100 (89,2)	100 (48,1 - 174,4)	0,312
	2 και 3	289,3 (443,2)	130,5 (62,7 - 343,9)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ	1	201,9 (341,4)	130 (48,1 - 195)	0,986
	2 και 3	119,7 (52,1)	111 (81,1 - 172)	
ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ	1	182,4 (297,7)	119 (62,7 - 184)	0,939
	2 και 3	202,6 (351,2)	132 (41,6 - 185,5)	
ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ	1 και 2	242,3 (406,5)	102 (48,1 - 195)	0,956
	3	122,9 (117,4)	131 (59,8 - 184)	
ΕΝΟΧΗ	1	229 (457)	62,7 (37,2 - 130)	0,126
	2 και 3	177,8 (269,1)	133 (81,1 - 195)	
ΑΠΕΛΠΗΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ	1	217,5 (396,2)	102 (46,1 - 148)	0,735
	2 και 3	182,4 (301)	132 (54,3 - 185,5)	
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	1	169,8 (418)	59,8 (37,2 - 127)	<b>0,050</b>
	2 και 3	202,1 (284,9)	148 (81,1 - 195)	

*Σημείωση: Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).*

Περιγραφή αποτελεσμάτων: Σημαντικά υψηλότερα ήταν τα επίπεδα DHEAS των παιδιών εκείνων που είχαν αυτοκτονικό ιδεασμό, αρχική αϋπνία, αναστροφή κερκάδιου ρυθμού, μη αναζωογονητικό ύπνο, κόπωση, ευαισθησία στην απόρριψη, καθώς και των παιδιών εκείνων που είχαν χειρότερη διάθεση το απόγευμα-βράδυ. Δεν διέφεραν σημαντικά τα επίπεδα DHEAS των παιδιών ανάλογα με τα υπόλοιπα συμπτώματά τους.

Στον **πίνακα 21**, δίνονται τα επίπεδα της Κορτιζόλης Ορού των παιδιών ανάλογα με τα συμπτώματα κατάθλιψής τους.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΣ	SERUM CORTISOL		P Mann-Whitney test
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	1 και 2	27,6 (44,8)	15 (8,6 - 24,9)	0,674
	3	15,3 (10,3)	15,1 (11 - 20)	
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	1 και 2	24 (41,8)	14,3 (8,4 - 21,7)	0,405
	3	18,5 (10)	18 (9,5 - 22,8)	
ΑΝΗΛΟΝΙΑ	1 και 2	17,1 (12,3)	14,7 (8,8 - 22,8)	0,317
	3	36,8 (64,4)	18,5 (13 - 22)	
ΣΚΕΨΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΥ	1	20,9 (13,7)	16,8 (8,6 - 24,9)	0,414
	2 και 3	22,8 (40,2)	14,3 (9,5 - 20,7)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ	1	28,1 (43,1)	15,2 (8,7 - 27,8)	0,251
	2 και 3	13,2 (8,6)	13,1 (11 - 19,5)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	26,9 (41,1)	15,1 (8,8 - 24,9)	0,194
	2 και 3	12,3 (9,4)	13,1 (9 - 19,5)	
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ	1	26,2 (40,6)	15,1 (8,7 - 24)	0,409
	2 και 3	12,8 (9,5)	14 (9,5 - 19,5)	
ΑΥΤΟΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ	1	24,1 (37,7)	15,1 (8,8 - 23)	0,552
	2 και 3	12,8 (8,6)	14 (9 - 19,5)	
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΘΕΤΙΚΑ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ	1	31,7 (57)	13 (8,2 - 26,9)	0,740
	2 και 3	17 (10,1)	15,1 (11 - 20,7)	
ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΣΦΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΑΠΟ ΘΛΙΨΗ	1	18,7 (15,9)	13,8 (8,7 - 21,8)	0,431
	2 και 3	17,2 (4,3)	18,7 (14,5 - 20)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΤΟ ΠΡΩΙ	1	22,3 (37,7)	14,3 (9 - 20,7)	0,801
	2 και 3	20,9 (23,6)	17,9 (8,6 - 23)	
ΔΙΑΘΕΣΗ ΧΕΙΡΟΤΕΡΑ ΑΠΟΓΕΥΜΑ-ΒΡΑΔΥ	1	27,4 (46,7)	14,7 (8,5 - 25,7)	0,864
	2 και 3	16,5 (11,6)	15,2 (11 - 20,7)	
ΑΡΧΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	31,8 (57,5)	15,1 (9 - 26,4)	0,806
	2 και 3	17,6 (13,7)	15,1 (8,8 - 21,7)	
ΜΕΣΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	25 (38)	16,2 (9,5 - 23)	0,089
	2 και 3	10,9 (7,4)	12,3 (9 - 14,3)	
ΤΕΛΙΚΗ ΑΥΠΝΙΑ	1	24,1 (37,2)	16,2 (9 - 22,8)	0,183
	2 και 3	12,1 (10,1)	12 (8,4 - 14,3)	
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	1	23,4 (36,9)	14,9 (8,9 - 22,6)	0,974
	2 και 3	14,3 (9,4)	17 (13,3 - 19,5)	
ΜΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΝΟΣ	1	28,4 (48,3)	15,9 (8,6 - 26,4)	0,427
	2 και 3	16,3 (12,3)	14 (9 - 19,5)	
ΥΠΕΡΥΠΝΙΑ	1	24,4 (37,1)	15,2 (9,5 - 23)	0,193
	2 και 3	11,2 (8,3)	13,7 (8 - 16,2)	
ΚΟΠΩΣΗ	1 και 2	28,3 (46,3)	16,8 (8,4 - 30,6)	0,530
	3	14,9 (4,5)	14,7 (11 - 19,5)	
ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ	1 και 2	25,8 (40,9)	15,2 (9,2 - 25,7)	0,580
	3	13,9 (8,1)	14,5 (10,5 - 20,6)	
ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	1 και 2	23,7 (37,7)	15,1 (9 - 21,7)	0,473
	3	11,7 (10,1)	13,1 (8,6 - 19,5)	
ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	26,7 (43,6)	14,9 (8,7 - 24)	0,575
	2 και 3	13,9 (7,5)	14,6 (9,3 - 20)	
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	1	25,2 (41,7)	14,7 (8,6 - 23)	0,883
	2 και 3	15,7 (8,7)	15,7 (9,5 - 20,7)	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΟΡΕΞΗ	1	17,4 (12,4)	15,1 (9,5 - 20,7)	0,946

	2 και 3	27,2 (48,5)	14,7 (8,4 - 23)	
<b>ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ</b>	1	17,4 (12,4)	15,1 (9,5 - 20,7)	0,946
	2 και 3	27,2 (48,5)	14,7 (8,4 - 23)	
<b>ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΗΣΥΧΙΑ</b>	1	22,8 (36,6)	15,1 (8,8 - 22,3)	0,584
	2 και 3	17,6 (5,1)	15,1 (14,7 - 17,9)	
<b>ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ</b>	1	16 (9)	14,9 (9 - 20,7)	0,495
	2 και 3	28 (46,9)	15,7 (9,9 - 27,8)	
<b>ΑΝΑΞΙΟΤΗΤΑ</b>	1 και 2	16,3 (10,6)	16,2 (8,4 - 21,7)	0,920
	3	30,6 (52)	14 (9 - 26,4)	
<b>ΕΝΟΧΗ</b>	1	18,7 (12,8)	16,5 (9,5 - 21,7)	0,807
	2 και 3	23,9 (41,5)	14,7 (8,8 - 22,3)	
<b>ΑΠΕΛΠΙΣΙΑ, ΑΝΗΜΠΟΡΙΑ</b>	1	15,4 (8,9)	14,3 (8,1 - 20,7)	0,438
	2 και 3	25 (41)	15,1 (10,3 - 22)	
<b>ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ</b>	1	18,3 (16,6)	12,3 (8,1 - 26,4)	0,617
	2 και 3	23,8 (39,7)	15,1 (11 - 21,7)	

Σημείωση: Βαθμολόγηση 0: δεν υπάρχουν πληροφορίες; Βαθμολόγηση 1: Απουσία συμπτώματος; Βαθμολόγηση 2: Σύμπτωμα υπό του (διαγνωστικού) ουδού; Βαθμολόγηση 3: ύπαρξη του συμπτώματος - καλύπτει το όριο (διαγνωστικό ουδό).

Περιγραφή αποτελεσμάτων: Τα επίπεδα κορτιζόλης ορού δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με τα συμπτώματά κατάθλιψής τους.

#### 4.5. Συσχέτιση της κλίμακας CGAS με τις βιοχημικές μετρήσεις των παιδιών και εφήβων με κατάθλιψη

Στον **πίνακα 22**, που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης της τρέχουσας βαθμολογίας στην κλίμακα CGAS με τις βιοχημικές μετρήσεις των παιδιών και εφήβων.

	<b>ΑΞΟΝΑΣ V (CGAS)</b>	
	<b>R</b>	<b>P</b>
<b>CHOL</b>	-0,05*	0,745
<b>HDL</b>	0,16*	0,280
<b>LDL</b>	0,07*	0,650
<b>TRIGL</b>	-0,27*	0,061
<b>APO A1</b>	0,09*	0,523
<b>APO B</b>	0,02*	0,869
<b>LP A</b>	0,04**	0,765
<b>TT</b>	-0,23**	0,117
<b>E</b>	-0,18**	0,230



<b>DHEAS</b>	-0,28**	0,057
<b>SERUM CORTISOL</b>	0,03**	0,859

$p < 0,05$ ; \*συντελεστής συσχέτισης του Pearson; \*\*συντελεστής συσχέτισης του Spearman

Περιγραφή Αποτελεσμάτων: Διαπιστώνεται πως η βαθμολογία C-GAS, δεν συσχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με καμία από τις μετρούμενες βιοχημικές μεταβλητές. Εν τούτοις, καταγράφεται αρνητική ήπια συσχέτιση σε επίπεδο οριακής στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της τρέχουσας λειτουργικότητας και των μεταβλητών Τριγλυκερίδια και της ορμόνης DHEAS ( $p = 0,061$  &  $p = 0,057$ , αντίστοιχα).

#### 4.6. Βιοχημικές Μετρήσεις σε σχέση με τους επιμέρους διαγνωστικούς υπότυπους κατάθλιψης των παιδιών και εφήβων

Στον **πίνακα 23**, που ακολουθεί, δίνονται οι αριθμοί των ασθενών στις διαφορές διαγνωστικές υποκατηγορίες βάσει του DSM-IV-TR, της ομάδας των παιδιών και εφήβων με κλινική κατάθλιψη.

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Άξονας I</b>	<b>Μειζων Καταθλιπτική Διαταραχή</b>	27	55,1
	<b>Δυσθυμική Διαταραχή</b>	5	10,4
	<b>Κατάθλιψη ΜΠΑ</b>	8	16,7
	<b>Μικτή Αγχώδης Καταθλιπτική Διαταραχή</b>	8	16,7
	<b>Διαταραχή Προσαρμογής με Καταθλιπτική Διάθεση</b>	1	2,1
	<b>Συννοσηρότητα Κατάθλιψης &amp; Αγχώδους Διαταραχής</b>	12	29,3
	<b>Κατάθλιψη Μόνο</b>	29	70,7

Περιγραφή Αποτελέσματος: Πάνω από 50% των παιδιών είχαν Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (55,1%). Συνολικά, μόνο Κατάθλιψη είχε κατά προσέγγιση το 71% ενώ Κατάθλιψη με Αγχώδη διαταραχή είχε περίπου το 29%.

Στον **πίνακα 24**, που ακολουθεί περιγράφονται οι τιμές των βιοχημικών μετρήσεων ανάλογα με τη διάγνωστική κατηγορία:

	ΜΕΙΖΩΝ ΚΑΤΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΔΥΣΘΥΜΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΜΠΑ		ΜΙΚΤΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		P ANOVA
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
CHOL	161,7	30,8	161	41,2	156,8	29,7	159,8	30,4	0,927
HDL	54	12,3	49,2	9,7	52,2	15,6	72,2	39	0,108
LDL	91	26	90,6	34,6	93,5	28,3	93,3	32,1	0,986
TRIGL	96,1	46,3	106,6	41,1	69,8	18,9	72,2	42,3	0,109
APO A1	138,8	19,2	143,2	19,2	131,9	22	144,1	17,8	0,506
APO B	74,8	20,9	77,6	29,9	68,1	17	72,9	25	0,951
LP A	12,3	15,7	39	52	11,6	30	17,9	22,2	0,272*
TT	35,4	51,3	6	18,1	28,3	55,4	11,5	37	0,572*
E	43,6	54,9	61,3	80,4	-0,8	26,5	21,4	47,5	0,254*
DHEAS	280,6	396,8	168,1	131,9	72,8	130,7	110,8	158,2	0,441*
SERUM CORTISOL	14,3	8	57,8	99,8	24,8	16,7	25	18,9	0,130*

\*Kruskal-Wallis test

Περιγραφή αποτελέσματος: Καθώς το μέγεθος των υποομάδων είναι περιορισμένο, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των βιοχημικών μεταβλητών μεταξύ των διαγνωστικών υποκατηγοριών.

Στον **πίνακα 25**, που ακολουθεί περιγράφονται οι τιμές των βιοχημικών μετρήσεων ανάλογα με τις δύο διάγνωστικές κατηγορίες: Κατάθλιψη μόνο, και Συννοσηρότητα Κατάθλιψης & Αγχώδους διαταραχής

	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ + ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ		ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΜΟΝΟ		P Student's t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
CHOL	167,1	24,9	156,8	33,4	0,345
HDL	57,5	11,5	50,3	12,8	0,104
LDL	93,9	19,7	89,7	29,3	0,655
TRIGL	89,7	43,2	97,6	50,1	0,640
APO A1	141,2	17,7	135,8	20,5	0,430
APO B	74,1	15,5	73,7	23,1	0,960
LP A	5,2	14,8	19,9	28,7	0,104*
TT	24,1	33,7	31,8	54,4	0,654*
E	41,3	46,6	36,5	60,7	0,810*
DHEAS	331,6	444,4	172,9	279,7	0,183*
SERUM CORTISOL	14,9	14,5	24,6	43	0,453*

Περιγραφή αποτελέσματος: Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις επίπεδα των βιοχημικών μετρήσεων ανάλογα με τις διαγνωστικές κατηγορίες αυτές.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

### *5.1. Συγκριτική αξιολόγηση των επιπέδων των βιοχημικών μεταβλητών στην ομάδα Κατάθλιψης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου*

Στην παρούσα μελέτη, 49 ασθενείς με κατάθλιψη και ισάριθμοι υγιείς μάρτυρες αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν για τις τιμές των Τριγλυκεριδίων TG, της ολική χοληστερόλης, της LDL- και HDL-χοληστερόλης, των απολιποπρωτεϊνών Apo A1 & Apo B, της λιποπρωτεΐνης LpA, της πρωινής Κορτιζόλης ορού, της Ολική Τεστοστερόνης TT, της Οιστραδιόλης E<sub>2</sub> και της δευδροεπιάνδροστερόνης DHEAS.

Όπως προσδιορίστηκε από τα αποτελέσματα των αναλύσεων της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, οι 49 έφηβοι με κατάθλιψη εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TG πλάσματος ( $92,5 \pm 48,3$  έναντι  $62 \pm 24,8$  mg / dl), χαμηλότερα επίπεδα Apo A1 ( $136,5 \pm 19,4$  έναντι  $145,5 \pm 17$  mg / dl), υψηλότερη πρωινή κορτιζόλη ορού (14,8 [9,5-21,7], έναντι 8 [6,3-14,1] mg / dl) και υψηλότερα επίπεδα TT (20 [15-35,4], έναντι 0,2 [0,2-0,4] mg / dl), καθώς και χαμηλότερα επίπεδα E<sub>2</sub> (5,0 [5,0-15,3], έναντι 25,6 [20,0-32,0] mg / dl) σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αντίστοιχα. Τα επίπεδα HDL - χοληστερόλης διαπιστώθηκαν ελαφρώς χαμηλότερα στην ομάδα κατάθλιψης, με τάση προς στατιστική σημαντικότητα ( $54,2 \pm 20,5$  έναντι  $61,8 \pm 12,6$  mg / dl,  $p = 0,093$ ).

Δεδομένου ότι το ερωτηματολόγιο CDI υποδεικνύει τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, βρέθηκαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις, για το συνολικό δείγμα ασθενών και μαρτύρων, μεταξύ των συγκεντρώσεων TG, πρωινής Κορτιζόλης και TT και τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ( $p = 0,027$ ; 0,048 και 0,018) αντίστοιχα .

Ο εντοπισμός αυξημένων επιπέδων TG σε καταθλιπτικούς εφήβους είναι σύμφωνη με τη μελέτη των Glueck et al. (81), στην οποία συλλέχθηκε ένα μεγάλο δείγμα, 71 νοσηλευομένων εφήβων, με υπότυπους κλινικής κατάθλιψης. Επιπλέον, στη μελέτη Early Bird των Jeffery et al. (109), στην οποία συμμετείχαν 208 υγιή παιδιά και έφηβοι, διερευνήθηκε επίσης η σχέση της διάθεσης (mood) με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, καθώς και άλλες μεταβλητές. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με χαμηλή διάθεση είχαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $r = - 0,11$ ,  $p = 0,06$ ). Στην πιο πρόσφατη συγχρονική μελέτη των Gross et al. (89) που συμμετείχαν 208 έφηβοι, τα συμπτώματα κατάθλιψης μετρήθηκαν με

το αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο Epidemiological Studies Depression Scale questionnaire και, σε συμφωνία με τη μελέτη μας, συσχετίστηκαν θετικά με τα τριγλυκερίδια. Παρ'όλα αυτά, σημαντική διαφορά στη μελέτη Early Bird, καθώς και στην μελέτη των Gross et al., σε σύγκριση με τη δική μας, ήταν η συμμετοχή κοινοτικών δειγμάτων, καθώς και η αξιολόγηση της διάθεσης μέσω ενός αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου. Διάφορες μελέτες σε ενήλικες, χρησιμοποιώντας συγχρονική (cross sectional) μεθοδολογία, καταδεικνύουν επίσης αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με κατάθλιψη (64, 159, 173). Ωστόσο, μερικές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν τα ευρήματά μας (58, 143). Η ποικιλομορφία του σχεδιασμού των μελετών καθώς και η ετερογένεια των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων αποτελούν τις πιθανές αιτίες για τα ασυνεπή αυτά ευρήματα μεταξύ των μελετών αυτών. Ένα σαφές πλεονέκτημα της μελέτης μας ήταν η χρήση της ημιδομημένης ψυχιατρικής συνέντευξης K-SADSPL, αντί της χρήσης ενός αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου ανίχνευσης για την ψυχιατρική αξιολόγηση των περιπτώσεων. Επιπλέον, το δείγμα εφήβων μας είναι «καθαρό» από διάφορους συγχυτικούς παράγοντες που έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, όπως συννοσηρότητα με άλλες σωματικές παθήσεις (200), η παχυσαρκία (95), το κάπνισμα (169), το αλκοόλ (206)· το στοιχείο αυτό μπορεί επίσης να περιγραφεί ως πλεονέκτημα της μελέτης μας σε σχέση με το σχεδιασμό των άλλων μελετών.

Τα επίπεδα χοληστερόλης δεν βρέθηκαν αποκλίνοντα στο δείγμα των ατόμων με κατάθλιψη, σε σύγκριση με τους μάρτυρες στην έρευνά μας. Το εύρημα είναι σε συμφωνία με την μελέτη των Arter et al (8), όπου οι συγγραφείς, σε ένα μεγάλο δείγμα 152 νοσηλευόμενων εφήβων, δεν κατόρθωσαν να ανιχνεύσουν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης και της σοβαρότητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν διάφορες μελέτες που αφορούν κυρίως ενήλικες, και περιγράφουν τα μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης σε άτομα με κατάθλιψη (83, 92, 142, 189). Αυτή η ασυμφωνία σε σύγκριση με τη μελέτη μας, οφείλεται πιθανότατα στην συννοσηρότητα ορισμένων εφήβων, στο δείγμα μας, με παθολογικό άγχος· πιο ειδικά, 8 περιπτώσεις με μικτή αγχώδης και καταθλιπτική διαταραχή, 12 περιπτώσεις κατάθλιψης με συννοσηρότητα με διαταραχές άγχους)· σύμφωνα με μερικές μελέτες, στις διαταραχές παθολογικού άγχους εντοπίζονται αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης πιθανόν λόγω της νοραδρενεργικής υπερδραστηριότητας (2, 14, 195). Με βάση τα παραπάνω, η έλλειψη παρεκκλίσεων στα επίπεδα χοληστερόλης στο δείγμα μας θα μπορούσε να εξηγηθεί και να αναμένεται. Πέραν τούτου, σε αντίθεση με την φαινομενολογία στους καταθλιπτικούς

ενήλικες, χαρακτηριστικά στην εφηβεία, όπως η συχνή έλλειψη της ανορεξίας, η επιθετική και αντικοινωνική συμπεριφορά, καθώς και η περιορισμένη χρήση φαρμακευτικής αγωγής, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα χοληστερόλης (8). Επιπλέον, η κατάθλιψη που ξεκινάει στην εφηβεία, ενδεχομένως, να αντιπροσωπεύει μια πιο σοβαρή μορφή κατάθλιψης από την αντίστοιχη διαταραχή με έναρξη στην ενήλικη ζωή, με αυξημένο βιολογικό υπόβαθρο (211).

Είναι ενδιαφέρον πως η απολιποπρωτεΐνη Apo A1 βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένη στους καταθλιπτικούς εφήβους της μελέτη μας. Με βάση τα μέχρι τώρα στοιχεία, η Apo A1 φαίνεται να έχει προστατευτική λειτουργία όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα (183, 263), ενώ, ομοίως, χαμηλά επίπεδα έχουν βρεθεί σε ενήλικες με κατάθλιψη (123, 214, 217). Το παρόν εύρημα, που ανιχνεύτηκε στο παιδικό/εφηβικό μας δείγμα, φαίνεται να ενισχύει την υπόθεση ότι η μειωμένη Apo A1, μεταξύ άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, πιθανώς συνεισφέρει στη σύνδεση της κατάθλιψης με το καρδιαγγειακή επιβάρυνση αυτών των ασθενών.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι η θετική συσχέτιση των επιπέδων πρωινής κορτιζόλης ορού με την σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τα ευρήματα των Morris et al. (161) οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η ανταπόκριση του άξονα ΥΥΕ στους εφήβους φαίνεται να συσχετίζεται με τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Παρομοίως, στη μελέτη των Van der Bergh et al (253), στην οποία συμμετείχαν 59 έφηβοι, η αύξηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων κατάθλιψης βάσει του ερωτηματολογίου CDI, σχετιζόταν με την αύξηση της ημερήσιας διακύμανσης της κορτιζόλης. Πιο γενικά, ενώ η πλειοψηφία των μελετών σε καταθλιπτικά άτομα υποστηρίζει την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης και την υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ (18, 71, 252, 254), άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν την διαπίστωση αυτή (198, 276). Σύμφωνα με τους Morris et al., η ετερογένεια αυτή των αποτελεσμάτων μπορεί να οφείλεται στην μεταβλητή απόκριση του άξονα ΥΥΕ, που με την σειρά της καθορίζεται από τη συγκριτική υπεροχή των συναισθηματικών έναντι των συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στη συνολική καταθλιπτική φαινομενολογία. Επιπρόσθετα, ο χρόνος από την αφύπνιση μέχρι την καταγραφή της πρωινής κορτιζόλης στον ορό (55), η λήψη φαρμακευτικής αγωγής (118, 232), καθώς και οι διαφορετικές πηγές λήψης των ψυχιατρικών δεδομένων, δηλαδή από τους γονείς, το ερευνητικό προσωπικό, τους εκπαιδευτικούς κ.λπ. (218), θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα

αποτελέσματα (202). Με βάση τους παραπάνω περιορισμούς, τα πλεονεκτήματα της μελέτης μας ήταν η χρήση της K-SADS-PL που θεωρείται η διαγνωστική συνέντευξη εκλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την εκτίμηση της σοβαρότητας της κατάθλιψης σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV-TR (114), καθώς και η αυστηρή χρονική περίοδος δειγματοληψίας αίματος για την καταγραφή της πρωινής κορτιζόλης στον ορό.

Όσον αφορά την ανίχνευση της ημερήσιας διακύμανσης της κορτιζόλης σιέλου στην ομάδα των καταθλιπτικών ατόμων, διαπιστώνονται τα εξής:

Στην έρευνα μας, μετρήθηκαν οι μεταβλητές AUC<sub>g</sub> και AUC<sub>i</sub> ως ενδείκτες της συνολικής 24ωρης δραστηριότητας του άξονα ΥΥΕ. Ειδικότερα, η AUC<sub>g</sub> σχετίζεται με την εκτίμηση της συνολικής ορμονικής έκκρισης κορτιζόλης, ενώ η AUC<sub>i</sub> συσχετίζεται με το πρότυπο (pattern) ή τον ρυθμό αλλαγής στα επίπεδα της κορτιζόλης με την πάροδο του χρόνου (70). Στη μελέτη μας, η μεταβλητή του AUC<sub>i</sub> δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p=0,502$ ). Το εύρημα αυτό ενδεχομένως συνηγορεί στο ότι ο ημερήσιος ρυθμός κορτιζόλης, ο οποίος, σε φυσιολογικά υποκείμενα, συνίσταται σε μέγιστα επίπεδα περίπου 30 λεπτά μετά την αφύπνιση και τη σταδιακή πτώση στη συνέχεια, δεν παρουσιάζει σημαντική παρέκκλιση μεταξύ των δύο ομάδων.

Από την άλλη πλευρά, ανιχνεύσαμε σημαντικά αυξημένη την μεταβλητή AUC<sub>g</sub> κορτιζόλης σε παιδιά και εφήβους με κλινική κατάθλιψη ( $p=0,007$ ). Η AUC<sub>g</sub> λαμβάνει υπόψη τόσο τις διακυμάνσεις των επιπέδων κορτιζόλης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (δηλαδή, τη μεταβολή των επιπέδων κορτιζόλης από το ένα χρονικό σημείο στο επόμενο), όσο και το συνολικό μέγεθος της έκκρισης κορτιζόλης, δηλαδή την απόσταση αυτών των τιμών από το έδαφος (136, 201). Έτσι, το εύρημα αυτό καταδεικνύει στο δείγμα μας την αυξημένη έκκριση κορτιζόλης στα παιδιά και εφήβους με κατάθλιψη, στη διάρκεια του 24 ώρου. Επιπλέον, και η σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων βάσει της βαθμολόγησης του CDI, διαπιστώθηκε σε θετική συσχέτιση με την μεταβλητή AUC. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με μελέτες ενηλίκων που εστιάζουν σε δείγματα κλινικής κατάθλιψης, και που περιγράφουν την αυξημένη ημερήσια παραγωγή κορτιζόλης, μέσα από τη μεταβλητή αυτή (96, 259).

Επιπλέον, στη μελέτη μας, τα παιδιά με κλινική κατάθλιψη, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σε τέσσερα χρονικά σημεία - το πρωί, πιο ειδικά, 30 'μετά την αφύπνιση, στις 15:00, στις 18:00 και στις 21:00 - κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον, στην ομάδα με κλινική κατάθλιψη, η σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως περιγράφεται από την βαθμολογία του CDI, βρέθηκε σε θετική συσχέτιση με τις τιμές κορτιζόλης που σημειώνονται τις

μεσημεριανές (15:00) και βραδυνές ώρες (21:00). Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, τα δεδομένα κάποιων μελετών δείχνουν πως στα καταθλιπτικά υποκείμενα, σε σύγκριση με την ψυχικά υγιή ομάδα ελέγχου, παρατηρούνται συχνά αυξήσεις στα επίπεδα της κορτιζόλης σε διάφορες χρονικές στιγμές μέτρησης στη διάρκεια του 24 ώρου, και ειδικά όσο αφορά τις βραδυνές τιμές. Βέβαια, στην μελέτη μας η διακύμανση της κορτιζόλης κατεγράφη μέχρι τις 21:00 το βράδυ, και όχι αργότερα. Εστιάζοντας στην πρόσφατη σχετική βιβλιογραφία, διαπιστώνουμε τα εξής: στην μελέτη των Dahl et al. (45), με την συμμετοχή 27 εφήβων με κατάθλιψη, τα επίπεδα κορτιζόλης στη διάρκεια της 24ωρης συχνής καταμέτρησης, δεν παρουσίαζαν παρεκκλίσεις σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με εξαίρεση τα επίπεδα λίγο πριν τη νυκτερινή κατάκλιση, τα οποία ευρέθησαν αυξημένα. Ομοίως με την μελέτη μας, οι Goodyer et al. (86), διαπίστωσαν συγκριτικά αυξημένα τα βραδινά επίπεδα κορτιζόλης στα 82 καταθλιπτικά παιδιά και εφήβους (πιο συγκεκριμένα, στις 20.00), σε σύγκριση με τους 40 υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, στη μελέτη των Foreman & Goodyer (71), που συμμετείχαν 30 άτομα ηλικίας 7 έως 16 ετών, σε σύγκριση με 16 επίσης ασθενείς μάρτυρες με άλλες διαγνώσεις, που κατά μέσο όρο δεν παρεκκλίνουν όσον αφορά την ηλικία και το φύλο, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κορτιζόλης σιέλου και την κατάθλιψης, στις 3 από τις 4 μετρήσεις της ορμόνης στη διάρκεια 2 ημερών που διήρκησε η καταγραφή. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε θετική σχέση όσον αφορά τις μετρήσεις κορτιζόλης που έλαβαν χώρα στις 23:00 (ημέρα 1), τις 4:00 και 11:00 (ημέρα 2), ενώ δεν εντοπίστηκε σημαντική διαφορά κατά την πρωινή μέτρηση στις 8:00.

Σε παραλληλισμό με τα συμπεράσματά μας είναι και η μελέτη των Van den bergh et al. (253), κατά την οποία 58 έφηβοι ομαδοποιήθηκαν σε 3 κατηγορίες: υψηλής, μέσης και ήπιας βαρύτητας καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Στα δείγματα αυτά μετρήθηκε η κορτιζόλη σιέλου σε 3 φάσεις της ημέρας. Διαπιστώθηκε πως η ομάδα εκείνη με υψηλή βαρύτητα συμπτωμάτων είχε συγκριτικά αυξημένα ημερήσια επίπεδα κορτιζόλης, ενώ ειδικά οι βραδυνές τιμές κορτιζόλης αποτελούσαν χρήσιμο ενδείκτη κατάταξης των εφήβων στην ομάδα «βαριάς» κατάθλιψης.

Από την άλλη πλευρά, στην μελέτη των Kutcher et al. (127), σε 12 περιπτώσεις εφήβων με κατάθλιψη, σε σύγκριση με την ισάριθμη ομάδα μαρτύρων, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα επίπεδα κορτιζόλης κατά την καταγραφή από τις 8.00 έως 7.00 της επομένης ημέρας.

Στην μελέτη μας, εντοπίστηκε σημαντικά αυξημένη μέση κορτιζόλη κατά την αφύπνιση (CAR), καθώς και επίσης αυξημένο το σχετικό ποσοστό αύξησης της κορτιζόλης πάνω

από την πρώτη συγκέντρωση της αφύπνισης (CAR%), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η μεταβλητή CAR είναι διαφορετική από την ολική ημερήσια παραγωγή κορτιζόλης, υπολογιζόμενη ως AUC<sub>g</sub> (84). Η μεταβλητή CAR είναι μια απότομη αύξηση της κορτιζόλης, από την στιγμή της αφύπνισης, έως την καταγραφή αυτής 30' μετά. Σε υγιή άτομα όλων των ηλικιών, η κορτιζόλη ανέρχεται κατά 38-75% πάνω από τα επίπεδα αφύπνισης, φθάνοντας στο μέγιστο επίπεδο, περίπου 30 λεπτά μετά την αφύπνιση (274). Αυτή η άνοδος θεωρείται ότι συνδέεται με την αφύπνιση, πιθανώς μέσω ενεργοποίησης αυτοαναφερόμενων παραστάσεων μνήμης που έχουν τη δυνατότητα να διεγείρουν τη δραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ σύμφωνα με το αναμενόμενο βάρος των απαιτήσεων της επερχόμενης ημέρας (269).

Διάφορες μελέτες που έχουν λάβει χώρα έως τώρα, περιγράφουν την αυξημένη κορτιζόλη κατά την αφύπνιση CAR σε ενήλικα άτομα με κλινική κατάθλιψη. Πιο ειδικά, οι Bhagwagar et al. (18), επέδειξαν την αύξηση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση σε 20 καταθλιπτικούς ασθενείς, σε σύγκριση με 40 υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσίασαν κατά 25% πιο αυξημένα τα επίπεδα κορτιζόλης στην αφύπνιση, με την κορύφωση των επιπέδων αυτής στα 30 λεπτά. Βέβαια, οι συγγραφείς επεσήμαναν την ανάγκη καλύτερου ελέγχου της ώρας της αφύπνισης, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλέστερα αποτελέσματα. Παρόμοια θετική συσχέτιση μεταξύ της απόκρισης της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση και της παρουσίας καταθλιπτικών συμπτωμάτων διαπιστώθηκε σε δείγμα νεότερων ενηλίκων, που δεν συνιστούν όμως κλινικό δείγμα (203). Ομοίως, στη ελεγχόμενη μελέτη των Heaney et al. (96), οι 24 συμμετέχοντες φοιτητές, προερχόμενοι από τον γενικό πληθυσμό, παρουσίασαν αυξημένες τις μεταβλητές CAR και AUC, όταν είχαν υψηλές επιδόσεις στα καταθλιπτικά συμπτώματα. Χρησιμοποιώντας πληθυσμό με κλινική κατάθλιψη, όπως περιγράφεται από τα κριτήρια του DSM IV, ο Veen et al. (259), διαπίστωσε ανάλογες θετικές συσχετίσεις παρουσίας κατάθλιψης και των μεταβλητών CAR και AUC, σε σύγκριση με την υγιή ομάδα ελέγχου, ενώ ο Vreeburg et al. (262) επέδειξε την παρόμοια αύξηση στην μεταβλητή CAR τόσο σε δείγμα ασθενών με τρέχουσα μείζονα κατάθλιψη, όσο και σε υγιή άτομα που είχαν οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης. Εν αντιθέσει με τις έρευνες αυτές, μία μελέτη επεδείξε την μειωμένη απόκριση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση σε ενήλικες γυναίκες με κλινική κατάθλιψη (237).

Όσον αφορά τις μελέτες που έχουν λάβει χώρα σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, η πλειονότητα των ευρημάτων αναδεικνύουν, σε παραλληλισμό με τη μελέτη μας, αύξηση της απόκρισης της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση, πάρα ταύτα, κάποιες μελέτες δεν



επιβεβαιώνουν το εύρημα. Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα των Shibuya et al. (228), εντόπισε αυξημένη την απόκριση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση στα υποκείμενα εκείνα με αυξημένη επίδοση στα καταθλιπτικά συμπτώματα· χρησιμοποιήθηκε κοινοτικό δείγμα 18 μόνο κοριτσιών 13-16 ετών, που σε αντίθεση όμως με την μελέτη μας, δεν παρουσίαζε διεγνωσμένη κλινική κατάθλιψη, και η διάθεση κατεγράφη μέσω έγκυρου αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου. Επίσης, στη μελέτη αυτή δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, στην μελέτη TRAILS των Bosch et al. (24) που χρησιμοποιήθηκε μεγάλο κοινοτικό δείγμα - άνω των 2.000 - προεφήβων, διαπιστώθηκε πως η μεταβλητή CAR ήταν αυξημένη μόνο στα αγόρια εκείνα που είχαν υψηλή επίδοση στα σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης, και μειωμένη στα αγόρια εκείνα με υψηλή επίδοση στα συναισθηματικά-γνωστικά συμπτώματα αυτής, χωρίς όμως να παρατηρηθούν ισχυρές συσχετίσεις. Η συνολική μέτρηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, εν τούτοις, δεν συνδέθηκε με αλλαγές στην μεταβλητή CAR. Από την άλλη πλευρά, ασθενής συσχέτιση μεταξύ υψηλής κορτιζόλης αφύπνισης και κατάθλιψης, ανεξαρτήτως του φύλου, διαπιστώθηκε στην μελέτη των Dietrich et al. (51), κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε επίσης μεγάλο κοινοτικό δείγμα (n=1.604 άτομα). Βέβαια, και στις δύο παραπάνω μελέτες, η εξακρίβωση της κατάθλιψης έλαβε χώρα μέσω αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου, και όχι κλινικής συνέντευξης.

Συνοψίζοντας, διαπιστώνεται πως, σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών καταδεικνύει ότι, σε σύγκριση με τους μη καταθλιπτικούς μάρτυρες, τα καταθλιπτικά άτομα παρουσιάζουν μια πιο απότομη αύξηση της κορτιζόλης κατά την αφύπνιση CAR, καθώς και υψηλότερα συνολικά επίπεδα κορτιζόλης κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως αξιολογούνται με την καταγραφή της AUC g ή με μεμονωμένες εκτιμήσεις της κορτιζόλης σε διάφορα χρονικά σημεία της ημέρας. Η ποικιλομορφία στα αποτελέσματα μπορεί να αποδοθεί κυρίως: α. Στη συννοσηρότητα με παθολογικό άγχος, στοιχείο το οποίο, όπως ήδη αναφέρθηκε, χαρακτηρίζει και το δικό μας δείγμα, όσον αφορά 12 από τα άτομα του δείγματος (164). β. Στη διαφορετική μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, καθώς και στον διαφορετικό έλεγχο συγχυτικών παραγόντων (96). γ. Στην υποθεση πως, σε δείγματα του γενικού πληθυσμού, σε σύγκριση με ένα δείγμα κλινικής κατάθλιψης, η δραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ, ενδεχομένως να διαφέρει (18, 203). δ. Στη διαφορετική αναλογία του φύλου στα μελετούμενα δείγματα (136).

Η ανίχνευση αυξημένων επιπέδων ολικής τεστοστερόνης στο δείγμα μας εγείρει ερωτήματα. Δύο μελέτες που διεξήχθησαν έως τώρα σε εφηβικό πληθυσμό,

καταδεικνύουν, σε αντίθεση με τη μελέτη μας, την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της τεστοστερόνης και της αρνητικής διάθεσης (88, 242). Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 40 διαταρακτικοί νέοι, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτών των μεταβλητών (218). Παρ' όλα αυτά, στις μελέτες αυτές, υπήρξαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την έρευνά μας: στη μελέτη των Susman et al., η αρνητική συσχέτιση εντοπίστηκε μόνο για τα αγόρια, ενώ η αρνητική διάθεση (mood) ήταν εκείνη που υποβλήθηκε σε αξιολόγηση, σε αντίθεση με την κλινική κατάθλιψη που διερευνήθηκε στη μελέτη μας. Ομοίως, στην μελέτη των Granger et al. (88), αυτή η συσχέτιση ανιχνεύθηκε μόνο για τα αγόρια, ενώ τα εσωτερικευμένα συμπτώματα προέκυψαν από τα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν από τους ίδιους τους εφήβους και τους γονείς τους. Επιπλέον, μετρήθηκαν δείγματα σιέλου. Τέλος, στη μελέτη των Scerbo & Kolko (218), το δείγμα συνίστατο σε αποκλειστικά διαταρακτικούς εφήβους, με την μεγάλη πλειοψηφία να αφορά αγόρια (μόλις τρία κορίτσια), ενώ, όπως και στις προηγούμενες μελέτες, η εσωτερικευμένη συμπεριφορά αξιολογήθηκε από αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια και οι μετρήσεις βασίστηκαν σε δείγματα σιέλου. Από την άλλη πλευρά, στην έρευνά μας, τα επίπεδα τεστοστερόνης καταμετρήθηκαν αυστηρά σε άτομα με κλινική κατάθλιψη, όχι μόνο σε αγόρια, αλλά και σε κορίτσια – που αποτελούσαν και το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος - ενώ η εντόπιση της κατάθλιψης πραγματοποιήθηκε μέσω αξιόπιστης ψυχιατρικής συνέντευξης. Επιπλέον, βάσει των παραπάνω διαφοροποιήσεων στα αποτελέσματα, θα μπορούσε κάποιος να αναρωτηθεί εάν η σχέση της ολικής τεστοστερόνης και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε νέους χωρίς κλινική καταθλιπτική διαταραχή, υπόκεινται σε διαφορετικές βιολογικές διαδικασίες, σε σύγκριση με εκείνους που έχουν κλινικά σημαντική επίπτωση.

Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ της οιστραδιόλης και της κατάθλιψης, η έρευνά μας διαπιστώνει την ανεπάρκειά της σε εφήβους αγόρια με κατάθλιψη. Αυτό το εύρημα διαφαίνεται σύμφωνα με το θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα των εξωγενών χορηγούμενων οιστρογόνων σε καταθλιπτικά σύνδρομα που περιγράφονται σε διάφορες μελέτες που αφορούν όμως ενήλικες (66, 240). Εντούτοις, στις λίγες μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα, σε σχέση με τα ενδογενή οιστρογόνα, με εστίαση σε ποικίλους ηλικιακά πληθυσμούς, δεν περιγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση (11, 15, 67). Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, η σχέση οιστραδιόλης και κατάθλιψης διερευνήθηκε μόλις σε δεκαεπτά σε αριθμό αγόρια, δείγμα αρκετά περιορισμένο ώστε να μας βοηθήσει να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει πως στο δείγμα μας, αν και η ομάδα ατόμων με κατάθλιψη είχε υψηλότερα επίπεδα της ορμόνης DHEAS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [133,5 (84,3-189,5) vs. 123,0 (59,4-190,0)], δεν ανιχνεύτηκε διαφορά σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p= 0,301$ ). Οι έως τώρα μελέτες διαπιστώνουν αντιφατικά αποτελέσματα, καθώς τα αυξημένα πρωινά επίπεδα της ορμόνης βρέθηκαν στον ορό καταθλιπτικών νέων, στις μελέτες των Goodyer et al. (85) καθώς και των Susman et al. (242), εν τούτοις, δεν επιβεβαιώνονται σε μεταγενέστερες μελέτες (87). Πάρα ταύτα, η διαφοροποίηση των ευρημάτων θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των δειγμάτων, καθώς και την μεθοδολογία καταγραφής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους συμμετέχοντες. Από την άλλη πλευρά, οι μελέτες που αφορούν ενήλικο πληθυσμό, καταγράφουν τον προστατευτικό ρόλο της DHEAS έναντι της Κατάθλιψης με πιο συνεπή τρόπο (144, 152, 222).

Στην παρούσα μελέτη, τόσο τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, όσο και η πρωινή κορτιζόλη ορού, ευρέθησαν αυξημένα στους καταθλιπτικούς εφήβους. Με βάση την έως τώρα γνώση μας, υποθέτουμε πως τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ενδεχομένως να αυξάνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία και ακολούθως διεγείρουν την σύνθεση των λιποπρωτεϊνών VLDL στο ήπαρ, με κατάληξη τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (9, 275). Επιπρόσθετα, διαφαίνεται πως οι ανωμαλίες των επιπέδων λιπιδίων στην καταθλιπτική διαταραχή συνδέονται και με παράγοντες σχετικούς με έναν «ανθυγιεινό» τρόπο ζωής που τα άτομα αυτά υιοθετούν. Οι εφήβοι με κατάθλιψη αναφέρονται ότι καταναλώνουν συχνότερα τρόφιμα υψηλών θερμίδων και κορεσμένων λιπιδίων σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (107). Αυτός ο παράγοντας μπορεί να είναι ένας πιθανός λόγος για την θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων TG του πλάσματος και της κατάθλιψης που διαπιστώθηκε σε αυτή τη μελέτη. Παρ'όλα αυτά, η κατανόηση αυτής της συσχέτισης, ειδικά για την παιδική ηλικία και την εφηβεία, παραμένει ασαφής και απαιτείται περισσότερη έρευνα (8, 179). Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί πως το δείγμα μας είναι μια μη ομοιογενής ομάδα και αποτελείται από διάφορους υποτύπους καταθλιπτικής διαταραχής, με πιθανή ποικιλομορφία στη φαινομενολογία, την πορεία της ασθένειας και την αιτιοπαθογένεια (135). Επομένως, θα ήταν επισφαλές να υποστηρίξουμε ότι οι βιολογικές διεργασίες μέσω των οποίων οι διάφοροι υποτύποι κατάθλιψης των ατόμων συνδέονται με τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι παρόμοιες.

Στη μελέτη μας, ανιχνεύσαμε επίσης ελαφρώς χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης στα καταθλιπτικά άτομα· ωστόσο, υπήρχε μια τάση προς στατιστική σημαντικότητα. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα TG σε συνδυασμό με τα μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης προδιαθέτουν στην αθηροσκλήρωση (268). Με βάση τα παραπάνω, οι μετρήσεις των επιπέδων τριγλυκεριδίων και, δευτερευόντως, των επιπέδων HDL-χοληστερόλης, θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βιολογικοί ενδείκτες, προκειμένου να γίνει διακριτός ο υπότυπος εκείνος κατάθλιψης στον οποίον αυξάνουν οι πιθανότητες για μακροπρόθεσμη ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και των συνοδών επιπλοκών τους.

### *5.2. Συχνότητα των συμπτωμάτων βάσει της καταγραφής με την συνέντευξη K-SADS-PL, στο δείγμα παιδιών και εφήβων με κατάθλιψη*

Διαπιστώσαμε πως τα πιο συχνά συμπτώματα στο παρόν (τρέχον) επεισόδιο ήταν η καταθλιπτική διάθεση και η κόπωση σε ποσοστά 43,5% και 43,2% αντίστοιχα. Ακολουθούν οι ιδέες αναξιοτήτας & χαμηλής εικόνας εαυτού, καθώς και οι σκέψεις θανάτου σε ποσοστό 41,3%. (Κατά προσέγγιση 2/5 των παιδιών και εφήβων). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την άποψη πως παιδιά και έφηβοι που περιγράφουν στους γονείς τους ή στον οικογενειακό τους παιδίατρο:

1. χαμηλή αυτοπεποίθηση: «...δεν μου αρέσει ο εαυτός μου, θα ήθελα να ήμουν πιο όμορφος, πιο έξυπνος κλπ»
2. αίσθημα κόπωσης, “..νιώθω κουρασμένος αυτό τον καιρό, είναι δύσκολο να πάρω μπρος..κλπ»
3. σκεψεις όπως «... δεν έχει νόημα η ζωή, καλύτερα να μην ζούσα κλπ»

έχουν υψηλή πιθανότητα να πάσχουν από κλινική κατάθλιψη. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να ληφθεί εκ μέρους τους μέριμνα ώστε τα παιδιά αυτά να προβούν σε παιδοψυχιατρική αξιολόγηση.

### *5.3. Συσχέτιση των συμπτωμάτων K-SADS-PL, με τις τιμές της CGAS, την βαθμολογία CDI, και των επιπέδων βιοχημικών μεταβλητών*

Βασει των συσχετίσεων των συμπτωμάτων κατάθλιψης, όπως καταγράφονται στην K-SADS-PL, με την βαθμολογία της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (ερωτηματολογίου CDI), την κλίματα σφαιρικής λειτουργικότητας, όπως αναφέρεται

στην CGAS, καθώς και με τα επίπεδα των βιοχημικών μεταβλητών που αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης στην παρούσα εργασία θα μπορούσαμε να συνοψίσουμε τα εξής:

Τα καταθλιπτικά παιδιά εκείνα με καταθλιπτική διάθεση – σε αντίθεση με τα παιδιά με κατάθλιψη εκείνα που παρουσιάζουν πιο «συγκεκαλυμμένη» εικόνα: ευερεθιστότητα, θυμός ή/και μειωμένο ενδιαφέρον ή ανηδονία- είχαν αυξημένες πιθανότητες να έχουν υψηλή βαθμολογία στη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου CDI, να παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλή σφαιρική λειτουργικότητα, όπως περιγράφεται από την κλίμακα CGAS, ενώ δεν επέδειξαν κάποιο ιδιαίτερο (διακριτό) βιοχημικό προφίλ.

Τα καταθλιπτικά παιδιά με ευερεθιστότητα και θυμό, είχαν σημαντικά υψηλότερη λιποπρωτεΐνη Α σε σχέση με εκείνα τα καταθλιπτικά παιδιά που δεν ήταν ευερέθιστα. Παρόλο που στη διεθνή βιβλιογραφία, έχει ήδη περιγραφεί εκτενώς η σχέση των μειωμένων επιπέδων χοληστερίνης με την επιθετικότητα στους ενήλικες (112, 163), η σύνδεση της Lp A, και του συμπτώματος της ευερεθιστότητας στα παιδιά και εφήβους δεν έχει διερευνηθεί έως τώρα. Επιπλέον, ενώ έχουν διαπιστωθεί τα αυξημένα επίπεδα Lp A σε ενήλικες με μείζονα κατάθλιψη (65, 92), η συσχέτιση αυτή δεν βρέθηκε στη μελέτη μας. Η αυξημένη Lp A στους καταθλιπτικούς νέους με ευερεθιστότητα μας οδηγεί να συλλογιστούμε πως όταν, κατά την αξιολόγηση των καταθλιπτικών ασθενών, διαπιστώνεται ευερεθιστότητα, θα ήταν χρήσιμο η λιποπρωτεΐνη αυτή να καταγραφεί και να παρακολουθηθεί, καθώς γνωρίζουμε πως η τελευταία αποτελεί καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου (171).

Τα καταθλιπτικά παιδιά εκείνα που λόγω της κλινικής τους κατάθλιψης παρουσιάζουν και διάσπαση συγκέντρωσης, είχαν αυξημένες πιθανότητες να έχουν υψηλή βαθμολογία στη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου CDI. Με άλλους όρους, τα καταθλιπτικά παιδιά με διάσπαση συγκέντρωσης διαθέτουν συνάμα υψηλή βαρύτητα της συνολικής καταθλιπτικής τους εικόνας.

Τα καταθλιπτικά παιδιά στα οποία διαπιστώθηκε χειρότερη διάθεση το απόγευμα-βράδυ, είχαν λιγότερο αθηρωματογόνο λιπιδικό προφίλ (μειωμένη χοληστερόλη και LDL, μειωμένη Apo B) από τα παιδιά εκείνα που δεν διέθεταν αυτό το χαρακτηριστικό, ενώ επίσης είχαν σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα του ανδρογόνου DHEAS. Επιπλέον, η λειτουργικότητά τους ήταν σημαντικά μειωμένη- όπως περιγράφεται από την CGAS - σε σχέση με τα παιδιά εκείνα που η διάθεση τους δεν εξαρτιόνταν από την φάση της ημέρας. Με ποιο τρόπο η κακή διάθεση στο τέλος της ημέρας θα μπορούσε να συνδέεται με ένα λιγότερο αθηρωματογόνο προφίλ λιπιδίων; Γνωρίζουμε πως οι νέοι με κατάθλιψη ενίοτε υιοθετούν ένα ανθυγιεινό προφίλ διατροφής (107), ενώ κάποιες μελέτες συνδέουν την

κατάθλιψη με τα μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης, λόγω του γνωρίσματος της μειωμένης όρεξης για προσληψη τροφής (139, 231). Το εύρημά αυτό στην μελέτη μας, θα μπορούσε να ερμηνευτεί από το γεγονός πως οι νέοι με χειροτερη διάθεση το απόγευμα & το βράδυ, ενδεχομένως, δεν σιτίζονται επαρκώς τις ώρες εκείνες, με συνέπεια η μειωμένη πρόσληψη τροφής κατά τις βραδυνές φάσεις της ημέρας να λειτουργεί προστατευτικά όσον αφορά την ανάπτυξη αθηρωματογόνου προφίλ, και πιο ειδικά για τις μεταβλητές LDL & Apo B και ακολούθως την ολική χοληστερόλη.

Παραδόξως, τα καταθλιπτικά εκείνα παιδιά που είχαν αυξημένη όρεξη για φαγητό και αύξηση του βάρους, είχαν σημαντικά αυξημένη λειτουργικότητα CGAS σε σχέση με τα καταθλιπτικά παιδιά του δείγματος που δεν είχαν αυτό το σύμπτωμα. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να υποστηρίξει την άποψη πως το αυξημένο φαγητό λειτουργεί στους νέους εκείνους που δεν έχει επηρεαστεί σημαντικά η λειτουργικότητά τους, ως συναισθηματική αυτοθεραπεία (179)· όμως, όσο επιβαρύνεται περισσότερο το άτομο λόγω της διαταραχής, η στρατηγική αυτή της «υπερφαγίας» τείνει να εγκαταλείπεται. Επιπλέον, τα καταθλιπτικά αυτά παιδιά με αυξημένη όρεξη και βάρος, παρουσίαζαν συνάμα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης.

Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως τα άτομα εκείνα που παρουσίαζαν κάποια μελαγχολικά στοιχεία στην καταθλιπτική τους εικόνα (ανηδονία, τελική αυπνία, χειρότερη διάθεση τις πρωινές ώρες) παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, σε σύγκριση με τα καταθλιπτικά άτομα χωρίς τα παραπάνω γνωρίσματα. Γνωρίζουμε πως η μελαγχολία αποτελεί μια σοβαρότερη και «οργανικότερη» μορφή καταθλιπτικής διαταραχής, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους υπότυπους (150). Επ' αυτού, αξίζει να σημειωθεί η ανάστροφη συσχέτιση της λειτουργικότητας με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, με τάση προς στατιστική σημαντικότητα ( $p=0,061$ ). Ενδεχομένως η συσχέτιση αυτή να ήταν πιο σημαντική σε μεγαλύτερο δείγμα καταθλιπτικών παιδιών με κατάθλιψη. Από την άλλη πλευρά, διαπιστώσαμε επίσης την θετική συσχέτιση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και της συνολικής σοβαρότητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων ( $p=0,018$ ). Κατά συνέπεια, η σχέση των υψηλών επιπέδων των τριγλυκεριδίων ως ενδείκτης επιβαρυνμένης λειτουργικότητας και υψηλής σοβαρότητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων του πληθυσμού αυτού, αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω, σε μεγαλύτερα δείγματα και σε προοπτικού σχεδιασμού μελέτες.

Όσον αφορά, τις σχέσεις των επιπέδων των βιοχημικών μεταβλητών στις διαφορές κατηγορίες κλινικής κατάθλιψης, θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε τα εξής: Λόγω του περιορισμένου αριθμού των νέων που συγκροτούν τις διάφορες υποομάδες κλινικής

κατάθλιψης στη μελέτη μας, η απουσία σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των διαφορών στα επίπεδα των μεταβλητών είναι αναμενόμενη. Ανασκοπώντας τη διεθνή βιβλιογραφία, διαπιστώνουμε πως μόλις σε μία μελέτη σε εφηβικό πληθυσμό, συγκεκριμένα, των Glueck et al. (81), οι συγγραφείς επεδίωξαν να καταδείξουν τις διαφορές στα επίπεδα λιπιδίων μεταξύ των διαγνώσεων. Έτσι, σε μεγάλο δείγμα 220 καταθλιπτικών εφήβων διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ολική χοληστερόλη σε κάποιες περιπτώσεις, όμως όχι όσον αφορά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Πιο ειδικά, η ομάδα εκείνη που έπασχε από Διαταραχή προσαρμογής με καταθλιπτική διάθεση, είχε τα χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης σε σύγκριση με τις διασπαστικές, καθώς και τις υπόλοιπες συναισθηματικές διαταραχές. Εν τούτοις, η σύγκριση με την μελέτη μας είναι δυσχερής, καθώς, στο δείγμα μας, η διαγνωστική αυτή κατηγορία αντιπροσωπευόταν από μόλις έναν ασθενή, ενώ συγκριτικά το μέγεθος αυτού, ήταν σαφώς περιορισμένο.

Από την άλλη πλευρά, διαπιστώθηκε η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις βιοχημικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων της Κατάθλιψης και της ομάδας συννοσηρότητας της Κατάθλιψης με Αγχώδη Διαταραχή. Και σε αυτή την περίπτωση, το μέγεθος των δειγμάτων, η μη εξομοίωση κατά φύλο, ηλικία και βάρος, καθώς και η απουσία καταγραφής των διαιτητικών συνηθειών προ της αιμοληψίας μεταξύ των συμμετεχόντων θα μπορούσαν να αλλοιώσουν την αξιοπιστία των ευρημάτων αυτών. Βέβαια, σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας, η απουσία διαφοράς στα επίπεδα λιποπρωτεϊνικών παραγόντων μεταξύ των δύο ομάδων, κατάθλιψης, και κατάθλιψης με παθολογικό άγχος, έχει ήδη αναφερθεί σε προσεκτικά σχεδιασμένες συγχρονικές μελέτες που αφορούν όμως ενήλικες (128, 208).

#### 5.4. *Περιορισμοί της Έρευνας:*

Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, είναι σημαντικό να σημειωθούν ορισμένοι περιορισμοί:

Το δείγμα των παιδιών και εφήβων με κατάθλιψη, προέρχονταν τόσο από ασθενείς που επισκέπτονταν τα εξωτερικά παιδοψυχιατρικά και αναπτυξιολογικά ιατρεία του νοσοκομείου παιδών, όμως και από ασθενείς που εισέρχονταν για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία στο παιδοψυχιατρικό τμήμα. Το stress της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει τις υπο μελέτη βιοχημικές μεταβλητές μας. Εν

τούτοις, προκειμένου να περιορίσουμε την επίδραση του παράγοντα αυτού, ελήφθη η μέριμνα ώστε να αξιολογηθούν τα άτομα κατά τις πρώτες 1-3 ημέρες κατόπιν της εισαγωγής τους.

Επιπρόσθετα, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό, ενώ επίσης δεν ελήφθη υπόψιν το στάδιο Tanner της ανάπτυξης των συμμετεχόντων, παράγοντας που σαφώς επηρεάζει το βιοχημικό τους προφίλ (246). Πάρα ταύτα, η εξομοίωση κατά ηλικία και φύλο μεταξύ νέων με κατάθλιψη και μαρτύρων, σε αναλογία 1: 1, ήταν ένα σαφές πλεονέκτημα της μελέτης μας. Επιπρόσθετα, η απουσία σημαντικής διαφοράς στον παράγοντα BMI z score μεταξύ των δύο ομάδων, ο οποίος εδραιωμένα επηρεάζει τις υπο εξέταση μεταβλητές (89, 95, 256), επίσης ισχυροποιεί την αξιοπιστία των ευρημάτων μας.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν πως το υψηλό κοινωνικοοικονομικό προφίλ σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης, συμπέρασμα που διατυπώθη και από την μελέτη των Giannakopoulos et al. (79), σε ελληνικό σχολικό δείγμα, στην παρούσα έρευνα, δεν αξιολογήθηκε μέσω σταθμισμένου ερωτηματολογίου η κοινωνικοοικονομική κατάσταση των οικογενειών των συμμετεχόντων. Ωστόσο, η μεγάλη πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν ελληνικής καταγωγής που διέμεναν στην ευρύτερη περιοχή των νοσοκομείων, στα οποία πραγματοποιήθηκε η μελέτη.

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα της κορτιζόλης στον ορό και την σίελο θα πρέπει να μετρώνται συχνότερα, καθώς η έκκριση της χαρακτηρίζεται από κίρκαδιανή και την ουλτραδιανή περιοδικότητα (197, 278). Στην ερευνά μας, ο περιορισμός συνίστατο στο ότι οι ημερήσιες διακυμανσεις της κορτιζόλης σιέλου μετρήθηκαν μόνο σε μία ημέρα, ενώ επίσης δεν κατεγράφη το ακριβές χρονικό σημείο αφύπνισης και κατάκλισης, μέτρηση σημαντική για την αξιολόγηση των τιμών CAR και AUC. Επιπλέον, οι βασικές συγκεντρώσεις κορτιζόλης, σε σχέση με τα επίπεδα κορτιζόλης που προκαλούνται ως απόκριση σε stress, χαρακτηρίζεται ως μια λιγότερο αξιόπιστη μέτρηση της ΥΥΕ δραστηριότητας σε παιδιά και εφήβους (68).

Τα δεδομένα που λείπουν είναι σημαντικό να αναφερθούν ως πρόσθετος περιορισμός. Εν τούτοις, γνωρίζουμε πως τα δεδομένα που λείπουν είναι ένας κανόνας παρά η εξαίρεση στην ποσοτική έρευνα (56). Πάρα ταύτα, μπορούν να αποδυναμώσουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων μας.



Επίσης, άλλοι παράγοντες και γνωρίσματα που υποστηρίζεται πως επηρεάζουν τις υπο εξέταση βιοχημικές μεταβλητές, όπως οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων (179), η φυσική άσκηση (239), το οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης και το πρώιμο ταμπεραμέντο του παιδιού (57, 277), καθώς και τα στρεσογόνα γεγονότα ζωής προ της διαταραχής (87, 136) δεν κατεγράφησαν προ της αιμοληψίας, και δεν αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές. Από την άλλη πλευρά, όσον αφορά δύο άλλους παράγοντες που διαφαίνεται να επηρεάζουν τις υπο εξέταση βιοχημικές μεταβλητές, τη κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ (206, 245), το ιστορικό όλων των συμμετεχόντων που εισήλθαν στη μελέτη, ήταν ελεύθερο όσον αφορά αυτές τις συμπεριφορές.

Επιπλέον, ενώ οι νέοι με κατάθλιψη ήταν κλινικές περιπτώσεις, η ομάδα ελέγχου απαρτιζόταν από άτομα του γενικού πληθυσμού. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να μας αποτρέψει από τη γενίκευση των συμπερασμάτων. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το δείγμα μας απαρτιζόταν από αυστηρά επιλεγμένους νέους χωρίς αξιοσημείωτους συγχυτικούς παράγοντες όπως τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, τη συννοσηρότητα με σωματικές συστηματικές παθήσεις, άλλους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου κλπ.

Επιπρόσθετα, αξίζει να επισημανθεί πως οι υποθέσεις που διατυπώσαμε σχετικά με τις συνδέσεις μεταξύ της κατάθλιψης και των βιοχημικών οδών, βασίστηκαν μόνο στους διαθέσιμους λιπιδαιμικούς παράγοντες και στις στεροειδείς ορμόνες που μελετήσαμε. Παράμετροι όπως το ελεύθερο κλάσμα της τεστοστερόνης, η ACTH, οι θυρεοειδικές ορμόνες, οι κυτοκίνες και άλλες νευροενδοκρινικές ανισορροπίες, οι οποίες επίσης εμπλέκονται ως παράγοντες κατάθλιψης, δεν ερευνήθηκαν.

Όσον αφορά την εξέταση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σχέση με τις βιοχημικές μεταβλητές, υποστηρίζουμε πως η αξιοπιστία των ευρημάτων είναι περιορισμένη, καθώς οι δύο διαμορφούμενες ομάδες που συγκρίνονται (πχ τα λιπίδια στην ομάδα των νέων με κατάθλιψη που έχει χειρότερη διάθεση το απογευμα-βράδυ, σε σύγκριση με τα λιπίδια στην ομάδα των καταθλιπτικών νέων χωρίς αυτό το γνώρισμα), δεν είναι εξομοιωμένες όσον αφορά άλλους παράγοντες που εδραιωμένα επηρεάζουν τις μεταβλητές που εξετάζουμε, όπως πχ το φύλο, η ηλικία καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος).

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν τη σχέση μεταξύ των παρεκκλίσεων των επιπέδων λιπιδίων και στεροειδών ορμονών και της παρουσίας κλινικής κατάθλιψης σε ένα δείγμα παιδιών και εφήβων που ταιριάζει κατά ηλικία και φύλο με τους υγιείς μάρτυρες. Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα χαμηλά επίπεδα Apo A1 και τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης σε διάφορα χρονικά σημεία της ημερήσιας διακύμανσης, ενισχύουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία που συνιστά την κατάθλιψη ως πιθανό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Λόγω του συγχρονικού σχεδιασμού της παρούσας έρευνας, δεν μπορούμε να υπονοήσουμε αιτιώδη σχέση μεταξύ των παραμέτρων που εξετάστηκαν.

Ενδιαφέρον σημείο της μελλοντικής έρευνας είναι η διερεύνηση της υπόθεσης πως η αύξηση των τριγλυκεριδίων σε νεαρή ηλικία θα μπορούσε να σχετίζεται με κατοπινά συμπτώματα κατάθλιψης στην ενηλικίωση. Διατυπώνουμε επομένως τον προβληματισμό μήπως η διαχρονική εξέταση της σύνδεσης τριγλυκεριδίων και κατάθλιψης θα μπορούσε να μας προσφέρει περισσότερες πληροφορίες για την σχέση αυτών.

Επιπλέον, με βάση τα μέχρι τώρα στοιχεία της βιβλιογραφίας, παραμένει ασαφές εάν τα επίπεδα της κορτιζόλης ή η ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης αντιπροσωπεύουν έναν βιολογικό δείκτη (marker) της κατάθλιψης, ένα ιδιοσυγκρασιακό χαρακτηριστικό (trait) που καθιστά το άτομο ευάλωτο για την μετέπειτα ανάπτυξη κατάθλιψης ή ακόμα και ένα κατάλοιπο (“scar”) του καταθλιπτικού επεισοδίου. Θα απαιτηθούν περαιτέρω έρευνες οι οποίες θα περιλαμβάνουν προοπτικές μελέτες με παρατεταμένες περιόδους μελέτης, καθώς και ομάδες δειγματοληψίας μεγαλύτερου μεγέθους, προκειμένου να κατανοηθεί η κατεύθυνση των παραπάνω σχέσεων, καθώς δεν φαίνεται να υπάρχει μια απλή σύνδεση μεταξύ του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση - επινεφρίδια και κατάθλιψης, αλλά ενδεχομένως μια πιο περίπλοκη συστάδα σχέσεων για την κατανόηση της οποίας περαιτέρω έρευνα χρειάζεται.

Επιπλέον, θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθούν περισσότερο τα επίπεδα λιπιδίων ως πιθανοί δείκτες κλινικής ανταπόκρισης στην αντικαταθλιπτική θεραπεία σε εφήβους.

Ενδιαφέρον έχει επίσης πως οι μελέτες που εστιάζουν σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, μεταξύ των οποίων και η δική μας, επισημαίνουν πολλές ομοιότητες, αλλά, συνάμα, και διαφοροποιήσεις όσον αφορά το βιολογικό και βιοχημικό προφίλ των νέων με κατάθλιψη,

σε σύγκριση με το πεδίο των ενηλίκων με κατάθλιψη. Ενδεικτικά, οι ασθενέστερες συσχετίσεις όσον αφορά τη σύνδεση χαμηλής χοληστερόλης και κατάθλιψης, καθώς και της κορτιζολικής ανταπόκρισης κατά την αφύπνιση με την κατάθλιψη, στα νέα άτομα, πιθανώς να συνηγορούν σε ένα διαφορετικό υπότυπο της κατάθλιψης στην ηλικιακή αυτή περίοδο, που αντανακλά και στις διαφορές όσον αφορά την κλινική εικόνα, την αιτιοπαθογένεια καθώς και την πρόγνωση. Περισσότερη έρευνα, με εξατομικευμένη μεθοδολογία, και όχι «δανεισμένη» από την έρευνα των ενηλίκων, θα μπορούσε να προσδώσει απαντήσεις στο πεδίο αυτό.

Επίσης, μελλοντικές μελέτες που θα περιλαμβάνουν μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος, αλλά και έναν προοπτικό σχεδιασμό, χρειάζεται να διεξαχθούν ώστε να εξακριβωθεί εάν η παρουσία κάποιων συγκεκριμένων συμπτωμάτων στους ασθενείς με κλινική κατάθλιψη σηματοδοτεί ένα ιδιαίτερο βιοχημικό προφίλ, με εξατομικευμένη ταυτότητα όσον αφορά την πρόγνωση, την αιτιοπαθογένεια, τον πιθανό καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς και την θεραπευτική ανταπόκριση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Adam EK, Sutton JM, Doane LD, Mineka S. Incorporating hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures into preventive interventions for adolescent depression: are we there yet? *Dev Psychopathol Summer* 20(3): 975-1001, 2008
2. Agargün MY, Algün E, Sekeroğlu R, Kara H, Tarakçioğlu M. Low cholesterol level in patients with panic disorder: the association with major depression. *J Affect Disord* 50(1): 29-32, 1998
3. Aijanseppa S, Kivinen P, Helkala EL, Kivela SL, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men. *Int J Geriatr Psychiatry* 17(7): 629-34, 2002
4. Akerloef E, Joernval H, Slotte H, Pousette A. Identification of apolipoprotein A1 and immunoglobulin as components of a serum complex that mediates activation of human sperm motility. *Biochemistry* 30: 8986–90, 1991
5. American Psychiatric Association: Diagnostic Criteria from DSM-IV-TR, Ελληνική Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2004
6. Amiaz R, Seidman SN. Testosterone and depression in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15(3): 278-83, 2008
7. Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CM. Pubertal changes in Hormone levels and depression in girls. *Psychol Med* 29(5): 1043-53, 1999
8. Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H, Weizman A. Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 46(4): 532-41, 1999
9. Atlantis E, Lange K, Goldney RD, Martin S, Haren MT, Taylor A, O'Loughlin PD, Marshall V, Tilley W, Wittert GA. Specific medical conditions associated with clinically depressive symptoms in men. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 46: 1303–12, 2011
10. Avgoustinaki PD, Mitsopoulou E, Chlouverakis G, Triantafyllou T, Venihaki M, Koukouli S, Margioris AN. Sex steroids and personality traits in the middle luteal phase of healthy normally menstruating young professional women. *Hormones (Athens)* 11(3): 333-43, 2012

11. Ballinger CB, Browning MCK, Smith AHW. Hormone profiles and psychological symptoms in peri-menopausal women. *Maturitas* 9: 235-251, 1987
12. Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Elderkin-Thompson V, Thompson PM, Hamilton L, Haroon E, Pham D, Heinz A, Kumar A. Hippocampal morphology and distinguishing lateonset from early-onset elderly depression. *Am J Psychiatry* 165: 229–237, 2008
13. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 57(2): 531-53, 2008
14. Bajwa WK, Asnis GM, Sanderson WC, Irfan A, van Praag HM. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 149(3): 376-8, 1992
15. Barrett-Connor E, Von Muhlem D, Lauglin GA, Kripke A. Endogenous levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate, but Not other Sex Hormones, are associated with Depressed Mood in older women: The Rancho Bernardo study *J Am Geriatr Soc* 47: 685-691, 1999
16. Baulieu EE, Robel P. Neurosteroids: a new brain function? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 37(3): 395-403, 1990
17. Bell RJ, Donath S, Davison SL, Davis SR. Endogenous Androgen levels and Well-being: differences between premenopausal and postmenopausal women *Menopause* 13(1): 65-71, 2006
18. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology* 182: 54–57, 2005
19. Bjorkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 806–15, 2004
20. Bohnen N, Nicolson N, Sulon J, Jolles J. Coping style, trait anxiety and cortisol reactivity during mental stress. *Journal of Psychosomatic Research* 35: 141 – 147, 1991
21. Bolton-Smith C, Woodward M, Tavendale R. Evidence for age-related differences in the fatty acid composition of human adipose tissue, independent of diet. *Eur J Clin Nutr* 51(9): 619-24, 1997

22. Booij SH, Bouma EM, de Jonge P, Ormel J, Oldehinkel AJ. Chronicity of depressive problems and the cortisol response to psychosocial stress in adolescents: the TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology* 38(5): 659-66, 2013
23. Booth A, Johnson DR, Granger DA, Crouter AC, McHale S. Testosterone and child and adolescent adjustment: the moderating role of parent-child relationships. *Dev Psychol* 39(1): 85-98, 2003
24. Bosch NM, Riese H, Dietrich A, Ormel J, Verhulst FC, Oldehinkel AJ. Preadolescents' somatic and cognitive-affective depressive symptoms are differentially related to cardiac autonomic function and cortisol: the TRAILS study. *Psychosom Med* 71(9): 944-50, 2009
25. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS: Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157: 115–118, 2000
26. Bremner MA, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW, Lips P, Hoogendijk WJ: Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia. *Biol Psychiatry* 62: 479–486, 2007
27. Brown RA, Giggey PP, Dennis KE, Waldstein SR. Depression and Lipoprotein Lipids in Healthy, postmenopausal women. The moderating effects of Hormone replacement therapy. *J Psychosom Res* 56: 171-176, 2004
28. Brown SL, Salive ME, Harris TB, Simonsick EM, Guralnik JM, Kohout FJ. Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *BMJ*. 308(6940): 1328-32, 1994
29. Brunner EJ, Marmot MG, White IR, O'Brien JR, Etherington MD, Slavin BM, Kearney EM, Smith GD. Gender and employment grade differences in blood cholesterol, apolipoproteins and haemostatic factors in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 102(2): 195-207, 1993
30. Buckley TM, Schatzberg AF. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression - a potential biomarker? *J Psychiatr Res* 44(2): 69-74, 2010

31. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30(9): 846-56, 2005
32. Carnegie R, Araya R, Ben-Shlomo Y, Glover V, O'Connor TG, O'Donnell KJ, Pearson R, Lewis G. Cortisol awakening response and subsequent depression: prospective longitudinal study. *Br J Psychiatry* 204(2): 137-43, 2014
33. Chen CC, Huang TL Association of serum lipid profiles with depressive and anxiety disorders in menopausal women. *Chang Gung Med J* 29(3):325-30, 2006
34. Chrousos GP. Stress and the disorders of the Stress System. *Nat. Rev. Endocrinol* 5: 374–381, 2009
35. Chrousos GP. The future of pediatric and adolescent endocrinology. *Ann N Y Acad Sci* 816: 4-8, 1997
36. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267(9): 1244-52, 1992
37. Conklin SM, Manuck SB, Yao JK, Flory JD, Hibbeln JR, Muldoon MF. High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosom Med* 69(9): 932-4, 2007
38. Corbett BA, Kantor AB, Schulman H, Walker WL, Lit L, Ashwood P, Rocke DM, Sharp FR. A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins. *Mol Psychiatry* 12: 292–306, 2007
39. Corvilain B. Lipoprotein metabolism. *Rev Med Brux* 18(1): 3-9, 1997 [Article in French]
40. Costello EJ, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry* 47(12): 1263-71, 2005
41. Cotrufo P, Monteleone P, D Iстриa M, Fuschino A, Serino I, Maj M. Aggressive behavioral characteristics and endogenous hormones in women with bulimia nervosa. *Neuropsychobiology* 42: 58-61, 2000
42. Coutu MF, Dupuis G, D'Antono B. The impact of cholesterol lowering on patients' mood. *J Behav Med* 24(6): 517-36, 2001

43. Cowen PJ. Not fade away: the HPA axis and depression. *Psychol Med* 40(1): 1-4, 2010
44. Cummins SE, Gevirtz RN. The relationship between daily stress and urinary cortisol in a normal population: an emphasis on individual differences. *Behavioral Medicine* 19: 129 – 134, 1993
45. Dahl RE, Ryan ND, Puig-Antich J, Nguyen NA, al-Shabbout M, Meyer VA, Perel J. 24-hour cortisol measures in adolescents with major depression: a controlled study. *Biol Psychiatry* 30(1): 25-36, 1991
46. De Berardis D, Conti CM, Serroni N, Moschetta FS, Carano A, Salerno RM, Cavuto M, Farina B, Alessandrini M, Janiri L, Pozzi G, Di Giannantonio M. The role of cholesterol levels in mood disorders and suicide. *J Biol Regul Homeost Agents* 23(3): 133-40, 2009
47. Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 121(3): 253-6, 2004
48. Demmer LA, Levin MS, Elovson J, Reuben MA, Lusic AJ, Gordon JI. Tissue-specific expression and developmental regulation of the rat apolipoprotein B gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 8102–6, 1986
49. Devery R, O'Donnell L, Tomkin GH. Effect of catecholamines on the hepatic rate-limiting enzymes of cholesterol metabolism in normally fed and cholesterol-fed rabbits. *Biochim Biophys Acta* 887(2): 173-81, 1986a
50. Devery R, Tomkin GH. The effect of insulin and catecholamines on the activities of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase and acyl-coenzyme A: cholesterol-o-acyltransferase in isolated rat hepatocytes. *Diabetologia* 29(2): 122-4, 1986b
51. Dietrich A, Ormel J, Buitelaar JK, Verhulst FC, Hoekstra PJ, Hartman CA. Cortisol in the morning and dimensions of anxiety, depression, and aggression in children from a general population and clinic-referred cohort: An integrated analysis. The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology* 38(8): 1281-98, 2013



52. Dietschy JM. Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. *Biol Chem* 390: 287–93, 2009
53. Dimsale JE, Herd JA. Variability of Plasma Lipids in Response to Emotional Arousal *Psychosom med* 44(5): 413-430, 1982
54. Διονυσίου-Αστερίου Α. Αθηροσκλήρυνση. Βιοχημική προσέγγιση. εκδ.Λίτσας Αθήνα, 1997
55. Dockray S, Bhattacharyya MR, Molloy GJ, Steptoe A. The cortisol awakening response in relation to objective and subjective measures of waking in the morning. *Psychoneuroendocrinology* 33(1): 77-82, 2008
56. Dong Y, Peng C-YJ. Principled missing data methods for researchers. Springerplus 2, 222, 2013
57. Dougherty LR, Klein DN, Olinio TM, Dyson M, Rose S. Increased waking salivary cortisol and depression risk in preschoolers: the role of maternal history of melancholic depression and early child temperament. *J Child Psychol Psychiatry* 50(12): 1495-503, 2009
58. Douloulas AD, Rallidis LS, Gialernios T, Moschonas DN, Kougioulis MN, Rizos I, Tselegaridis TS, Kremastinos DT. Association of depressive symptoms with coagulation factors in young healthy individuals. *Atherosclerosis* 186(1): 121-5, 2006
59. Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med* 6(6): 309-13, 1997
60. Ebinger M, Sievers C, Ivan D, Schneider HJ, Stalla GK, Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression? Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity *J Psychopharmacol* 23(7):841-53,2009
61. Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology* 26(6):613-22, 2001

62. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Archives of General Psychiatry* 33: 766-771, 1976
63. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 339(8795): 727-9, 1992
64. Enko D, Brandmayr W, Halwachs-Baumann G, Schnedl WJ, Meinitzer A, Kriegshäuser G. Prospective plasma lipid profiling in individuals with and without depression. *Lipids Health Dis.* 17(1):149, 2018
65. Emanuele E, Carlin MV, D'Angelo A, Peros E, Barale F, Geroldi D, Politi P. Elevated plasma levels of lipoprotein(a) in psychiatric patients: a possible contribution to increased vascular risk. *Eur Psychiatry* 21(2): 129-33, 2006
66. Epperson CN, Wisner KL, Yamamoto B. Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. *Psychosom med* 61: 6776-697, 1999
67. Erdinçler D, Bugay G, Ertan T, Eker E. Depression and sex Hormones in elderly women. *Arch Gerontol Geriatr* 39(3): 239-44, 2004
68. Fairchild G, van Goozen SH, Stollery SJ, Brown J, Gardiner J, Herbert J, Goodyer IM. Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *Biol Psychiatry* 64: 599-606, 2008
69. Fan J, Watanabe T. Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 7(1): 26-32, 2000
70. Fekedulegn DB, Andrew ME, Burchfiel CM, Violanti JM, Hartley TA, Charles LE, Miller DB. Area under the curve and other summary indicators of repeated waking cortisol measurements. *Psychosom Med* 69(7): 651-9, 2007
71. Foreman DM, Goodyer IM. Salivary cortisol hypersecretion in juvenile depression. *J Child Psychol Psychiatry* 29(3): 311-20, 1988.
72. Freedman DS, Byers T, Barrett DH, Stroup NE, Eaker E, Monroe-Blum H. Plasma lipid levels and psychologic characteristics in men. *Am J Epidemiol* 141(6): 507-17, 1995
73. Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 72(1): 67-73, 2009
74. Fujii H, Saito K, Hamakawa H, Maekawa N, Fujigaki S, Wada H, Shimokawa K,

- Seishima M, Takami T. Immunohistochemical localization and mRNA expression of apolipoprotein A-I in rat spinal cord. *J Atheroscler Thromb*. 9: 93–8, 2002
75. Galard R, Gallart J, Arguello JM, Schwartz S, Castellanos JM, Catalán R. Plasma levels of beta-endorphin, cortisol, prolactin and growth hormone in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 78(2): 230-3, 1988
76. Galard R, Gallart J, Catalan R, Schwartz S, Arguello JM, Castellanos JM. Salivary cortisol levels and their correlation with plasma ACTH levels in depressed patients before and after the DST. *Am J Psychiatry* 148(4): 505-8, 1991
77. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Florkowski A, Gałecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep* 61(3): 436-47, 2009
78. Gallichio L, Schilling C, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition. *J Psychosom Res* 63: 263-268, 2007
79. Giannakopoulos G, Kazantzi M, Dimitrakaki C, Tsiantis J, Kolaitis G, Tountas Y. Screening for children's depression symptoms in Greece: the use of the Children's Depression Inventory in a nation-wide school-based sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18(8):485-92, 2009
80. Gibbons JL, McHugh PR. Plasma cortisol in depressive illness. *J Psychiatr Res*. 1: 162-71, 1962
81. Glueck CJ, Kuller FE, Hamer T, Rodriguez R, Sosa F, Sieve-Smith L, Morrison JA. Hypocholesterolemia, hypertriglyceridemia, suicide, and suicide ideation in children hospitalized for psychiatric diseases. *Pediatr Res* 35(5): 602-10, 1994
82. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Tracy T, Speirs J, Streicher P, Illig E. Improvement in symptoms of depression and in an index of life stressors accompany treatment of severe hypertriglyceridemia. *Biol Psychiatry* 34(4): 240-52, 1993
83. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am J Med Sci* 308(4): 218-25, 1994

84. Golden SH, Sánchez BN, Wu M, Champaneri S, Diez Roux AV, Seeman T, Wand GS. Relationship between the cortisol awakening response and other features of the diurnal cortisol rhythm: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 38(11): 2720-8, 2013
85. Goodyer IM, Herbert J, Altham PM. Adrenal steroid secretion and major depression in 8- to 16-year-olds, III. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Psychol Med* 28(2): 265-73, 1998
86. Goodyer IM, Herbert J, Altham PM, Pearson J, Secher SM, Shiers HM. Adrenal secretion during major depression in 8- to 16-year-olds, I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. *Psychol Med.* 26(2): 245-56, 1996
87. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PM. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry* 177: 499-504, 2000
88. Granger DA, Shirtcliff EA, Zahn-Waxler C, Usher B, Klimes-Dougan B, Hastings P. Salivary Testosterone diurnal variation and psychopathology in adolescent males and females: individual differences and developmental effects. *Dev Psychopathol* 15(2): 431-49, 2003
89. Gross AC, Kaizer AM, Ryder JR, Fox CK, Rudser KD, Dengel DR, Kelly AS. Relationships of Anxiety and Depression with Cardiovascular Health in Youth with Normal Weight to Severe Obesity. *J Pediatr* 199: 85-91, 2018.
90. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 327(5): 329-37, 1992
91. Guerry JD, Hastings PD. In search of HPA axis dysregulation in child and adolescent depression. *Clin Child Fam Psychol Rev* 14(2): 135-60, 2011
92. Hamidifard S, Fakhari A, Mahboob S, Gargari BP. Plasma levels of lipoprotein (a) in patients with major depressive disorders. *Psychiatry Res* 169(3): 253-6, 2009
93. Hardman DA, Protter AA, Chen GC, Schilling JW, Sato KY, Lau K, Yamanaka M, Mikita T, Miller J, Crisp T, et al. Structural comparison of human apolipoproteins B-48 and B-100. *Biochemistry.* 26: 5478-86, 1987.

94. Haren MT, Malmstrom TK, Banks WA, Patrick P, Miller DK, Morley JE. Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle aged to older african american women. *Maturitas* 57: 347-360, 2007
95. Hata Y, Nakajima K. Life-style and serum lipids and lipoproteins. *J Atheroscler Thromb* 7(4): 177-97, 2000
96. Heaney JL, Phillips AC, Carroll D. Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *Int J Psychophysiol* 78(3): 201-8, 2010
97. Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Shoaf SE, Linnoila M, Salem N Jr. Plasma total cholesterol concentrations do not predict cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites: Implications for the biophysical role of highly unsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 71: 331S-8, 2000
98. Hillbrand M, Waite BM, Miller DS, Spitz RT, Lingswiler VM. Serum cholesterol concentrations and mood states in violent psychiatric patients: an experience sampling study. *J Behav Med* 23(6): 519-29, 2000
99. Holsboer F. Implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical (LHPA)-function for neurobiology of depression. *Acta Psychiatr Scand* 341 (Suppl): 72-111, 1988
100. Homanics GE, Maeda N, Traber MG, Kayden HJ, Dehart DB, Sulik KK. Exencephaly and hydrocephaly in mice with targeted modification of the apolipoprotein B (Apob) gene. *Teratology* 51: 1-10, 1995
101. Hopkins PN. Effect of Dietary Cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 55: 1060-70, 1992
102. Horsten M, Wamala SP, Vingerhoets A, Orth-Gomer K. Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle aged women. *Psychosom med* 59: 521-528, 1997
103. Huang TL, Chen JF. Lipid and lipoprotein levels in depressive disorders with melancholic feature or atypical feature and dysthymia. *Psychiatry Clin Neurosci* 58(3): 295-9, 2004

104. Hucklebridge F, Hussain T, Evans P, Clow A. The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 30(1): 51-7, 2005
105. Hwang ES, Kim GH: Biomarkers of oxidative stress status of DNA, lipids, and proteins in vitro and in vivo cancer research. *Toxicology* 229: 1–10, 2007
106. Igna CV, Julkunen J, Vanhanen H, Keskiavaara P, Verkasalo M. Depressive symptoms and serum lipid fractions in middle-aged men: physiologic and health behavior links. *Psychosom Med* 70(9): 960-6, 2008
107. Jacka FN, Kremer PJ, Berk M, de Silva-Sanigorski AM, Moodie M, Leslie ER, Pasco JA, Swinburn BA. A prospective study of diet quality and mental health in adolescents. *PLoS One* 6(9): e24805, 2011
108. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *BMJ* 303(6796): 211-6, 1991
109. Jeffery AN, Hyland ME, Hosking J, Wilkin TJ. Mood and its association with metabolic health in adolescents: a longitudinal study, *EarlyBird* 65. *Pediatr Diabetes* 15(8): 599-605, 2014
110. Jonas A. A review of plasma apolipoprotein A-I interactions with phosphatidylcholines. *Exp Lung Res* 6: 255–70, 1984
111. Kabanchik A, Toll G, Segall D, Arienza J, Dobrenky de Rudoy S. Importance of interleukin 2 soluble receptors determination in patients over 60 years with untreated depression. *Vertex* 15 (Suppl 1): 41-4, 2004
112. Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 56: 479–84, 1994
113. Katz DA, Peckins MK. Cortisol and salivary alpha-amylase trajectories following a group social-evaluative stressor with adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 86: 8–16, 2017
114. Kaufman, Birmaher, Brent, Rao & Ryan. Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) Version 1.0 of October 1996 [<http://www.wpic.pitt.edu/KSADS/ksads-pl.pdf>]

115. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62(6): 617-27, 2005
116. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22(3): 150-69, 1989
117. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19(4): 313-33, 1994
118. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. *Psychoneuroendocrinology* 20: 509 – 514, 1995
119. Kjeldsen SE, Rostrup M, Moan A, Mundal HH, Gjesdal K, Eide IK. The sympathetic nervous system may modulate the metabolic cardiovascular syndrome in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 8): S32-9, 1992
120. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 35(9): 1275-86, 2010
121. Κολαίτης Γ, Κόρπα Τ. Μετάφραση και προσαρμογή στην ελληνική γλώσσα του Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) Version 1.0 of October 1996. Copyright 2001.
122. Kolaitis G, Korpa T, Kolvin I, Tsiantis J. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present episode (K-SADS-P): a pilot inter-rater reliability study for Greek children and adolescents. *Eur Psychiatry* 18(7): 374-5, 2003
123. Kopf D, Westphal S, Luley C, Ritter S, Gilles M, Heuser I, Deuschle M. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients. *J Psychopharmacology*. 24:527-31, 2004
124. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr*. 46: 305-315, 1981

125. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak M, Paulauskas SL, Pollock M, Finkelstein R. Depressive disorders in childhood. II. A longitudinal study of the risk for a subsequent major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 41(7): 643-9, 1984
126. Kunz-Ebrecht SR, Kirschbaum C, Marmot M, Steptoe A. Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology* 29: 516–528, 2004
127. Kutcher S, Malkin D, Silverberg J, Marton P, Williamson P, Malkin A, Szalai J, Katic M. Nocturnal cortisol, thyroid stimulating hormone, and growth hormone secretory profiles in depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30(3): 407-14, 1991
128. Lacerda AL, Caetano D, Caetano SC. Cholesterol levels in panic disorder, generalized anxiety disorder and major depression. *rq Neuropsiquiatr* 58: 408-11, 2000
129. Lange Y. Tracking cell cholesterol with cholesterol oxidase. *J Lipid Res* 33: 315–21, 1992
130. Lauder JM. Neurotransmitters as morphogens. *Prog Brain Res* 73: 365-87, 1988
131. Law M. Having too much evidence (depression, suicide, and low serum cholesterol) *BMJ* 313(7058): 651-2, 1996
132. Leaf PJ, Alegria M, Cohen P, Goodman SH, Horwitz SM, Hoven CW, Narrow WE, Vaden-Kiernan M, Regier DA. Mental health service use in the community and schools: results from the four-community MECA Study. *Methods for the Epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders Study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(7): 889-97, 1996
133. Lear SA, Toma M, Birmingham CL, Frohlich JJ. Modification of the relationship between simple anthropometric indices and risk factors by ethnic background. *Metabolism* 52(10): 1295-301, 2003
134. Ledochowski M, Murr C, Sperner-Unterweger B, Neurauter G, Fuchs D. Association between increased serum cholesterol and signs of depressive mood. *Clin Chem Lab Med* 41(6): 821-4, 2003



135. Lehto SM, Hintikka J, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Viinamäki H. Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(6): 1557-61, 2008
136. LeMoult J, Ordaz SJ, Kircanski K, Singh MK, Gotlib IH. Predicting first onset of depression in young girls: Interaction of diurnal cortisol and negative life events. *J Abnorm Psychol* 124(4): 850-9, 2015
137. Lewinsohn PM, Pettit JW, Joiner TE Jr, Seeley JR. The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults. *J Abnorm Psychol* 112(2): 244-52, 2003
138. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
139. Lindberg G, Larsson G, Setterlind S, Råstam L. Serum lipids and mood in working men and women in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 48(4): 360-3, 1994
140. Madianos M. Global Assessment Scale (GAS). Reliability and validity in the Greek area. *Encephalos* 24: 97-100, 1987
141. Maes M, Delanghe J, Meltzer HY, Scharpé S, D'Hondt P, Cosyns P. Lower degree of esterification of serum cholesterol in depression: Relevance for depression and suicide research. *Acta Psychiatr Scand* 90: 252-8, 1994.
142. Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. 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* 95: 212-221, 1997
143. Manfredini R, Caracciolo S, Salmi R, Boari B, Tomelli A, Gallerani M. The association of low serum cholesterol with depression and suicidal behaviours: new hypotheses for the missing link. *J Int Med Res* 28(6): 247-57, 2000
144. Markianos M, Tripodanakis J, Sarantidis D, Hatzimanolis J. Plasma testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in male and female patients with dysthymic disorder. *J Affect Disord* 101: 255-258, 2007

145. Markovitz JH, Smith D, Raczynski JM, Oberman A, Williams OD, Knox S, Jacobs DR. Lack of relations of hostility, negative affect, and high-risk behavior with low plasma lipid levels in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Arch Intern Med.* 157(17): 1953-9, 1997
146. Martins RA, Veríssimo MT, Coelho e Silva MJ, Cumming SP, Teixeira AM. Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults *Lipids Health Dis* 9: 76, 2010
147. Mauch DH, Nägler K, Schumacher S, Göritz C, Müller EC, Otto A, Pfrieder FW. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* Nov 294(5545) : 1354-7, 2001
148. McCallum J, Simons L, Simons J, Friedlander Y. Low serum cholesterol is not associated with depression in the elderly: data from an Australian community study. *Aust N Z J Med* 24(5): 561-4, 1994
149. McCann BS, Magee MS, Broyles FC, Vaughan M, Albers JJ, Knopp RH. Acute psychological stress and epinephrine infusion in normolipidemic and hyperlipidemic men: effects on plasma lipid and apoprotein concentrations. *Psychosom Med* 57(2): 165-76, 1995
150. McGrath PJ, Khan AY, Trivedi MH, Stewart JW, Morris DW, Wisniewski SR, Miyahara S, Nierenberg AA, Fava M, Rush AJ. Response to a selective serotonin reuptake inhibitor (citalopram) in major depressive disorder with melancholic features: a STAR\*D report. *J Clin Psychiatry* 69(12): 1847-55, 2008.
151. McMartin S, Kuhle S, Kirk S, Veugelers P, Colman I. The association between diet quality and internalizing disorders in children. *Am J Epidemiol* 173: S289-S289, 2011.
152. Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry.* 48(10): 989-95, 2000
153. Michikawa M, Yanagisawa K. Inhibition of cholesterol production but not of nonsterol isoprenoid products induces neuronal cell death. *J Neurochem* 72(6): 2278-85, 1999

154. Miller KJ, Conney JC, Rasgon NL, Fairbanks LA, Small GW. Mood Symptoms and Cognitive Performance in Women Estrogen Users and Nonusers and Men. *J Am Geriatr Soc* 50: 1826-1830, 2002
155. Miller KK, Wexler TL, Zha AM, Lawson EA, Meenaghan EM, Misra M, Binstock AB, Herzog DB, Klibanski A. Androgen deficiency: association with increased Anxiety and Depression symptom severity in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 68: 959-65, 2007
156. Mohr DC, Genain C. Social support as a buffer in the relationship between treatment for depression and T-cell production of interferon gamma in patients with multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 57(2): 155-8, 2004
157. Monteleone P, Luisi M, Colurcio B, Casarosa E, Monteleone P, Ioime R, Genazzani AR. Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosom Med* 63: 62-68, 2001
158. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological Actions of Androgens. *Endocrine Reviews* 8(1): 1-28, 1987
159. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F, Souza LDM, da Silva RA, Oses JP, Wiener CD. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: population-based study. *Metabolic syndrome in current depressive episode. J Psychiatr Res* 92: 119-23, 2017
160. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 341(8837): 75-9, 1993
161. Morris MC, Kouros CD, Mielock AS, Rao U. Depressive symptom composites associated with cortisol stress reactivity in adolescents. *J Affect Disord* 210: 181-188, 2017
162. Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, Yaffe K, Simonsick E, Newman AB, Kritchevsky SB, Pennix BW. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the health ABC study. *Psychoneuroendocrinology* 32: 874-883, 2007

163. Muldoon MF, Rossouw JE, Manuck SB, Glueck CJ, Kaplan JR, Kaufmann PG. Low or lowered cholesterol and risk of death from suicide and trauma. *Metabolism* 42 (9 Suppl 1): 45-56, 1993
164. Murphy JM, Horton NJ, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH. Anxiety and depression: a 40-year perspective on relationships regarding prevalence, distribution, and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 109(5): 355-75, 2004
165. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: Focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry* 30: 123-8, 1996
166. Nakao M, Ando K, Nomura S, Kuboki T, Uehara Y, Toyooka T, Fujita T. Depressive mood accompanies hypercholesterolemia in young Japanese adults. *Jpn Heart J* 42(6): 739-48, 2001
167. Nakao M, Yano E. Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 204(4): 273-87, 2004
168. Nasta MT, Grussu P, Quatraro RM, Cerutti R, Grella PV. Cholesterol and mood states at 3 days after delivery. *J Psychosom Res* 52(2): 61-3, 2002
169. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 152(1): 56-64, 1992
170. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 2008.
171. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31(23): 2844-53, 2010
172. Nottelmann ED, Susman EJ, Inoff-Germain G, Cutler GB, Loriaux DL, Chrousos GP. Developmental processes in early adolescence: Relationship between adolescent adjustment problems and chronologic age, pubertal stage, and puberty-related serum hormone levels. *J pediatr* 110: 473-80, 1987

173. Nunes SO, Piccoli de Melo LG, Pizzo de Castro MR, Barbosa DS, Vargas HO, Berk M, Maes M. Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *J Affect Disord* 172: 55–62, 2015
174. Ó Connor DB, Archer J, Wu FC. Effects of Testosterone on Mood, Aggression, and Sexual Behavior in Young Women: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2837-2845, 2004
175. Ogura T, Matsuura K, Suzuki H. Serum Total Cholesterol of New Students Enrolled at Okayama University: Trend during 1989-1998. *Acta Med Okayama* 55(5): 269-276, 2001
176. Okada S, Ichiki K, Tanokuchi S, Ishii K, Hamada H, Ota Z. Effect of an anxiolytic on lipid profile in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 22(6): 338-42, 1994
177. Olusi S, Fido A. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 40(11): 1128-31, 1996
178. Onalan G, Onalan R, SelamB, Akar M, Gunenc Z, Topcuoglu A. Mood scores in relation to hormone replacement therapies during menopause: a prospective randomized trial. *Tohoku J Exp Med* 207: 223-231, 2005
179. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, Berk M, Jacka FN. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health* 104(10): e31-42, 2014
180. Oulis P, Masdrakis VG, Markianos M. Testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in female anxious and non-anxious major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 18(1): 21-4, 2014
181. Owens M, Herbert J, Jones PB, Sahakian BJ, Wilkinson PO, Dunn VJ, Croudace TJ, Goodyer IM. Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(9): 3638-43, 2014
182. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας: «Ταξινόμηση ICD-10 Ψυχικών Διαταραχών και Διαταραχών της Συμπεριφοράς», Ιατρικές εκδόσεις Βήτα, 1993

183. Packard CJ, Ford I, Robertson M, Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. PROSPER Study Group. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 112: 3058–3065, 2005
184. Paikoff RL, Brooks-Gunn J, Warren MP. Effects of girls' hormonal status on depressive and aggressive symptoms over the course of one year. *J Youth Adolesc* 20(2): 191-215, 1991
185. Pal R, Barenholz Y, Wagner RR. Effect of cholesterol concentration on organization of viral and vesicle membranes. Probed by accessibility to cholesterol oxidase. *J Biol Chem* 255: 5802–6, 1980.
186. Panin LE, Russkikh GS, Polyakov LM. Detection of apolipoprotein A-I, B, and E immunoreactivity in the nuclei of various rat tissue cells. *Biochemistry (Mosc)* 65: 1419–23, 2000
187. Papakostas GI, Ongür D, Iosifescu DV, Mischoulon D, Fava M. Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypotheses. *Eur Neuropsychopharmacol* 14(2): 135-42, 2004
188. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lönnqvist J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 175:259-62, 1999
189. Patra BN, Khandelwal SK, Chadda RK, Ramakrishnan L. A Controlled Study of Serum Lipid Profiles in Indian Patients with Depressive Episode. *Indian J Psychol Med* 36(2): 129–133, 2014
190. Pekkanen J, Nissinen A, Punsar S, Karvonen MJ. Serum cholesterol and risk of accidental or violent death in a 25-year follow-up. The Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 149(7): 1589-91, 1989
191. Penttinen J. Hypothesis: low serum cholesterol, suicide, and interleukin-2. *Am J Epidemiol* 141(8): 716-8, 1995

192. Persky H, Dreisbach L, Miller WR, O'Brein CP, Khan MA, Lief HI, Charney N, Strauss D. The relation of plasma androgen to sexual behaviors and attitudes of women. *Psychosom Med* 44: 305-319, 1982
193. Persons JE, Fiedorowicz JG. Depression and serum low-density lipoprotein: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 206: 55-67, 2016.
194. Pervanidou P, Chrousos GP. Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Int J Pediatr Obes* 6 (Suppl 1): 21-8, 2011
195. Peter H, Hand I, Hohagen F, Koenig A, Mindermann O, Oeder F, Wittich M Serum Cholesterol Level Comparison: Control Subjects, Anxiety Disorder Patients, and Obsessive–Compulsive Disorder Patients. *Can J Psychiatry* 47: 557-561, 2002
196. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adult anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 56: 775, 1998
197. Piwowarska J, Wrzosek M, Radziwoń-Zaleska M, Ryszewska-Pokraoeniewicz B, Skalski M, Matsumoto H, Biernacka-Bazyluk A, Szelenberger W, Pachecka J. Serum cortisol concentration in patients with major depression after treatment with clomipramine. *Pharmacological Reports* 61: 604-611, 2009
198. Posener JA, De Battista Ch, Williams GH, Chmura KraemerH, Kalehzan BM, Schatzberg AF: 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and non psychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry* 57: 755–760, 2000
199. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, Babb CM, Csernansky JG. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 160(1): 83-9, 2003
200. Praveen EP, Kulshreshtha B, Khurana ML, Sahoo JP, Gupta N, Kumar G, Dwivedi SN, Ammini AC. Obesity and metabolic abnormalities in offspring of subjects with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 12(9): 723-30, 2010
201. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone

- concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28: 916–931, 2003a
202. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 61(26): 2539-49, 1997
203. Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med* 65(1): 92-9, 2003b
204. Pullinger CR, Hennessy LK, Chatterton JE, Liu W, Love JA, Mendel CM, Frost PH, Malloy MJ, Schumaker VN, Kane JP. Familial ligand-defective apolipoprotein B. Identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity. *J Clin Invest* 95: 1225–34, 1995
205. Rabe-Jabłońska J, Poprawska I. Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 6(3): 539-47, 2000
206. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry* 67(12): 1974-82, 2006
207. Rafter D. Biochemical markers of anxiety and depression. *Psychiatry Res* 103(1): 93-6, 2001
208. Reifman A, Windle M. High cholesterol levels in patients with panic disorder *Am J Psychiatry* 150(3): 527, 1993
209. Richter N, Juckel G, Assion HJ. Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(1): 41-9, 2009
210. Roberts RE, Lewinsohn PM, Seeley JR. Symptoms of DSM-III-R major depression in adolescence: evidence from an epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(12): 1608-17, 1995
211. Rohde P, Lewinsohn PM, Seeley JR. Comorbidity of unipolar depression: II. Comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults. *J Abnorm Psychol* 100(2): 214-22, 1991



212. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 30(1): 1-10, 2005
213. Rozanski A, Blumental J, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation* 99(16): 2192-217, 1999
214. Sadeghi M, Roohafza H, Afshar H, Rajabi F, Ramzani M, Shemirani H, Sarafzadeghan N. Relationship between depression and apolipoproteins A and B: a case-control study. *Clinics (Sao Paulo)* 66(1): 113-7, 2011
215. Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, Korenman S, Lasley WL, Luborsky JL, McConnell D, Sowers MF. Correlates of circulating Androgens: The Study of Women's Health across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 90(8): 4836-4845, 2005
216. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10(9): 2897-902, 1990
217. Sarandol A, Sarandol E, Eker S, Karaagac EU, Hizli B, Dirican M, Kirli S. Oxidation of apolipoprotein B-containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 1103-80, 2006
218. Scerbo AS, Kolko DJ. Salivary testosterone and cortisol in disruptive children: relationship to aggressive, hyperactive, and internalizing behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 33(8): 1174-84, 1994
219. Schmidt NA. Salivary cortisol testing in children. *Issues Compr Pediatr Nurs* 20(3): 183-90, 1998
220. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, St Clair L. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 27: 907-920, 2002
221. Schürmeyer TH, Wickings EJ. Principles of endocrinology. In: Schedlowski, M., T ewes, U. (Eds.), *Psychoneuroimmunology: An Interdisciplinary Introduction*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp. 63–92, 1999

222. Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord* 54: 129–137, 1999
223. Severus WE, Littman AB, Stolln AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 9: 280-93, 2001
224. Sevincok L, Buyukozturk A, Dereboy F. Serum concentrations in patients with comorbid anxiety disorder and major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 46:68-71, 2006
225. Sfar S, Laporte F, Braham H, Jawed A, Amor S, Kerkeni A. Influence of dietary habits, age and gender on plasma fatty acids levels in a population of healthy Tunisian subjects. *Exp Gerontol* 45(9): 719-25, 2010
226. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A Children s Global Assesment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 40: 1228-1231, 1983
227. Sheehan W, Steiner RD, Thurber SD, Du Souich C. Aberrant Cholesterol and Lipoprotein Levels in Aggressive Male Adolescents. *Webmed Central psychiatry* 2(10): WMC002346, 2011
228. Shibuya I, Nagamitsu S, Okamura H, Ozono S, Chiba H, Ohya T, Yamashita Y, Matsuishi T. High correlation between salivary cortisol awakening response and the psychometric profiles of healthy children. *Biopsychosoc Med* 14;8(1): 9, 2014
229. Shin JY, Suls J, Martin R. Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Ann Behav Med* 36(1): 33-43, 2008
230. Shinkai T, Nakano H, Okuno T. Tsigos C, Chrousos GP 2002 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 53(4): 865-871, 2002
231. Smith DG, Shipley MJ. Serum lipids and depression. *Lancet* 341: 433-4, 1993
232. Smyth JM, Ockenfels MC, Gorin AA, Catley D, Porter LS, Kirschbaum C, Hellhammer, DH, Stone AA. Individual differences in the diurnal cycle of cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 22: 89 – 105, 1997

233. Solnik MJ, Sanfilippo JS. Normal Puberty and Pubertal Disorders. In: Clinical Reproductive Medicine and Surgery. A practical guide. Falcone, Tommaso, Hurd, William W. (Eds.) Springer, 2013
234. Sonawalla SB, Papakostas GI, Petersen TJ, Yeung AS, Smith MM, Sickinger AH, Gordon J, Israel JA, Tedlow JR, Lamon-Fava S, Fava M. Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics* 43(4): 310-6, 2002
235. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, Adam EK, Pruessner JC, Wüst S, Dockray S, Smyth N, Evans P, Hellhammer DH, Miller R, Wetherell MA, Lupien SJ, Clow A. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines *Psychoneuroendocrinology* 63: 414-32, 2016
236. Steegmans PH, Hoes AW, Bak AA, van der Does E, Grobbee DE. Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosom Med* 62(2): 205-11, 2000
237. Stetler C, Miller GE. Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol* 114(4): 697-705, 2005
238. Stokes PE. The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 5 (Suppl): 77-82, 1995
239. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, Hergenroeder AC, Must A, Nixon PA, Pivarnik JM, Rowland T, Trost S, Trudeau F. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr* 146(6): 732-7, 2005
240. Studd J, Panay N. Hormones and Depression in women. *Climacteric* 7(4): 338-46, 2004
241. Suarez EC. Relations of trait depression and anxiety to low lipid and lipoprotein concentrations in healthy young adult women. *Psychosom med* 61: 273-279, 1999
242. Susman EJ, Dorn LD, Chrousos GP. Negative affect and hormone levels in young adolescents: Concurrent and predictive perspectives. *J Youth Adolesc* 20(2): 167-90, 1991

243. Susman EJ, Inoff-Germain G, Nottelmann ED, Ioriaux DL, Cutler GB, Chrousos GP. Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents *Child Dev* 58(4): 1114-34, 1987
244. Susman EJ, Nottelmann ED, Dorn LD, Inoff-Germain G, Chrousos GP. Physiological and behavioral aspects of stress in adolescence *Adv Exp Med Biol* 245: 341-52, 1988.
245. Suzuki R, Allen NE, Appleby PN, Key TJ, Dossus L, Tjønneland A, Føns Johnsen N, Overvad K, Sacerdote C, Palli D, Krogh V, Tumino R, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Makrygiannis G, Misirli G, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Díaz MJ, Sánchez MJ, Barricarte Gurrea A, Rodríguez Suárez L, Buckland G, Larrañaga N, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Kaaks R. Lifestyle factors and serum androgens among 636 middle aged men from seven countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 20(6): 811-21, 2009
246. Swerdloff R, Odell WD. Hormonal mechanisms in the onset of puberty. *Postgraduate Medical Journal* 51: 200-208, 1975
247. Tanner J. *Foetus into man*. London: Open Books, 1978
248. Terao T, Nakamura J, Yoshimura R, Ohmori O, Takahashi N, Kojima H, Soeda S. Relationship between serum cholesterol levels and meta-chlorophenylpiperazine-induced cortisol responses in healthy men and women. *Psychiatry Res* 96(2): 167-73, 2000
249. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet* 379(9820): 1056-67, 2012.
250. Troisi A, Moles A, Panepuccia L, Lo Russo D, Palla G, Scucchi S. Serum cholesterol levels and mood symptoms in the postpartum period. *Psychiatry Res* 109(3): 213-9, 2002.
251. Troisi A, Scucchi S, San Martino L, Montera P, d'Amore A, Moles A. Age specificity of the relationship between serum cholesterol and mood in obese women. *Physiol Behav* 72(3): 409-13, 2001
252. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 53(4): 865-71, 2002

253. Van den Bergh BR, Van Calster B. Diurnal cortisol profiles and evening cortisol in post-pubertal adolescents scoring high on the Children's Depression Inventory. *Psychoneuroendocrinology* 34(5): 791-4, 2009
254. Van den Bergh BR, Van Calster B, Pinna Puissant S, Van Huffel S. Self-reported symptoms of depressed mood, trait anxiety and aggressive behaviour in post-pubertal adolescents: Associations with diurnal cortisol profiles. *Horm Behav* 54(2): 253-7, 2008
255. Van Doornen LJ. The coronary risk personality: psychological and psychophysiological aspects. *Psychother Psychosom* 34(2-3): 204-15, 1980
256. 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* 71(6): 729-36, 2010
257. Vargas I, Mayer S, Lopez-Duran N. The Cortisol Awakening Response and Depressive Symptomatology: The Moderating Role of Sleep and Gender. *Stress Health* 33(3): 199-210, 2016
258. Vedhara K, Miles J, Bennett P, Plummer S, Tallon D, Brooks E, Gale L, Munnoch K, Schreiber-Kounine C, Fowler C, Lightman S, Sammon A, Rayter Z, Farndon J. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biol Psychol* 62(2): 89-96, 2003
259. Veen G, Giltay EJ, DeRijk RH, van Vliet IM, van Pelt J, Zitman FG. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism*. 58(6): 821-7, 2009
260. Vermeersch L, De Winne N, Depicker A. Introns reduce transitivity proportionally to their length, suggesting that silencing spreads along the pre-mRNA. *Plant J* 64(3): 392-401, 2010
261. Vevera J, Fisar Z, Kvasnicka T, Zdeneck H, Starkova L, Ceska R, Papezova R. Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic neurotransmission *Psychiatry Res* 133: 197-203, 2005

262. Vreeburg SA, Hartman CA, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Zitman FG, Ormel J, Penninx BW. Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *Br J Psychiatry* 197(3): 180-5, 2010
263. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 358: 2026–2033, 2001
264. Wardle J. Cholesterol and psychological well-being. *J Psychosom Res* 39(5): 549-62, 1995
265. Wardle J, Rogers P, Judd P, Taylor MA, Rapoport L, Green M, Nicholson Perry K. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *Am J Med* 108(7): 547-53, 2000
266. Warren MP, Brooks-Gunn J. Mood and behavior at adolescence: evidence for hormonal factors. *J Clin Endocrinol Metab* 69(1):77-83, 1989
267. Weidner G, Connor SL, Hollis JF, Connor WE. Improvements in hostility and depression in relation to dietary change and cholesterol lowering. The Family Heart Study. *Ann Intern Med* 117(10):820-3, 1992
268. Welty FK. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Curr Cardiol Rep* 15:400, 2013
269. Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wüst S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* 32(4): 358-66, 2007
270. Wood WG, Shroeber F, Andulov NA, Chochina SV, Igbavboa U. Recent advances in brain cholesterol dynamics: transport, domains and alzheimer's disease. *Lipids* 34: 225-234, 1999
271. Woods AG. Give a man a fish. Essential fatty acids in health and disease. *Diabetes Self Manag* 25: 8–14, 2008
272. Woods AG, Sokolowska I, Taurines R, Gerlach M, Dudley E, Thome J, Darie CC. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med* 16(6): 1184-95, 2012

273. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 310(20): 2191–2194, 2013
274. Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health* 2(7): 79-88, 2000
275. Xu C, He J, Jiang H, Zu L, Zhai W, Pu S, Xu G. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol* 23: 1161–70, 2009
276. Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 25: 267–276, 2001
277. Young EA, Vazquez D, Jiang H, Pfeffer CR. Saliva cortisol and response to dexamethasone in children of depressed parents. *Biological Psychiatry* 60: 831–836, 2006
278. Young EA, Veldhuis JD. Disordered adrenocorticotropin secretion in women with major depression. *J Clin Endocrinol Metab* 91(5): 1924-8, 2006
279. Zalsman G, Oquendo MA, Greenhill L, Goldberg PH, Kamali M, Martin A, MannJJ. Neurobiology of depression in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15(4): 843-68, 2006
280. Zhang J. Association of Serum Cholesterol and History of School Suspension among School-age Children and Adolescents in the United States *Am J Epidemiol* 161(7): 691–699, 2005
281. Zhou W, Ross MM, Tessitore A, Ornstein D, Vanmeter A, Liotta LA, Petricoin EF. An initial characterization of the serum phosphoproteome. *J Proteome Res* 8: 5523–31, 2009

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μονάδα Αναπτυξιακής &  
Συμπεριφορικής Παιδιατρικής  
Α' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ  
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

### ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΣΧΟΛΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ (6-17 ετών) ΣΕ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΙΤΛΟ:

**«Μελέτη Παιδιών με Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), με Διαταραχές στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ) Υψηλής Λειτουργικότητας και/ή Μαθησιακές Δυσκολίες, με Ψυχοφυσιολογικές Μεθόδους»**

Ορισμένες φορές παιδιά με Μαθησιακές Δυσκολίες, χαρακτηριστικά ΔΕΠΥ ή/και στοιχεία Διαταραχών στο Φάσμα του Αυτισμού διαφοροποιούνται ως προς τις κινητικές λειτουργίες, τον τρόπο που αντιλαμβάνονται τον χρόνο καθώς και τη λογική κρίση προκειμένου να πάρουν αποφάσεις. Η διαφοροποίηση αυτή μπορεί να μετρηθεί με ειδικές δοκιμασίες, σε σχέση με την μέση φυσιολογική λειτουργία, στη Μονάδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία».

Στην παρούσα φάση της μελέτης καλούνται να συμμετάσχουν παιδιά χωρίς εμφανή αναπτυξιακά, συμπεριφορικά ή μαθησιακά προβλήματα για εκτίμηση των δεξιοτήτων τους. Συγκεκριμένα, η αξιολόγηση ολοκληρώνεται σε ένα ραντεβού διάρκειας περίπου 1 ½ ώρας και περιλαμβάνει:

- A) Κλινική εξέταση από Αναπτυξιολόγο Παιδίατρο
- B) Μαθησιακή αξιολόγηση από Ειδικό Παιδαγωγό.
- Γ) Αξιολόγηση του Νοητικού Δυναμικού (Raven test) από Ειδικό Ψυχολόγο.
- Δ) Ψυχοφυσιολογικές μεθόδους που εξετάζουν τρία επίπεδα λειτουργιών με χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή (H/Y): 1) Την κινητικότητα των άνω άκρων, 2) την αντίληψη του χρόνου και 3) την ικανότητα λογικής κρίσης και λήψης αποφάσεων
- E) Ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή με χρήση ασύρματου ηλεκτροεγκεφαλογράφου.
- ΣΤ) Τα παιδιά συμπληρώνουν ειδικά ερωτηματολόγια αξιολόγησης προσωπικότητας, άγχους και συναισθηματικής κατάστασης.
- Z) Οι γονείς συμπληρώνουν αντίστοιχο περιεχομένου ερωτηματολόγια που αφορούν τους ίδιους.

Η παρούσα μελέτη προτείνεται ως ενιαίο σύνολο αξιολόγησης γνωστικών και κινητικών λειτουργιών, με στόχο να τις αναδείξει σε θεμελιώδεις παραμέτρους σε διαγνωστικό και θεραπευτικό επίπεδο. Η συμμετοχή σας αποτελεί εξαιρετική συμβολή προς την κατεύθυνση αυτή και συνιστά παράλληλα σημαντική ευκαιρία για εσάς και το παιδί σας.

Τα προσωπικά στοιχεία θα παραμείνουν απόρρητα. Δεν υπάρχει καμία οικονομική επιβάρυνση. Επίσης, καμία επίπτωση στην υγεία του παιδιού.

Πρόκειται για σύμπραξη τριών φορέων: της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, της Α' Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και του Ερευνητικού Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΨΥ).

**ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΦΑΣΗ, ΩΣ 31/3/2015, ΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΝΑ ΣΥΜΜΕΤΑΣΧΟΥΝ ΠΑΙΔΙΑ ΣΧΟΛΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ (6-15 ετών) ΧΩΡΙΣ ΕΜΦΑΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΑ, ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΑ & ΜΑΘΗΣΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ.**

**Η δυνατότητα ραντεβού είναι άμεση. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ-ΡΑΝΤΕΒΟΥ: ΤΗΛ 210 746 7457**



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.**

**Έντυπο Συγκατάθεσης σε μελέτη**

**Τίτλος :**

*ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΕ ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥΣ ΣΧΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ*

### **ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ, ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ & ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

Εσείς και το παιδί σας καλείστε να συμμετάσχετε σε μια ερευνητική μελέτη. Σκοπός της έρευνας είναι η μελέτη των μεταβολών των στεροειδικών ορμονών και των λιπιδαιμικών παραγόντων σε σχέση με τις μεταβολές της διάθεσης. Προκειμένου να αποφασίσετε για τη συμμετοχή του παιδιού σας, θα πρέπει να ξέρετε αρκετά γύρω από τη λογική αυτής της μελέτης και για τα πιθανά οφέλη που μπορούν να προκύψουν, έτσι ώστε να μπορείτε να αποφασίσετε έχοντας όλα τα στοιχεία. Αυτό το έντυπο περιλαμβάνει αυτές τις πληροφορίες. Παρακαλούμε μη διστάσετε να ρωτήσετε για οποιαδήποτε πλευρά της μελέτης που δεν σας έγινε πλήρως κατανοητή. Εφόσον κατανοήσετε τη μελέτη και δεχθείτε να πάρετε μέρος, θα σας ζητηθεί να υπογράψετε το παρόν έντυπο της συμφωνίας.

Αν δεχθείτε τη συμμετοχή στην έρευνα, θα συμπληρώσετε μια σειρά από ερωτηματολόγια με σκοπό τη διάγνωση και ψυχιατρική αξιολόγηση του παιδιού σας. Επιπρόσθετα, θα ληφθεί δείγμα αίματος και σίελου προκειμένου να καταγραφούν οι εξεταζόμενοι βιολογικοί παράγοντες.

### **ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Το παιδί σας θα έχει τη ευκαιρία να τύχει μιας καλής καταγραφής των συναισθηματικών δυσκολιών του με αξιόπιστα ερωτηματολόγια αξιολόγησης. Επίσης, με τη συμμετοχή σας θα μπορέσουμε να αποκτήσουμε πολύ σημαντικές πληροφορίες για τις μελετώμενες

διαταραχές της διάθεσης, ώστε να μπορέσουμε να βοηθήσουμε πιο αποτελεσματικά στο μέλλον παιδιά με αυτές τις δυσκολίες.

#### ΑΠΟΡΡΗΤΟ

Σας ενημερώνουμε ότι ισχύει το ιατρικό απόρρητο, όπως σε κάθε ιατρική πράξη. Τα αποτελέσματα της έρευνας, μπορεί να δημοσιευτούν σε περιοδικά ή συνέδρια χωρίς φυσικά να αναφέρονται ονόματα. Η συμμετοχή του παιδιού σας στην έρευνα διέπεται πλήρως από τους κανόνες δεοντολογίας, θα κρατηθεί απόλυτα μυστική και τα αποτελέσματα που θα προκύψουν θα ανακοινωθούν αποκλειστικά σε εσάς και, κατόπιν συμφωνίας μαζί σας, στους θεράποντες Ιατρούς. Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων και η αποθήκευση των πληροφοριών θα γίνει με προσωπική νομική και ηθική ευθύνη του ερευνητή, ο οποίος δεσμεύεται από το ιατρικό απόρρητο. Πρόσβαση στα αρχεία θα έχει μόνο ο ερευνητής.

#### ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική και μπορείτε να αρνηθείτε τη συμμετοχή σας σ' αυτή. Αν αποφασίσετε να μη συμμετάσχετε στη μελέτη το παιδί σας θα τύχει ακριβώς της ίδιας μεταχείρισης που απολάμβανε μέχρι σήμερα, όπως και τα παιδιά που τελικά θα συμμετάσχουν.

#### ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Αφού διαβάσαμε με προσοχή αυτό το έντυπο αποφασίσαμε τη συμμετοχή του γιού / της κόρης μας \_\_\_\_\_ στο ως άνω πρωτόκολλο.

Επίσης, συμφωνούμε να συμμετάσχουμε και οι γονείς του.

Ο σκοπός της μελέτης καθώς και οι διαδικασίες που απορρέουν από αυτήν και αφορούν εμάς και το παιδί μας, μας εξηγήθηκαν επαρκώς από τον ερευνητή. Κατά την υπογραφή μας λάβαμε αντίγραφο του παραπάνω εντύπου.

Κάθε πληροφορία που θα δώσω ως μέρος της μελέτης μετά το τέλος αυτής, μπορεί να καταστραφεί ή να διατηρηθεί για μελλοντικές μελέτες.

Να καταστραφεί [ ]

Να διατηρηθεί [ ]

\_\_\_\_\_

Όνοματεπώνυμο ασθενούς

\_\_\_\_\_

Ηλικία

\_\_\_\_\_

Ημερομηνία

\_\_\_\_\_

Όνοματεπώνυμο Πατέρα

\_\_\_\_\_

Υπογραφή

\_\_\_\_\_

Όνοματεπώνυμο Μητέρας

\_\_\_\_\_

Υπογραφή

\_\_\_\_\_

Όνοματεπώνυμο Ερευνητή

\_\_\_\_\_

Υπογραφή

### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.**

Πρώτη Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών  
Ιατρείο Αναπτυξιακής Παιδιατρικής &  
Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού, Διαβήτη  
Διευθυντής-Καθηγητής: Γ. Χρούσος

#### **ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΣΙΕΛΟΥ ΜΕ ΣΑΛΙΒΕΤΤΕΣ**

Το παιδί πρέπει να είναι νηστικό τουλάχιστον μισή ώρα πριν τη λήψη του σιέλου. Την ημέρα που θα ληφθούν τα δείγματα να μην έχει προηγηθεί άσκηση, έντονο παιχνίδι, μεγάλα γεύματα ή ασυνήθιστες για το παιδί καταστάσεις. Επιπλέον, δεν θα πρέπει να έχει προηγηθεί λήψη αλκοόλ, κάπνισμα, χρήση αντισυλληπτικών ή άλλων φαρμάκων.

Το παιδί πρέπει να μασήσει το βαμβάκι για 1 λεπτό.

Το βαμβάκι επανατοποθετείται στο πλαστικό σωληνάριο-στην ίδια θέση- και κλείνεται το πόμα. Φυλάγεται στο ψυγείο, στη συντήρηση (όχι κατάψυξη) όπου μπορεί να παραμείνει για 1-2 μέρες πριν επιστραφεί στο εργαστήριο.

Λαμβάνονται 6 ημερήσια δείγματα: 1<sup>ο</sup> δείγμα αμέσως μετά την αφύπνιση, 2<sup>ο</sup> δείγμα 30 λεπτά μετά την αφύπνιση, 3<sup>ο</sup> δείγμα στις **12.00** το μεσημέρι, 4<sup>ο</sup> δείγμα **3.00** το απόγευμα, 5<sup>ο</sup> δείγμα στις **6.00** το απόγευμα και 6<sup>ο</sup> δείγμα στις **9.00** το βράδυ (όπως αναγράφονται πάνω στα πλαστικά σωληνάκια).

**Η παιδίατρος,  
Νένη Περβανίδου  
(210-7467457)**

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4.**

*Kovacs M. Manual for the Children's Depression Inventory (CDI). Psychopharmacol Bull 1992;21:995-998*

*Giannakopoulos G, Kazantzi M, Dimitrakaki C, Tsiantis J, Kolaitis G, Tountas Y. Screening for children's depression symptoms in Greece: the use of the Children's Depression Inventory in a nation-wide school-based sample Eur Child Adolesc Psychiatry 2009; 18(8):485-92*

### **Τα συναισθήματά σου**

**Κάθε παιδί έχει διαφορετικά αισθήματα και ιδέες. Θα ήθελα να ξέρω για σένα. Θα σε παρακαλούσα να διαλέξεις σε κάθε ερώτηση τη φράση που περιγράφει καλύτερα την ψυχική σου κατάσταση τον τελευταίο μήνα.**

**Βάλε ένα σημάδι στην απάντησή σου. Βάλε X μέσα στο κουτάκι  δίπλα από την απάντησή σου.**

**Να ένα παράδειγμα για να δεις πώς γίνεται. Προσπάθησε με αυτό το παράδειγμα βάζοντας το σημάδάκι δίπλα στη φράση που σε περιγράφει καλύτερα.**

- Διαβάζω βιβλία συνεχώς
- Διαβάζω βιβλία καμιά φορά
- Ποτέ δεν διαβάζω βιβλία

**Διάλεξε τις προτάσεις που περιγράφουν τα συναισθήματά σου και τις ιδέες σου τον τελευταίο μήνα.**

<p><b>Ερώτηση 1</b></p> <p><input type="radio"/> Καμιά φορά αισθάνομαι λυπημένος/η</p> <p><input type="radio"/> Αισθάνομαι συχνά λυπημένος/η</p> <p><input type="radio"/> Είμαι συνέχεια λυπημένος/η</p>	<p><b>Ερώτηση 6</b></p> <p><input type="radio"/> Πού και πού νομίζω ότι κάτι κακό μου συμβαίνει</p> <p><input type="radio"/> Ανησυχώ ότι κάτι κακό θα μου συμβεί</p> <p><input type="radio"/> Είμαι σίγουρος/η ότι κάτι τρομερό θα μου συμβεί</p>
<p><b>Ερώτηση 2</b></p> <p><input type="radio"/> Τίποτα δε θα πάει ποτέ καλά για μένα</p> <p><input type="radio"/> Δεν είμαι σίγουρος/η αν τα πράγματα θα πάνε καλά για μένα</p> <p><input type="radio"/> Νομίζω ότι τα πράγματα θα πάνε καλά για μένα</p>	<p><b>Ερώτηση 7</b></p> <p><input type="radio"/> Μισώ τον εαυτό μου</p> <p><input type="radio"/> Δεν μου αρέσει ο εαυτός μου</p> <p><input type="radio"/> Μου αρέσει ο εαυτός μου</p>
<p><b>Ερώτηση 3</b></p> <p><input type="radio"/> Κάνω τα περισσότερα πράγματα σωστά</p> <p><input type="radio"/> Συχνά κάνω πράγματα λάθος</p> <p><input type="radio"/> Τα κάνω όλα λάθος</p>	<p><b>Ερώτηση 8</b></p> <p><input type="radio"/> Νομίζω πάντα ότι φταίω εγώ όταν κάτι πάει στραβά</p> <p><input type="radio"/> Συχνά νομίζω ότι φταίω εγώ όταν κάτι πάει στραβά</p> <p><input type="radio"/> Όταν κάτι πάει στραβά, συνήθως δεν φταίω εγώ</p>
<p><b>Ερώτηση 4</b></p> <p><input type="radio"/> Διασκεδάζω με πολλά πράγματα</p> <p><input type="radio"/> Καμιά φορά διασκεδάζω με τα πράγματα που κάνω</p> <p><input type="radio"/> Τίποτα από όσα κάνω δε με διασκεδάζει</p>	<p><b>Ερώτηση 9</b></p> <p><input type="radio"/> Δεν σκέφτομαι να αυτοκτονήσω</p> <p><input type="radio"/> Σκέφτομαι να αυτοκτονήσω, αλλά δεν θα το έκανα</p> <p><input type="radio"/> Δεν σκέφτομαι να αυτοκτονήσω</p>

<p><b>Ερώτηση 5</b></p> <p><input type="radio"/> Νιώθω πάντοτε ότι είμαι κακός/ιά</p> <p><input type="radio"/> Νιώθω συχνά ότι είμαι κακός/ιά</p> <p><input type="radio"/> Σπάνια νιώθω ότι είμαι κακός/ιά</p>	<p><b>Ερώτηση 10</b></p> <p><input type="radio"/> Κάθε μέρα θέλω να κλαίω</p> <p><input type="radio"/> Συχνά θέλω να κλαίω</p> <p><input type="radio"/> Πού και πού θέλω να κλαίω</p>
--	---

<p><b>Ερώτηση 11</b></p> <p><input type="radio"/> Με ανησυχούν συνέχεια διάφορα πράγματα</p> <p><input type="radio"/> Ανησυχώ συχνά για διάφορα πράγματα</p> <p><input type="radio"/> Πού και πού ανησυχώ για διάφορα πράγματα</p>	<p><b>Ερώτηση 16</b></p> <p><input type="radio"/> Κάθε βράδυ δυσκολεύομαι να κοιμηθώ</p> <p><input type="radio"/> Συχνά δυσκολεύομαι να κοιμηθώ</p> <p><input type="radio"/> Κοιμάμαι αρκετά καλά</p>
<p><b>Ερώτηση 12</b></p> <p><input type="radio"/> Μου αρέσει να βρίσκομαι με άλλους ανθρώπους</p> <p><input type="radio"/> Συχνά δεν μου αρέσει να βρίσκομαι με άλλους ανθρώπους</p> <p><input type="radio"/> Ποτέ δεν θέλω να είμαι με άλλους ανθρώπους</p>	<p><b>Ερώτηση 17</b></p> <p><input type="radio"/> Καμιά φορά αισθάνομαι κουρασμένος/η</p> <p><input type="radio"/> Συχνά νιώθω κουρασμένος/η</p> <p><input type="radio"/> Συνέχει αισθάνομαι κουρασμένος/η</p>
<p><b>Ερώτηση 13</b></p> <p><input type="radio"/> Δεν μπορώ να αποφασίσω για τίποτα</p> <p><input type="radio"/> Δυσκολεύομαι να αποφασίζω</p> <p><input type="radio"/> Είμαι αποφασιστικός/ή</p>	<p><b>Ερώτηση 18</b></p> <p><input type="radio"/> Τις περις σότερες μέρες δεν πεινάω</p> <p><input type="radio"/> Συχνά δεν θέλω να φάω</p> <p><input type="radio"/> Συνήθως τρώω καλά</p>
<p><b>Ερώτηση 14</b></p> <p><input type="radio"/> Η εμφάνισή μου είναι καλή</p> <p><input type="radio"/> Υπάρχουν διάφορα στην εμφάνισή μου που δεν μου αρέσουν</p> <p><input type="radio"/> Η εμφάνισή μου είναι απαίσια</p>	<p><b>Ερώτηση 19</b></p> <p><input type="radio"/> Δεν ανησυχώ για πόνους στο σώμα μου</p> <p><input type="radio"/> Ανησυχώ συχνά για πόνους στο σώμα μου</p> <p><input type="radio"/> Πάντα ανησυχώ για πόνους στο σώμα μου</p>

<p><b>Ερώτηση 15</b></p> <p><input type="radio"/> Πρέπει να πιέζομαι συνέχεια να μελετήσω για το σχολείο</p> <p><input type="radio"/> Συχνά πρέπει να πιεστώ για να μελετήσω για το σχολείο</p> <p><input type="radio"/> Η μελέτη για το σχολείο δεν είναι πρόβλημα</p>	<p><b>Ερώτηση 20</b></p> <p><input type="radio"/> Δεν αισθάνομαι μόνος/η</p> <p><input type="radio"/> Συχνά αισθάνομαι μόνος/η</p> <p><input type="radio"/> Συνέχεια αισθάνομαι μόνος/η</p>
---	---

<p><b>Ερώτηση 21</b></p> <p><input type="radio"/> Ποτέ δεν διασκεδάζω στο σχολείο</p> <p><input type="radio"/> Καμιά φορά διασκεδάζω στο σχολείο</p> <p><input type="radio"/> Συχνά διασκεδάζω στο σχολείο</p>	<p><b>Ερώτηση 25</b></p> <p><input type="radio"/> Κανένας δεν με αγαπάει πραγματικά</p> <p><input type="radio"/> Δεν είμαι σίγουρος/η αν κάποιος με αγαπάει</p> <p><input type="radio"/> Είμαι σίγουρος/η ότι μερικοί με αγαπούν</p>
<p><b>Ερώτηση 22</b></p> <p><input type="radio"/> Έχω πολλούς φίλους</p> <p><input type="radio"/> Έχω μερικούς φίλους αλλά θα ήθελα να έχω πιο πολλούς</p> <p><input type="radio"/> Δεν έχω κανένα φίλο</p>	<p><b>Ερώτηση 26</b></p> <p><input type="radio"/> Συνήθως κάνω ό, τι μου λένε</p> <p><input type="radio"/> Συχνά κάνω αυτό που μου λένε</p> <p><input type="radio"/> Ποτέ δεν κάνω αυτό που μου λένε</p>
<p><b>Ερώτηση 23</b></p> <p><input type="radio"/> Πάω καλά στα μαθήματά μου</p> <p><input type="radio"/> Δεν είμαι τόσο καλός/ή με τα μαθήματα όπως πιο παλιά</p> <p><input type="radio"/> Τα πάω πολύ άσχημα σε μαθήματα που ήμουν καλός/ή</p>	<p><b>Ερώτηση 27</b></p> <p><input type="radio"/> Τα πάω καλά με τους άλλους</p> <p><input type="radio"/> Καυγαδίζω συχνά</p> <p><input type="radio"/> Μου φαίνεται ότι συνέχεια τσακόνομαι</p>



**Ερώτηση 24**

- Ποτέ δεν είμαι τόσο καλός/ή όσο τα άλλα παιδιά
- Αν το θελήσω, μπορεί να είμαι τόσο καλός/ή όσο τα άλλα παιδιά
- Είμαι καλός/ή όσο είναι και τα άλλα παιδιά

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5.

### Κλίμακα Ολικής Αξιολόγησης Παιδιών (Children's Global Assessment Scale)

#### ΚΛΙΜΑΚΑ ΟΛΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ (CHILDREN'S GLOBAL ASSESSMENT SCALE)

Χρησιμοποιείτε ενδιάμεσα επίπεδα (π.χ. 35, 58,62). Βαθμολογείτε την πραγματική λειτουργικότητα ανεξάρτητα από θεραπεία ή πρόγνωση. Τα παραδείγματα συμπεριφοράς που δίνονται είναι μόνο ενδεικτικά και δεν απαιτούνται για μια συγκεκριμένη βαθμολόγηση.

- 100-91 Ανώτατη λειτουργικότητα σε όλους τους τομείς (στο σπίτι, το σχολείο και με συνομηλίκους). Εμπλέκεται σε πολλές δραστηριότητες και έχει πολλά ενδιαφέροντα (π.χ. χόμπι ή συμμετοχή σε δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου ή ανήκει σε οργανωμένη ομάδα κλπ.)/ συμπαθής, με εμπιστοσύνη, οι καθημερινές ανησυχίες δεν τον/την πτοούν ποτέ/ με καλές επιδόσεις στο σχολείο/ χωρίς συμπτώματα.
- 90-81 Καλή λειτουργικότητα σε όλους τους τομείς. Ασφαλής στην οικογένεια, το σχολείο και με τους συνομηλίκους. Μπορεί να υπάρχουν περιστασιακές δυσκολίες και "καθημερινές" ανησυχίες που κάποτε ξεφεύγουν (πχ. ελαφρό άγχος συνδεδεμένο με σημαντικό διαγώνισμα, κάποτε ξεσπάσματα με αδέρφια, γονείς ή συνομηλίκους).
- 80-71 Ελαφρά ελλειμματικότητα στη λειτουργικότητα στο σπίτι, το σχολείο ή με τους συνομηλίκους. Κάποια διαταραχή της συμπεριφοράς ή συναισθηματική αναστάτωση μπορεί να είναι παρούσα ως απάντηση στο στρες της ζωής (π.χ. χωρισμός γονέων, θάνατοι, γέννηση αδελφού/ής), αλλά είναι σύντομη και η παρεμβολή στη λειτουργικότητα παροδική. Τέτοια παιδιά ελάχιστα μόνο ενοχλούν τους άλλους και δεν θεωρούνται αποκλίνοντα από εκείνους που τα γνωρίζουν.
- 70-61 Κάποια δυσκολία σε ένα τομέα, αλλά γενικά αρκετά καλή λειτουργικότητα (π.χ. σποραδικές ή μεμονωμένες αντικοινωνικές πράξεις, όπως περιστασιακό σκασαρχείο ή μικροκλοπές - σταθερά μικρές δυσκολίες με τη σχολική εργασία - αλλαγές διάθεσης μικρής διάρκειας - φόβοι και άγχη που δεν οδηγούν σε μεγάλη συμπεριφορά αποφυγής - αμφιβολία για τον εαυτό). Έχει μερικές σχέσεις με νόημα. Οι περισσότεροι άνθρωποι που δεν γνωρίζουν καλά το παιδί δεν θα το θεωρούσαν ότι αποκλίνει αλλά εκείνοι που το γνωρίζουν καλά θα μπορούσαν να εκφράσουν ανησυχία.
- 60-51 Ποικίλη λειτουργικότητα με σποραδικές δυσκολίες ή συμπτώματα σε διάφορες αλλά όχι όλους τους κοινωνικούς τομείς, η διαταραχή θα ήταν προφανής σ' αυτούς που συναντούν το παιδί σε ένα δυσλειτουργικό πλαίσιο ή χρόνο αλλά όχι σ' αυτούς που βλέπουν το παιδί σε άλλα πλαίσια.
- 50-41 Μέτριου βαθμού παρεμβολή στη λειτουργικότητα στους περισσότερους κοινωνικούς τομείς ή σοβαρή ελλειμματικότητα στη λειτουργικότητα, σαν αποτέλεσμα π.χ. αυτοκτονικών ενασχολήσεων και μηρυκασμών, σχολικής άρνησης και άλλων τύπων άγχους, ψυχαναγκαστικών τελετουργιών, μειζόνων συμπτωμάτων μετατροπής, συχνών κρίσεων άγχους, περιορισμένων ή ακατάλληλων δεξιοτήτων, συχνών επεισοδίων επιθετικής ή άλλης αντικοινωνικής συμπεριφοράς με διατήρηση σε κάποιο βαθμό κοινωνικών σχέσεων με νόημα.
- 40-31 Μείζων ελλειμματικότητα της λειτουργικότητας σε διάφορους τομείς και ανίκανος/η να λειτουργήσει σε έναν από αυτούς τους τομείς, είναι διαταραγμένος στο σπίτι, στο σχολείο, με τους συνομηλίκους ή στην ευρύτερη κοινωνία, π.χ. επίμονη επιθετικότητα χωρίς σαφή υποκίνηση. Φανερά αποσυρμένος/η και συμπεριφορά απομόνωσης λόγω διαταραχής της διάθεσης ή της σκέψης, απόπειρες αυτοκτονίας χωρίς σαφή πρόθεση θανάτου. Τέτοια παιδιά είναι πιθανό να χρειαστούν ειδικό σχολείο και/ή νοσηλεία ή απόσυρση από το σχολείο (αλλά αυτό δεν αποτελεί επαρκές κριτήριο για να περιληφθεί σ' αυτή τη κατηγορία)
- 30-21 Ανικανότητα λειτουργίας σε όλους σχεδόν τους τομείς, π.χ. μένει σπίτι, στο θάλαμο ή στο κρεβάτι όλη μέρα χωρίς να παίρνει μέρος σε κοινωνικές δραστηριότητες ή σοβαρή ελλειμματικότητα στη δοκιμασία ή σοβαρή ελλειμματικότητα στην επικοινωνία (π.χ. μερικές φορές χωρίς ειρμό ή απρόσφορη).
- 20-11 Έχει ανάγκη από σημαντική εποπτεία για να προληφθεί τραυματισμός άλλων και του εαυτού (π.χ. συχνά βίαιες, επαναλαμβανόμενες απόπειρες αυτοκτονίας) ή για να διατηρήσει την ατομική του υγιεινή ή πολύ σοβαρή ελλειμματικότητα σε όλους τους τύπους επικοινωνίας, π.χ. σοβαρές ανωμαλίες στη λεκτική και εξωλεκτική επικοινωνία, σημαντική κοινωνική απόσυρση, stupor κλπ.
- 10-1 Έχει ανάγκη από συνεχή εποπτεία (24ωρη φροντίδα) λόγω σοβαρής επιθετικής ή αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς ή πολύ σοβαρή ελλειμματικότητα στη δοκιμασία πραγματικότητας, την επικοινωνία, τη νόηση, το συναίσθημα ή την ατομική υγιεινή.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοποί και Στόχοι:** Βάσει των έως τώρα δεδομένων, μελέτες που εστιάζουν στη συσχέτιση των επιπέδων λιπιδίων και στεροειδών ορμονών και καταθλιπτικών συνδρόμων διαπιστώνουν αντιφατικά ευρήματα. Επιπλέον, ελάχιστες έρευνες έχουν λάβει χώρα όσον αφορά την εξεύρεση ενός ιδιαίτερου λιπιδικού και ορμονικού προφίλ σε σχέση με την παρουσία συγκεκριμένων συμπτωμάτων κλινικής κατάθλιψης, την βαρύτητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, καθώς και σε σχέση με την λειτουργικότητα των νέων ασθενών. Η συγχρονική αυτή εργασία στοχεύει στην παροχή περαιτέρω πληροφοριών σχετικά με τη σύνδεση της κατάθλιψης, με τα λιπίδια και τις στεροειδείς ορμόνες σε δείγμα κατά τα άλλα υγιών καταθλιπτικών εφήβων. Επιπρόσθετα, ελήφθη μέριμνα ώστε να καταγραφεί η ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης σε σχέση με την παρουσία ή όχι κατάθλιψης στους υπό μελέτη νέους.

**Μέθοδος:** Συνολικά, 98 έφηβοι με ευρύ φάσμα διαγνωστικών υποτύπων κατάθλιψης και υγιείς μάρτυρες εξομοιώθηκαν σε αναλογία 1:1 με βάση την ηλικία και το φύλο. Οι συμμετέχοντες των δύο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά το βαθμό z του Δείκτη Μάζας Σώματος. Μετά από ολονύκτια νηστεία 12 ωρών, υποβλήθηκαν σε πρωινή αιμοληψία για την μέτρηση των παρακάτω μεταβλητών: Τριγλυκερίδια (TG), Ολική χοληστερόλη, Λιποπρωτεΐνες LDL και HDL, Απολιποπρωτεΐνη A1 και B, Λιποπρωτεΐνη A, Ολική Τεστοστερόνη (TT), Οιστραδιόλη ( $E_2$ ) και Θεϊκή Δευδροεπιάνδροστερόνη (DHEAS). Όλοι οι συμμετέχοντες, την ημέρα της αιμοληψίας, συμπλήρωσαν την κλίμακα παιδικής κατάθλιψης της Kovacs, και εν συνεχεία, εφόσον ικανοποιούσαν τα κριτήρια της διάλογής, αξιολογήθηκαν με την ημιδομημένη ψυχιατρική συνέντευξη K-SADS-PL, προκειμένου να εντοπιστεί η συμπτωματολογία κατάθλιψης. Επίσης, τους ζητήθηκε η ημερήσια συλλογή σιέλου σε έξι συγκεκριμένα χρονικά σημεία, την επερχόμενη Κυριακή στην οικία τους (αφύπνιση, 30' μετά την αφύπνιση, στις 12:00, στις 15:00, στις 18:00 και στις 21:00), προκειμένου να καταγραφεί η κορτιζόλη στα δείγματα ασθενών και μαρτύρων. Η αφύπνιση σχεδιάστηκε να λάβει χώρα μεταξύ 8:00 και 9:00.

**Αποτελέσματα:** Όπως εντοπίστηκε από τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, τα 49 άτομα με Κατάθλιψη εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TG ( $p = 0,006$ ), χαμηλότερα επίπεδα Apo A1 ( $p = 0,043$ ), υψηλότερες τιμές πρωινής κορτιζόλης ορού ( $p = 0,011$ ) και TT ( $p = 0,001$ ), καθώς και χαμηλότερα επίπεδα  $E_2$  ( $p = 0,032$ ) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Σημαντικές θετικές συσχετίσεις, για το συνολικό δείγμα μελέτης, βρέθηκαν μεταξύ της TG ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,018$ ), της TT ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ) και της πρωινής κορτιζόλης ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,005$ ) με την βαθμολογία CDI, αντίστοιχα. Δεν βρέθηκε διαφορά για τα υπόλοιπα βιοχημικά δεδομένα μεταξύ των ομάδων κατάθλιψης και ελέγχου. Όσον αφορά την ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης σιέλου, παρατηρήθηκε πως η ομάδα κατάθλιψης παρουσίαζε αυξημένα τα επίπεδα κορτιζόλης σε διάφορες χρονικές στιγμές μέτρησης στη διάρκεια του 24ώρου, ενώ οι μεταβλητές CAR και AUC g επίσης παρουσίαζαν αύξηση ( $p = 0,030$ , και  $p = 0,007$ , αντίστοιχα). Τα πιο συχνά συμπτώματα που εντοπίστηκαν στο καταθλιπτικό δείγμα ήταν η καταθλιπτική διάθεση και η κόπωση (43,5% και 43,2%, αντίστοιχα). Η μέση τρέχουσα βαθμολογία στην κλίμακα CGAS ήταν  $50,6 \pm 8,7$  μονάδες. Στα παιδιά εκείνα στα οποία διαπιστώθηκε χειρότερη διάθεση το απόγευμα-βράδυ, είχαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα αθηρωματογόνων λιποπρωτεϊνικών παραγόντων (LDL χοληστερόλη και Apo B) σε σύγκριση με τα παιδιά εκείνα που δεν διέθεταν αυτό το χαρακτηριστικό, ενώ η λειτουργικότητά τους βάσει της βαθμολόγησης CGAS, ήταν σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τα παιδιά εκείνα που η διάθεση τους δεν εξαρτιόνταν από την φάση της ημέρας.

**Συμπεράσματα:** Στο πλάσμα των καταθλιπτικών παιδιών και εφήβων διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα TG, πρωινής κορτιζόλης και TT, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα Apo A1 και  $E_2$  σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Επίσης, οι αξιολογήσεις της διακύμανσης της κορτιζόλης σιέλου επέδειξαν την αυξημένη ημερήσια κορτιζολική έκκριση στην ομάδα αυτή. Σε αυτή τη βάση, προτείνονται περαιτέρω μελέτες για να υποστηρίξουν την εφαρμογή των συνήθων μετρήσεων λιπιδίων και κορτιζόλης ως πιθανών βιολογικών δεικτών, σχετιζόμενων με τις διαταραχές κατάθλιψης, καθώς και με τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας. Επιπλέον, τα υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης και TG σε παιδιά με κατάθλιψη υποδηλώνουν αυξημένο μεταβολικό κίνδυνο σε αυτή την ομάδα, με έναρξη νωρίς στην ανάπτυξη. Επίσης, θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί στο μέλλον, σε μεγαλύτερα και ελεγχόμενα δείγματα, το εάν η παρουσία συγκεκριμένων συμπτωμάτων κατάθλιψης θα μπορούσε να σχετίζεται με ιδιαίτερα πρότυπα (pattern) βιοχημικών μεταβλητών και λειτουργικότητας.

## Abstract

**Aims and Scope:** So far, studies on possible association of lipid and steroid hormone levels and depressive disorders are contradictory. In addition, little research has been done to find a particular lipid and hormonal profile in relation to the presence of specific symptoms of clinical depression, the severity of depressive symptomatology, and the functionality of young patients. This cross sectional study aims to provide further information about the association between depression, lipids and steroid hormones in a sample of otherwise healthy depressed children and adolescents. In addition, care was taken to record the daily variation of cortisol in relation to the presence or not of depression in the study youngsters.

**Methods:** In total, 98 adolescents with wide diagnosis of depression and healthy controls were individually matched at a 1:1 ratio on the basis of age and gender. Participants of two groups did not differ significantly with respect to the body mass index z-score. After an overnight fasting state of 12 hours, they underwent blood sampling for triglycerides (TG), total cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, apolipoprotein A1 (apo A1) and B, lipoprotein A, morning Cortisol, total testosterone (TT), Estradiol (E<sub>2</sub>), and DHEAS measurements. At the same day, all participants filled out the self-rating CDI scale and were evaluated with a semi-structured psychiatric interview K-SADS-PL in order to identify depressive symptomatology. Salivary cortisol was also determined serially five times a day on a regular Sunday, following the day of blood sampling (on awakening, 30min after awakening, at 12:00h, at 15:00h, at 18:00h and at 21:00h). Awakening was scheduled between 8.00h and 9.00h.

**Results:** As defined from the results of conditional logistic regression analyses, the 49 individuals with depression showed significantly higher plasma TG levels ( $p=0.006$ ), lower apolipoprotein A1 levels ( $p=0.043$ ), higher morning cortisol ( $p=0.011$ ) and TT levels ( $p=0.001$ ), as well as lower E<sub>2</sub> levels ( $p=0.032$ ) compared to controls. Significant positive correlations for the total sample was found between TG ( $r=0,24$ ,  $p = 0.018$ ), TT ( $r=0,35$ ,  $p <0.001$ ) and morning cortisol ( $r=0,29$ ,  $p=0.005$ ) with the CDI score. No difference was found for the rest of the biochemical data. Regarding the daily fluctuation of salivary cortisol, depression group showed elevated cortisol levels at various time points of measurement over 24 hours, while the CAR and AUC g variables also showed an increase ( $p = 0.030$ , and  $p = 0.007$ , respectively). Most common symptoms detected in the depressive sample were depressed mood and fatigue (43.5% and 43.2%, respectively). Average current score on the CGAS scale was  $50.6 \pm 8.7$  units. Those children who had a worse mood in the afternoon-evening had significantly reduced levels of atherogenic lipidemic factors (LDL cholesterol and apo B) compared to those who did not have this characteristic, and their functionality based on the CGAS score was significantly reduced compared to those children whose mood did not depend on the phase of the day.

**Discussion:** Higher cortisol and TG levels in children with depression imply an increased metabolic risk in this group, starting early in development. Further research is proposed in order to justify the implementation of routine lipid and cortisol measurements as possible biological indicators for depressive disorders, as well as for the severity of symptomatology. Also, it would be interesting to study in the future, in larger and controlled samples, whether the presence of specific depressive symptoms could be related to particular patterns of biochemical variability and functionality.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

1. Γουρνά Χ, **Σύρος Ι**, Παπαδόπουλος Ι.Στ , Λιάπη Χ (4-7 Ιουνίου 2005)  
“Correlation of endogenous hormonal changes and hemostatic factors in healthy young women during the menstrual cycle”. P2-284, Endo 2005 – the endocrine society`s, 87<sup>th</sup> annual meeting, san Diego, California
2. **Σύρος Ι**, Λιάπη Χ (14-18 Μαΐου 2008)  
“Έπίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα και καταθλιπτικά συμπτώματα στις γυναίκες: διερεύνηση της μεταξύ τους σχέσης”. ΑΑ250, 20<sup>ο</sup> πανελλήνιο συνέδριο ψυχιατρικής, Κρήτη
3. **Σύρος Ι**, Κόρπα Τ, Καραγιάννη Σ, Περβανίδου Ν, Χρούσος Γ, Γκουρογιάννη Α, Κολαΐτης Γ. (27-29 Μαΐου 2011)  
“Διερευνώντας το Λιπιδικό Προφίλ σε Ασθενείς με κατάθλιψη· Μια Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας” ΑΑ05, 7ο πανελλήνιο Παιδοψυχιατρικό συνέδριο, Αθήνα.
4. Pervanidou P, Gkouroganni A, **Syros I**, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP. (25-28 Sep 2011).  
“Symptoms of ADHD and Depression in a clinical population of Obese children: relations with BMI and Metabolic syndrome” .P2-d1-571, Fat Metabolism, Obesity 3, 50<sup>th</sup> annual meeting of the ESPE, Glasgow.
5. **Syros I**, Kolaitis G, Papageorgiou C, Gournas C, Chrousos GP, et al. (2018) Depressive Symptoms do not Affect Lipids and Haemostasis throughout the Menstrual Cycle in Apparently Healthy Young Women. J Neuroendocrinol Res 1: 103.
6. **Syros I**, Liapi C, Kolaitis G, Gournas C, Papageorgiou C, et al. (2018) Variations of Sex Hormones across the Menstrual Cycle: Correlations to Depressive Symptoms, Hostility, Lipidemic and Haemostatic Factors. J Neuroendocrinol Res 1: 101.
7. **Σύρος Ι**, **Κολαΐτης Γ**, Περβανίδου Π, Παπασωτηρίου Ι, Αποστολάκου Φ, Μάντζου Α, Μακρής Γ, Χρούσος Γ. (6-7 Οκτωβρίου 2018)  
“Συγκεντρώσεις στο πλάσμα λιπιδίων και στεροειδών ορμονών σε παιδιά και εφήβους με κλινική κατάθλιψη”, ΕΑ18, Forum Νέων Ομιλητών, 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Αθήνα
8. **Syros I**, Pervanidou P, Liapi C, Apostolou F, Chrousos GP, Kolaitis G. Increased Diurnal Salivary Cortisol and Serum Triglycerides and Decreased Apo A1 Concentrations in Children and Adolescents with Clinical Depression (Εργασία υπο δημοσίευση).



## Depressive Symptoms do not Affect Lipids and Haemostasis throughout the Menstrual Cycle in Apparently Healthy Young Women

Syros I<sup>1,3\*</sup>, Kolaitis G<sup>2</sup>, Papageorgiou C<sup>4</sup>, Gourna C<sup>1</sup>, Chrousos GP<sup>5</sup> and Liapi C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup>Department of Child Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

<sup>3</sup>Child and Adolescent Psychiatry Unit, "Sotiria" General Hospital, Athens, Greece

<sup>4</sup>Psychophysiology Laboratory, 1st Department of Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Alagiteion Hospital, Athens, Greece

<sup>5</sup>1st Department of Pediatrics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

### Abstract

**Background:** According to evidence, association between lipids, haemostasis, depressive symptoms and hostility is cloudy. In order to examine these relations in depth, menstrual cycle could serve as a natural model.

**Objective:** In the present study, we examined the association between lipids, haemostasis, symptoms of hostility and depression at 3 phases of the menstrual cycle in 59 healthy young women (23.0 ± 2.8 mean age ± SD).

**Methods:** Blood was drawn at follicular (FL), mid luteal (ML) and late luteal (LL) phase. At each visit, students completed the Zung Depression and Hostility and Direction of Hostility scales; following variables were measured: a) Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, Triglycerides b) PT, APTT, AT III, Proteins C and S, Plasminogen and Fibrinogen. Pearson's and Spearman's rank correlation were used to determine the relation between variables. P<0.05 was considered significant.

**Results:** Data indicate that hormonal changes during premenstrual phase might interfere in the connection between haemostasis and lipid profile, as well as in the inverse relation between extroverted forms of hostility and atherogenic lipid ingredients. Hostility might enhance haemostasis in luteal phase, though it might weakens it before the ovulation. Finally, depressive symptoms do not influence lipids and haemostasis across all phases of the cycle.

**Conclusion:** Relations between hostility, and lipids and haemostasis in the young female population appear to differ markedly across the cycle, while this is not the case regarding depressive symptoms. In order to evaluate the relation between depression and the above biological markers, the menstrual cycle effect probably should not be taken into consideration.

**Keywords:** Menstrual cycle; Depressive symptoms; Hostility; Lipids; Haemostasis

### Introduction

The literature, so far, has detected an interaction between haemostatic variables and lipid metabolism [1-3]. Furthermore, depressive symptoms and hostility seem to be associated with lipidemic and haemostatic variables, as well, suggesting a complex pathway, which has a biological and a behavioural dimension responsible for this link [4,5]. More specifically, a large number of reports so far describe an association between hostile behaviour and depressive mood with impaired lipid levels [6-12], while a correlation between depression, increased procoagulant [13,14] as well as decreased fibrinolytic activity [15,16] has been also shown, indicating that haemostasis could be also influenced by this emotional state [5]. However, a considerable number of studies contradict the above findings, especially in sample groups comprising healthy and younger individuals [4,13-15,17-22].

Some studies have detected that the variations of sex hormones across the cycle are associated with serum lipids and clotting factors [23-26], but the research regarding the specific relation between haemostasis and lipid metabolism at each phase of the cycle is more diminished [3]. Therefore, we thought it would be interesting to investigate the effect of hostile behaviour or depressive symptoms on these biochemical factors throughout the cycle. In addition, it has been postulated that the variations of these biological and psychological factors across the menstrual cycle could serve as a natural model in order to test the effect of menstrual cycle on these relations, and thus to increase our understanding about the normal biology that possibly underlie these links. In the present study, we examined the

relation between haemostatic activity, lipidemic profile and symptoms of hostility and depression at each phase of the menstrual cycle in apparently healthy young women.

### Subjects and Methods

Fifty-nine young students (mean age 23.0 ± 2.8 years) were participated, after exclusion from the analysis of women with missed data, (n=10). The women received written information on the purpose and procedures of the study and gave informed consent. All of them were interviewed and examined by an internist. All women were physically healthy, free of clinical evidence of cardiovascular disease and were not using medication (i.e. birth control pills or Selective Serotonin Reuptake Inhibitors); they reported regular menses ranging between 27-33 days and had no signs of acne or hirsutism. Clinical examinations included weight, height, blood pressure and

\*Corresponding author: Ioannis Syros, MD, PhDc, Department of Child Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece, Tel: +306972735958; E-mail: jonsir9975@yahoo.com

Received: October 15, 2018; Accepted: October 15, 2018; Published: October 30, 2018

Citation: Syros I, Kolaitis G, Papageorgiou C, Gourna C, Chrousos GP, et al. (2018) Depressive Symptoms do not Affect Lipids and Haemostasis throughout the Menstrual Cycle in Apparently Healthy Young Women. J Neuroendocrinol Res 1: 103.

Copyright: © 2018 Syros I, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



## Variations of Sex Hormones across the Menstrual Cycle: Correlations to Depressive Symptoms, Hostility, Lipidemic and Haemostatic Factors

Syros I<sup>1,2,5</sup>, Liapi C<sup>1</sup>, Kolaitis G<sup>3</sup>, Gourna C<sup>1</sup>, Papageorgiou C<sup>2</sup> and Chrousos PG<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup>Psychophysiology Laboratory, <sup>1st</sup> Department of Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Aiginition Hospital, Athens, Greece

<sup>3</sup>Department of Child Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

<sup>4</sup>1<sup>st</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Aghia Sophia, Children's Hospital, Athens, Greece

<sup>5</sup>Child and Adolescent Psychiatry Unit, Sotiria, General Hospital, Athens, Greece

### Abstract

**Background:** Exogenous sex hormones affect lipid metabolism and haemostasis, as well as psychological aspects of the personality but the information on the interrelationships regarding the endogenous hormones is limited.

**Objective:** In the present study we examined the association between sex hormones, lipidemic profile, haemostatic activity, and symptoms of hostility and depression at 3 phases of the menstrual cycle in 59 healthy young women (22.95 ± 2.83 mean age ± SD).

**Methods:** Blood was drawn at follicular (FL), mid luteal (ML) and late luteal (LL) phase. At each visit, students completed the Zung Depression Scale and the Hostility and Direction of Hostility, and following variables were measured: a) Estradiol (E<sub>2</sub>), Testosterone (T), Free Testosterone (FT), Δ<sub>4</sub>-Androstenedione (Δ<sub>4</sub>A), b) Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides c) PT and APTT, AT III, Proteins C and S, Plasminogen and Fibrinogen. Pearson's and Spearman's rank correlation were used to determine the relation between variables. P<0.05 was considered significant.

**Results:** Aspects of hostility were mostly positively correlated with androgens especially in FL and ML phase. Ratio T/E<sub>2</sub> positively correlated with depression scores and the direction of hostility, in the ML and LL phase, respectively. FT positively correlated with triglycerides across the cycle while the ratios T/E<sub>2</sub>, FT/E<sub>2</sub> and Δ<sub>4</sub>A/E<sub>2</sub> appear to influence fibrinogen and protein C levels but not premenstrually. E<sub>2</sub> levels do not seem to essentially modulate lipid levels and haemostatic factors across the menstrual cycle.

**Conclusion:** The relations between sex hormones and the tested psychological and biological factors in the young female population generally appear to differ markedly across the cycle, while the effect of endogenous hormones on these factors may be different comparatively to exogenous ones. Therefore, in order to evaluate them, the menstrual cycle effect should be taken into consideration.

**Keywords:** Sex hormones; Menstrual cycle; Depressive symptoms; Hostility; Lipids; Hemostasis

### Introduction

Sex hormones influence not only purely biological functions, such as lipid metabolism and haemostasis [1,2], but also emotional, behavioral and cognitive functions. [3-6]. There has been a great interest in defining correlations between gonadal hormones and depressive symptoms or hostile behavior. In particular, hostility is enhanced by exogenous testosterone supplements [7,8] and ameliorated by estrogens [6], however, data regarding the effect of endogenous sex hormones on hostility are limited, mostly due to small size samples of male populations examined. [9-11]. Furthermore, evidence indicates an ameliorative role of estrogen in depressive disorders, [12-14] yet the relation between endogenous sex hormones and depressive symptoms remains controversial [15-19].

Exogenous sex hormones clearly modulate lipid metabolism [20-23], however, the effects of endogenous steroids remain unclear [24-28]. Administration of estrogens, has been related to increased fibrinolytic activity [29,30], along with decreased fibrinogen levels [30,31], while androgens in premenopausal women or women under hormone therapy (HT) have been associated with a decline in fibrinolytic activity [32]. It has been proposed that the cyclical variability of ovarian steroids during the menstrual cycle in premenopausal women might be consistent with changes in serum lipid levels [33,34], in haemostatic variables [24,35,36] as well as in mood changes [37]. Cyclical hormonal

variability across the menstrual cycle could thus serve as a natural model in order to: A) Test the above relations and to increase our understanding of the biological pathways that possibly mediate these links. B) To clarify if the endogenous sex hormones affect the above noted biological and psychological variables in a contiguous manner in relation to exogenous ones. C) To show if the phases of menstrual cycle could influence the above relations, so it would be necessary to take this factor into account when considering these links.

Therefore, in the present study we examined the association between endogenous sex hormones, haemostatic activity, the lipidemic profile and hostility and depressive symptomatology at each phase of the menstrual cycle in healthy young women.

**\*Corresponding author:** Ioannis Syros, MD, PhDc, Department of Child Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Aghia Sophia, Children's Hospital, Athens, Greece, Tel: +306972735958; E-mail: jonsir9975@yahoo.com

**Received:** October 01, 2018; **Accepted:** October 03, 2018; **Published:** October 15, 2018

**Citation:** Syros I, Liapi C, Kolaitis G, Gourna C, Papageorgiou C, et al. (2018) Variations of Sex Hormones across the Menstrual Cycle: Correlations to Depressive Symptoms, Hostility, Lipidemic and Haemostatic Factors. J Neuroendocrinol Res 1: 101.

**Copyright:** © 2018 Syros I, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.