

ARTÍCULOS ORIGINALES

NIVELES DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3 EN MEMBRANAS DE ERITROCITOS DE MUJERES CON DEPRESIÓN

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN RED BLOOD CELL MEMBRANES FROM DEPRESSED FEMALE PATIENTS

Alexis Tapia S. (1,2), Lilia Masson S. (2)

(1) Programa Doctorado en Nutrición y Alimentos de la Universidad de Chile.

(2). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

Laboratorio Alimentos y Materias Grasas. Universidad de Chile.

ABSTRACT

There is a hypothesis that lack of n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) is of etiological importance in depression. Docosahexaenoic acid (DHA), a member of the n-3 PUFA family, is a crucial component of synaptic cell membranes. Objective: The aim of this study was to measure red blood cell (RBC) membrane n-3 fatty acids in a group of depressed female patients relative to a matched healthy control group. Methods: We measured the fatty acid composition of membranes from RBC of 9 female depressive patients and 6 healthy controls subjects. Results: There was a significant depletion of RBC membrane n-3 PUFAs in the depressed subjects. This result agrees with the international evidence and opens a new line of investigation on etiology of the depression.

Key words: n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA); depression; docosahexaenoic acid (DHA); red blood cell (RBC).

Este trabajo fue recibido el 12 de Septiembre de 2007 y aceptado para ser publicado el 20 de Noviembre de 2008

INTRODUCCIÓN

Varias líneas de evidencia indican que existe una asociación entre los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3) y la depresión, planteándose la hipótesis que la depleción de estos ácidos grasos en las membranas celulares puede tener una importancia etiológica (1). En este tipo de pacientes se produce una disminución de los ácidos grasos n-3, cuyos principales componentes son los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), y en forma concordante se observa un aumento de sus competidores, en cuanto a ocupación de vías metabólicas, los denominados ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (AGPI n-6) cuyo principal representante es el ácido araquidónico (AA).

Esta asociación se ha investigado en los ácidos grasos de las membranas plasmáticas de eritrocitos, encontrándose que pacientes depresivos tienen una reducción significativa de los AGPI n-3 la que se asocia

con la severidad de la depresión (2). Resultados similares se han determinado para los niveles de DHA (3) y EPA (4), describiéndose que la severidad de la sintomatología se asocia directamente con la razón AA/EPA (4). Esta razón aumentada da cuenta de un desbalance de los ácidos grasos, en el sentido de una disminución de los AGPI n-3 y un incremento relativo de los AGPI n-6. Se ha propuesto que las alteraciones en los ácidos grasos, observadas también en pacientes recuperados de un episodio de depresión, pueden ser interpretadas como un "rasgo" marcador biológico de individuos con depresiones recurrentes (5).

Conclusiones semejantes se han obtenido al estudiar los niveles de AGPI n-3 en otros tejidos tales como el adiposo, ésteres de colesterol plasmáticos (6-8), y fosfolípidos plasmáticos (9-11). La evidencia positiva se encuentra, incluso, en la depresión postparto (12).

Debido a la importancia de la asociación descrita

en la literatura extranjera entre la depresión y los ácidos grasos n-3, se consideró necesario estudiar tal relación en pacientes chilenos. El propósito de este estudio fue investigar si en un grupo de pacientes con depresión mayor, los niveles de AGPI n-3, EPA y DHA, se encuentran disminuidos en las membranas de eritrocitos, en relación a controles sanos. Un objetivo secundario fue determinar si los pacientes con depresión poseen razones AA/EPA y AA/DHA aumentadas.

SUJETOS Y MÉTODO

Se estudiaron 9 pacientes depresivos, de sexo femenino, con un rango de edad entre 31 y 64 años, y 6 controles sanos, pareados por edad y sexo. Las pacientes fueron reclutadas del Programa de Depresión del Consultorio Alejandro del Río de Puente Alto. Todas poseen el diagnóstico de episodio depresivo según los criterios diagnósticos de la CIE-10. Para ingresar al protocolo el diagnóstico fue confirmado con los criterios del DSM-IV

y la severidad se estableció mediante la aplicación del Inventario de Depresión de Beck de 17 ítems.

Ninguna estaba sufriendo una enfermedad física cuya naturaleza pudiera asociarse a déficit de AGPI n-3. Los controles fueron trabajadoras del mismo centro de salud, sanas, no estaban tomando medicación, sin historia de enfermedades psiquiátricas, abuso de sustancias ni sufriendo alguna enfermedad. La presencia de síntomas depresivos se descartó mediante la aplicación de la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg por un psicólogo. La realización del estudio fue aprobada por el comité de ética del centro de salud, y todas las participantes firmaron un consentimiento informado antes de ingresar al protocolo. La tabla 1 resume los datos de los pacientes depresivos.

Extracción y medición de ácidos grasos

Previo ayuno de 12 horas se extrajeron 5 ml de sangre venosa por punción de antebrazo que se depositó

TABLA 1

Algunas características de los pacientes depresivos

Paciente	Sexo	Edad (años)	Severidad depresión	Tratamiento
1	f	34	Moderada	-
2	f	55	Moderada	-
3	f	31	Moderada	Fluoxetina 40 mg/d Alprazolam 0.5 mg/d
4	f	32	Moderada	Fluoxetina 60 mg/d Alprazolam 0.75mg/d Amitriptilina 100 mg/d
5	f	51	Moderada	Alprazolam 0.5 mg/d
6	f	45	Moderada	Fluoxetina 20 mg/d Clonazepam 1.0 mg/d
7	f	64	Moderada	Fluoxetina 60 mg/d Alprazolam 0.5 mg/d Amitriptilina 25 mg/d
8	f	47	Moderada	Fluoxetina 60 mg/d Alprazolam 1.0 mg/d Amitriptilina 25 mg/d
9	f	59	Moderada	Alprazolam 0.5 mg/d

en un frasco con EDTA. Inmediatamente los eritrocitos fueron separados mediante centrifugación y las membranas plasmáticas fueron extraídas de acuerdo al procedimiento descrito por Steck (13). Posteriormente se extrajeron los ácidos grasos de dichas membranas mediante el método de Folch (14). A continuación se determinó el perfil de ácidos grasos de cada muestra por Cromatografía Gas-Líquido de acuerdo a UNE 55-037-73. Los ácidos grasos se derivatizaron en medio alcalino y ácido para formar los esteres metílicos. Se empleó para la separación una columna de sílica fundida BPX70 de 50 m, Cromatógrafo HP 5890, con detector FID. La identificación se realizó empleando estándares Sigma y Merck.

Análisis estadístico

Los niveles de ácidos grasos individuales entre los grupos depresivos y control se compararon utilizando la

prueba t de Student para grupos independientes. Ya que el estudio sometió a prueba la hipótesis que los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA pueden estar significativamente disminuidos, y que las razones AA/EPA y AA/DHA pueden estar significativamente aumentadas en los depresivos, el nivel de significancia se estableció a $p=0.05$.

RESULTADOS

En general los niveles de EPA y DHA son menores en las pacientes depresivas que en los controles: EPA: 0.69 v/s 1.22; DHA: 2.17 v/s 4.11 (valores expresados como porcentaje del total de ácidos grasos detectados). Por el contrario los niveles de AA se encuentran aumentados: 4.99 v/s 4.16. Las relaciones AA/EPA y AA/DHA son mayores en los pacientes con depresión: AA/EPA: 16.02 v/s 4.04 y AA/DHA: 2.33 v/s 1.06. Sólo las diferencias entre los niveles de DHA y AA/

TABLA 2

Valores de los ácidos grasos en membranas de eritrocitos en depresivas y controles

	EPA	DHA	AA	AA/EPA	AA/DHA
Depresivas					
1	0.59	1.61	2.80	4.75	1.74
2	0.37	0.64	0.83	2.24	1.29
3	0.35	3.07	8.93	25.51	2.91
4	0.25	2.12	6.57	26.28	3.09
5	0.21	2.45	8.99	42.81	3.67
6	0.15	1.14	4.89	36.6	4.29
7	0.83	0.78	1.69	2.04	2.17
8	3.08	6.08	9.95	3.23	1.64
9	0.37	1.67	0.26	0.70	0.16
X	0.69	2.17*	4.99	16.02	2.33*
Controles					
1	0.62	3.45	3.54	5.71	1.02
2	0.73	3.99	3.04	4.16	0.76
3	1.03	4.55	4.98	4.83	1.09
4	0.84	4.05	4.23	5.03	1.04
5	2.22	5.55	3.78	1.70	0.68
6	1.89	3.04	5.41	2.86	1.78
X	1.22	4.11	4.16	4.04	1.06

Los valores son presentados como porcentaje del total de ácidos grasos detectados.

X= promedio.

* $p=0,05$; $gl=13$.

DHA fueron significativas ($p=0.05$; $gI=13$). Los niveles de los ácidos grasos en membranas de eritrocitos de pacientes depresivos y controles se muestran en la tabla 2. Sólo se incluyen los valores determinados para AA, EPA y DHA, omitiéndose los resultados de los restantes ácidos grasos ya que no se consideran para la hipótesis del trabajo.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos concuerdan con los descritos en la literatura extranjera. En general las pacientes con depresión presentaron niveles disminuidos de AGPI n-3, EPA y DHA, este último con una diferencia estadísticamente significativa. En forma opuesta tuvieron niveles aumentados de AA, el principal AGPI n-6. También concuerdan con los resultados internacionales los niveles elevados de las razones AA/EPA y AA/DHA, esta última con una diferencia significativa. Los valores mencionados demuestran que en el grupo de pacientes con el diagnóstico de depresión mayor, existe un desbalance de ácidos grasos que se traduce como la disminución absoluta de AGPI n-3 y un aumento secundario de AGPI n-6. La relación causa-efecto entre la disminución de los ácidos grasos n-3 y la sintomatología depresiva no está determinada.

Las funciones biológicas de los AGPI n-3 son múltiples y algunas pueden estar relacionadas con la depresión. En forma general se puede decir que los AGPI n-3 desempeñan dos roles esenciales en el sistema nervioso central (SNC): 1) estructural y 2) en la neurotransmisión. En cuanto a su función estructural, hay que mencionar que de todos los órganos del cuerpo humano (excluyendo el tejido adiposo) el sistema nervioso tiene el contenido más alto de lípidos. Tal es así que el 50% a 60% del peso seco de un cerebro adulto está dado por lípidos y 35% del contenido de lípidos corresponde a AGPI (15). Los AGPI n-3 y n-6 se encuentran formando parte de los fosfolípidos de las membranas celulares, los que influyen las actividades de las moléculas unidas a las membranas (receptores, enzimas y transportadores) (16,17). Los AGPI n-3 compiten con los AGPI n-6 para su incorporación en membranas celulares de muchos tejidos, incluyendo al cerebro (18). Aunque dichos ácidos grasos se encuentran presentes en diversas proporciones en los distintos órganos, el tejido nervioso se caracteriza por poseer bajos niveles de EPA y altas concentraciones de DHA y AA. Estos dos últimos no sólo son los principales ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas neurales de la sustancia gris, sino que dan cuenta del 6% del peso seco de la corteza cerebral (19).

El modo de acción exacto de DHA y de fosfolípidos que contienen DHA en la transmisión sináptica no es

conocido, sin embargo, debido a sus propiedades físicas y a los resultados obtenidos en diversos modelos, se proponen algunos mecanismos. Se piensa que el DHA modula la elasticidad (20) y la fluidez (21) de las membranas, lo que permite su influencia en la función de la barrera hematoencefálica (BHE) (22). Puede regular la actividad de variadas moléculas que se encuentran insertas o asociadas a las membranas, entre las que se incluyen enzimas (23) y canales iónicos (24). Por otra parte puede influir sobre la transmisión serotoninérgica, dopaminérgica y colinérgica (25-27). También se propone que puede modificar las actividades de segundos mensajeros como el inositol fosfato (IP), diacilglicerol (DAG), la proteína quinasa C (PKC) (28) y la fosfolipasa C (FLC) (29).

Los ácidos grasos n-3 también pueden actuar sobre la neurotransmisión en forma indirecta a través de sus metabolitos. La fosfolipasa A2 (PLA2) libera ácidos grasos de la posición sn-2 ser utilizados como precursores para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos, lipoxinas y leucotrienos. A su vez estos eicosanoides por sí mismos pueden tener muchos efectos sobre la transducción de señales (30).

Como puede inferirse, la posible disfunción que relacionaría al déficit de los ácidos grasos n-3 con la depresión, puede deberse a muchas alteraciones moleculares en distintos objetivos de la estructura y del funcionamiento cerebral, sin embargo, también puede ser el resultado de la sumatoria de todas estas disfunciones.

Además hay que mencionar que la carencia de estos ácidos grasos puede producir alteraciones no sólo a nivel del SNC, sino que además en forma sistémica y que estas últimas también son capaces de alterar la conducta y producir la aparición de sintomatología depresiva. Respecto a esta proposición, se sabe que los AGPI n-3 tienen un rol inmunomodulador en el sentido que disminuyen la síntesis de citocinas proinflamatorias, entre ellas la más importante es la interleukina 1- β (IL-1 β) (31).

Niveles elevados de IL-1 β se correlacionan con algunos síntomas depresivos tanto en humanos como en animales, como un comportamiento aislado, baja del apetito sexual y anorexia (32). Es importante mencionar que en pacientes con depresión se ha detectado niveles aumentados de IL-1 β en plasma (33,34) y en líquido cefalorraquídeo (35). La importancia de la IL-1 β en la depresión radica en que ha demostrado ser el más importante estimulador de la secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Numerosos estudios confirman que la administración de IL-1 β a ratas y ratones estimula la secreción de ACTH y glucocorticoides. Además aumenta la actividad secretora del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) en pollos,

ovejas, monos y humanos. La activación de este eje se encuentra altamente conservada a través de la evolución en diferentes especies, lo que indica la importancia de la respuesta adaptativa a la supervivencia. En mamíferos la respuesta de ACTH a la administración intravenosa de IL-1 es rápida, comenzando dentro de 5-10 minutos y duración de alrededor de una hora. Esta respuesta es más duradera si la IL-1 se administra intraperitoneal o intracerebralmente. La administración de IL-1 β no sólo eleva agudamente la ACTH en plasma, sino que produce una respuesta al largo tiempo, de al menos tres semanas, en la expresión de CRF en el Hipotálamo y una hiperrespuesta del eje HHA. Cuando se lesiona el hipotálamo en animales se inhibe la respuesta a IL-1 β en cuanto a secreción de ACTH, lo que confirma que esta citokina actúa sobre el hipotálamo. El mismo resultado se obtiene al inmunoneutralizar al péptido CRF, lo que trae como consecuencia la abolición de la secreción de corticosterona.

Está demostrado que IL-1 estimula la secreción de CRF desde la eminencia media hacia los vasos del sistema porta hipofisiario. De hecho IL-1 β no sólo favorece la secreción de CRF, sino que además estimula su síntesis (36). Por último, algunos estudios establecen que en los pacientes con depresión existe un estado de hipercortisolismo o una alteración en la secreción del cortisol (37-39), hecho de especial relevancia, pues el hipercortisolismo puede alterar algunas vías que involucran la transmisión de monoaminas, las que, a su vez, también se han involucrado en la fisiopatología de la depresión (40)

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con aquellos mencionados en la literatura internacional. Las pacientes analizadas poseen niveles disminuidos de AGPI n-3 en las membranas de eritrocitos comparadas a sujetos normales. La relación entre la disminución de los ácidos grasos n-3 y la aparición de cuadros depresivos puede ser multifactorial, implicando cambios en el funcionamiento de la neurotransmisión, así como modificaciones en los niveles sistémicos de citocinas proinflamatorias y de otras moléculas como hormonas que influyen fuertemente en la conducta. Es importante continuar con las investigaciones en esta línea a fin de poder establecer la importancia fisiopatológica de la disminución de AGPI n-3 en la depresión. Por ahora, no es posible recomendar el uso de los ácidos grasos n-3 como coadyuvante para el tratamiento farmacológico de los distintos cuadros depresivos, sino que su posible beneficio debe evaluarse para cada caso particular.

RESUMEN

Actualmente existe una hipótesis que vincula la disminución de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3), en diversos tejidos, con la depresión. El ácido docosahexaenoico (DHA), uno de los miembros más importantes de los AGPI n-3, cumple importantes funciones en las membranas sinápticas. Objetivo: evaluar si pacientes con depresión presentan niveles disminuidos de ácidos grasos omega-3. Sujetos y métodos: se seleccionaron 9 pacientes mujeres en tratamiento por depresión de un consultorio de Puente Alto y 6 controles pareados por edad y sexo, a quienes se midió el perfil de ácidos grasos en membrana de eritrocitos. Resultados y conclusiones: Se demostró una disminución significativa de los niveles de AGPI n-3 en las membranas de eritrocitos de las depresivas. Este resultado concuerda con la evidencia expuesta en la literatura internacional y fomenta la investigación en este nuevo campo sobre una posible etiología de la depresión.

Palabras claves: ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3); depresión; ácido docosahexaenoico (DHA); eritrocitos.

Dirigir la correspondencia a:

Dr.
Alexis Tapia S.
Puquios 4134, Ñuñoa.
Santiago, Chile.
Código Postal: 6852995
Teléfono: 08-8252065
Fax: (56-2) 2716436
E-mail: alexistapia@esfera.cl

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991; 35: 298-306.
2. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149-155.
3. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315-319.
4. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31: 157-161.
5. Assies J, Lok A, Bockting CL, Weverling GJ, Lieverse R, Visser I. Fatty acids and homocysteine levels in patients with recurrent depression: an explorative pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty*

- Acids 2004; 70: 349-356.
6. Mamalakis G, Jansen E, Cremers H, Kiriakakis M, Tsibinos G, Kafatos A. Depression and adipose and serum cholesteryl ester polyunsaturated fatty acids in the survivors of the seven countries study population of Crete. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 1016-1023.
 7. Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 311-8.
 8. Mamalakis G, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N, Hatzis C, Kromhout D, Moschandreas J, et al. Depression and long chain n-3 fatty acids in adipose tissue in adults from Crete. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 882-888.
 9. Frasure-Smith N, Lesperance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 891-896.
 10. Heruc GA, Hilton TM, Olley A, Brotchie H, Hadzi-Pavlovic D, Friend C. Low levels of docosahexaenoic acid identified in acute coronary syndrome patients with depression. *Psychiatry Res* 2006; 141: 279-286.
 11. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 85: 275-291.
 12. De Vriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 2003; 73: 3181-3187.
 13. Steck TL, Weinstein RS, Straus JH, Wallach DF. Inside-out red cell membrane vesicles: preparation and purification. *Science* 1970; 168: 255-257.
 14. Folch J, Lees M. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226: 497-509.
 15. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res* 1999; 56: 565-570.
 16. Brenner RR. Effect of unsaturated acids on membrane structure and enzyme kinetics. *Prog Lipid Res* 1984; 23: 69-96.
 17. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res* 1985; 26: 1015-1035.
 18. Berlin E, Bhatena SJ, McClure D, Peters RC. Dietary menhaden and corn oils and the red blood cell membrane lipid composition and fluidity in hyper- and normocholesterolemic miniature swine. *J Nutr* 1998; 128: 1421-1428.
 19. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *J Lipid Res* 1968; 9: 570-579.
 20. Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids*. 2001; 36: 945-959.
 21. Feller SE, Gawrisch K, MacKerell AD Jr. Polyunsaturated fatty acids in lipid bilayers: intrinsic and environmental contributions to their unique physical properties. *J Am Chem Soc* 2002; 124: 318-326.
 22. Farkas E, de Wilde MC, Kiliaan AJ, Luiten PG. Systemic effects of dietary n-3 PUFA supplementation accompany changes of CNS parameters in cerebral hypoperfusion. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 77-86.
 23. Bourre J-M, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G. The effects of dietary ?-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989; 119:1880-1892.
 24. Vreugdenhil M, Breuhl C, Voskuyl RA. Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:12559-12563.
 25. Zimmer L, Delion-Vancassel S, Durand G, Guilloteau D, Bodard S, Besnard JC. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2000; 41: 32-40.
 26. Kudas E, Vancassel S, Lejeune B, Guilloteau D, Chalou S. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J Lipid Res* 2002; 43: 1209-1219.
 27. Jones CR, Arai T, Rapoport SI. Evidence for the involvement of docosahexanoic acid in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse. *Neurochem Res* 1997; 22: 663-670.
 28. Vaidyanathan VV, Rao KV, Sastry PS. Regulation of diacylglycerol kinase in rat brain membranes by docosahexaenoic acid. *Neurosci Lett* 1994; 179: 171-174.
 29. Irvine RF, Letcher AJ, Dawson RMC. Fatty acid stimulation of membrane phosphatidylinositol hydrolysis by brain phosphatidylinositol phosphodiesterase. *Biochem J* 1979; 178: 497-500.

30. Piomelli D. Eicosanoids in synaptic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8: 65-83.
31. James M, Gibson R, Cleland L. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 343-348.
32. Larson SJ, Dunn AJ. Behavioral effects of cytokines. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 371-387.
33. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, Young AH. Raised levels of plasma interleukin-1 beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 226-228.
34. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression?. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1189-1193.
35. Levine J, Barak Y, Chengappa KN, Rapoport A, Rebey M, Barak V. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology* 1999; 40:171-176.
36. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79: 1-71.
37. Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Ansseau M. Catecholamine and HPA axis dysfunction in depression: relationship with suicidal behavior. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 152-157.
38. den Hartog HM, Nicolson NA, Derix MM, van Bemmelen AL, Kremer B, Jolles J. Salivary cortisol patterns and cognitive speed in major depression: a comparison with allergic rhinitis and healthy control subjects. *Biol Psychol* 2003; 63:1-14.
39. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 2003; 43: 60-66.
40. Van Praag HM. Crossroads of corticotropin releasing hormone, corticosteroids and monoamines. About a biological interface between stress and depression. *Neurotox Res* 2002; 4: 531-555.