

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

GRADU AMAIERAKO LANA

HARTZAILE MINERALOKORTIKOIDEAK ETA GLYCHYRRIZA GLABRA: DEPRESIORAKO TRATAMENDUAREN IKUSPUNTU BERRIA

FARMAZIA GRADUA
2021-2022 IKASTURTEA
Amaia Telleria



AURKIBIDEA:

1. Laburpena	1
2. Sarrera	1
3. Helburuak	3
4. Metodologia	3
5. Garapena:	
5.1 Depresioaren neurobiologia:	3
5.1.1. Hipotesi monoaminergikoa	5
5.1.2. Estres kronikoaren hipotesia	6
5.1.3. Prozesu inflamatorioa	7
5.1.4. Hipotesi neurotrofikoa	8
5.2 Egungo tratamenduak eta mugak:	10
5.2.1 Antidepressibo ezberdinen sailkapena:	10
5.2.1 a) Antidepressibo triziklikoak	10
5.2.1 b) Monoamina oxidasaren inhibitzaileak (iMAO)	11
5.2.1 d) Serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaileak (SBIS)	11
5.2.1 e) Serotoninaren eta noradrenalinaren birxurgapenaren inhibitzaileak (ISRSN)	12
5.2.2 Mugak	12
5.3. Hartzail mineralokortikoideak eta aldosterona biomarkadore gisa	14
5.4. <i>Glycyrrizha glabra</i> tratamendu gisa depresioan	17
6. Ondorioak	20
7. Bibliografia	21

1. LABURPENA:

Depresioa gogor jotzen duen asaldura neuropsikiatrikoa da. Izatez, bere hasiera goiztiarra, inpaktu funtzionala eta kronizitate zein errekuertzia joera bide dela, egun ez gaitasun arrazoi nagusienetariko bat da. Gaitz honi aurre egitearren, tratamendu farmakologikoak badira ere, hauek erakusten dituzten mugak bistakoak dira, eraginkortasun gabezia edo honen atzerapena esanahitsuenak direlarik. Azaldutako ez gaitasunaz beste, hilkortasunean duen itzala ere aipatzekoa da. Izan ere, depresio larri batek edo tratamenduarekiko errefraktarietateak bere buruaz beste egiteari bidea eman diezaioke. Horrenbestez, egungo tratamenduari bestelako fokuratzeko farmakologikoaren premia sustatzen da lan honen bitartez, jomuga itu berri bat aurkeztea delarik. Horretarako, hartzaile mineralokortikoideak eta aldosterona depresioan itu farmakologiko gisa ekin ditzakelakoan deskribatzen da lan honetan. Hauen adibidetzat hartuta, *Glycyrrizha glabra* mahaigaineratuko da, honen eraginkortasuna ebaluatzea helburu izanik. Honi erantzuna emateko, bilaketa bibliografikoa burutu da, entsegu ezberdinen informazioa jasoz. Hartzaile mineralokortikoidearen hipofuntzionalitatea zein aldosteronaren neurrigabeko kontzentrazioak depresioan ematen direnaren ebidentzia anitz dauden bitartean, *Glycyrrizha glabraren* tratamendu eraginkortzat hartzeko gaitz honetan ebidentzia eskasak dira. Zama handiko ebidentziak ez badira ere, emaitza faboragarriak bideratzen direlarik, ikerketek *Glycyrrizha glabra* fokupean jartzea komenigarritzat hartzen da.

Hitz gakoak: depresioa, tratamendu antidepressiboa, hartzaile mineralokortikoideak and depression, *Glycyrrizha glabra* and depression

2. SARRERA:

Depresioa maiztasun handian ematen den asaldura neuropsikiatrikoa da eta, lehen mailako osasun-arretara jotzeko arrazoi nagusienetariko bat da. Gaixotasun honen prebalentzia, mundu mailan, %3,8koa da, izatez, 280 miloi pertsonak egoera honetan aurkitzen dira, zehazki populazio helduen %5-ak. OME-ren arabera ez gaitasuna sortzearen erantzule nagusia da, baina ezgaitasunean ez ezik, morbillitatean duen eragina ere aipagarria da. [1]

DSM-V-en arabera, depresioa, mania edo hipomaniarik gabeko gertaera depresiboa baten edo gehiagoren agerpena bezala definitu daiteke. Lehen mailako asaldura gisa ager daiteke edo gaixotasun ezberdinekin batera, zeintzuek hauen eboluzioak

depresiora eraman dezaketen. Depresiotzat hartzeko, aipatzen diren hurrengo sintometatik bost agertu behar dira egunero, bi astez mantentzen direlarik [2]:

- Loezina edo hipersomnia
- Pisu galera edo pisu igoera
- Nekea edo energia galera
- Umore etsikorra
- Aktibitate psikomotorraren handipena edo murrizpena.
- Gozamen edo interes falta.
- Etsipen edo errudun sentrazioa.
- Erabakiak hartzeko zailtasunak

Asaldura faktore anitzeko prozesua da; arrisku faktore aipagarrienen artean, genetikoak, biologikoak, psikologikoak eta inguruneko faktoreak nagusitzen dira. Egoera bortitzak bizi duten indibiduoetan depresioa pairatzeko probabilitatea handitzen da.[1]

Osasun arazo larrian bilakatu daiteke, bereziki errepikakorra denean eta intentsitatearen aldetik neurritzotzat edo larrizat sailkatzen denean. Bizi kalitatean gogor jo dezake, eguneroko aktibitatek mugatuz, bai familia, eskola edo lan ingurumenean. [1]Baina, inpaktu gehien duen konplikazioa heriotza da, izan ere datuen arabera 700.000 pertsonak bere buruaz beste egiten dute urtero. Bereziki, 15-29 adin tartea kaltetuta ikusten da, heriotzaren 4. kausa delarik.[1]

Gaitz honi aurre egiteko, badira aukera terapeutikoak. Hauek sintomen arintzeaz gain gertaera depresiboen berrerortzeak ekiditea etorkizunean helburua dute.[2] Garapen bidean dauden herrialdetan, gaixoen %75-ek ez dute inolako tratamendurik jasotzen. Baliabide gehiago dituzten herrialdetan ere, egoerari ez zaio modu egokian aurre egiten. Izan ere, depresioa pairatzen duten askok ez dira diagnostikatzen eta, aldi berean, modu ez egokian diagnostikatuak izan diren askori alferrekoak diren tratamendua esleitzen zaie.[1]

Depresioak dakarren muturreko eraginak aintzat hartuta, ezinbestekoa da tratamendu egoki baten esleipena gizabanako hauetan. Tratamenduren hautatze egokia, intentsitatearen eta tipologiaren menpekota izango da. Terapia farmakologikoa ez da lehenengo aukera izango depresio arinetan, terapia psikologikoa baizik. Kasu larriagoetan, aldiz, farmakoetara jotzea beharra dago. Nahiz eta egun antzinako farmakoekin konparatuta, hobe onartzen diren, oraindik tratamendu konbentzionalari

erantzuten ez dioten gaixo anitz daude. Gainera, tratatu gabeko gaixoen artean buru bere buruaz beste egiteko arriskua handiagoa da, %20 hain zuzen ere. [2]

Hau guztiori gogoan hartuta, OME-k "Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental (mhGAP)"-n depresioa lehenetsuntzat hartzen du.[1] Beraz, porrot terapeutikoa aintzat hartuta, bestelako tratamendu farmakologikoen premia bistakoa da.

3. HELBURUAK:

Gaur egungo tratamendu farmakologiko berrien beharraren aurrean ikuspuntu farmakologiko ezberdina ematea du helburu lan honek. Horretarako, mineralokortikoideen hartzaileen modulazioan oinarritzen den tratamendua proposatuko da. Alternatiba edo ekintza mekanismo horretan oinarritzen den *Glycyrrhiza glabraren* edo honen erauzketa depresioan terapeutikoki izan dezaken lekua aztertzea.

4. METODOLOGIA:

Lan honetako metodologia, bilaketa bibliografiko sakon batean oinarritu da, zeinetan hartzaile mineralokortikoideak zein aldosteronak depresioarekin erlazionatu diren, eta hauek modulatzeko duen *Glycyrrhiza glabraren* eraginkortasunean sakondu den. Ondoren, hauek analizatuak izan direlarik. Informazio iturri ezberdinez baliatu da, web orrialdeaz zein liburuz. Plataforma nagusiak PubMed, Scielo eta Elsevier izan dira.

5. GARAPENA:

5.1. DEPRESIOAREN HIPOTESI NEUROBIOLOGIKOAK:

Depresioaren sintomatologia heterogeneoak garuneko gune ezberdinen inplikazioa iradokitzen du. [3]

Depresioan egitura anatomikoen aldaketak behatu dira. Aldaketak pairatu dituzten guneak emozioen prozesamenduarekin erlazionatu dira, sistema linbikoa zein kortex prefrontala kaltetuak ikusten direlarik. [4]

Aspaldi, 1930ko hamarkada inguruan, "emozioen sistema" kontzeptua definitu zen. Sistema linbikoan aurkitzen diren, eta elkar konexioa duten egitura anatomikoz (hipokanpoa, hipotalamoia, aurreko nukleo talamikoa eta zinguluaren zirkunboluzioa) osatutako bide bat da. Aipatutako guneen artean, bide funtzional bat sortzen da, zeinak

emozioen kontrol kortikalen zein memoria asalduretan esku hartzen duen. Geroago, kortex prefrontalaren garrantziaren berri eman zen “emozioen zirkuituan”. [4]

Kortex prefrontala hurrengo hiru azpiegituretan banatzen da: bentromediala (VMPFC): gunee dorsolaterala (DLPFC) eta paralinbikoa.[4] Kortex prefrontala ez ezik, ikasienetariko gunen arten sistema linbikoan adierazten diren amigdala zein hipokanpoa ere aurkitzen dira. Alde batetik amigdala harigarri edo zalantzazko diren zehaztugabeko estimuluei erantzun neuroendokrinoak ematean esku hartzen du. Bestetik hipokanpoa, depresioan gehien aztertu den gunea da [4].

Depresiora bideratuta, hurrengo behaketak aurkitu dira: (1.taula)

- Kortex prefrontalari dagokiola, VMPFC eta LOPFC aktibitatearen areagotzea eta DLPFC aldiz aktibitate murrizpena.
- Bestetik, sistema linbikoan, hipokanpoaren bolumen murriztua aurkitzen da, zein amigdalaren hiperaktibitatea. [5]

Substrate	Volume	Histological changes	Metabolic activity	Antidepressant effects
Orbital/VMPFC	↓	↓	↑	
Anterior cingulate cortex	↓			↓ Metabolic activity
Hippocampus	↓	↓		↑ Volume
Amygdala	↓?			↓ Metabolic activity
DLPFC	↓	↓	↓	

1.taula: depresioan aurkitzen diren asaldura neuroanatomikoak [5]

Egungo ebidentziek, depresioan bi egitura anatomiko hauen arteko oreka galera ematen denaren alde egiten dute. Izan ere, ulertu beharra dago, sistema linbikoa prozesatu gabeko emozioez arduratzen dela, eta kortex prefrontala oster, prozesatuaz. Hortaz gainera, kortex prefrontalak prozesamendu kognitiboan eta sistema linbikoa inhibizioan ere esku hartzen du. Modu horretan, intentsitate altuko emozio bat sistema linbikoaren bitartez prozesatzen denean, kortexa gehiegizko aktibitatea geldiarazteaz arduratuko da, emozioa jasangarria edo eramangarria izatea ahalbidetuz. [6]

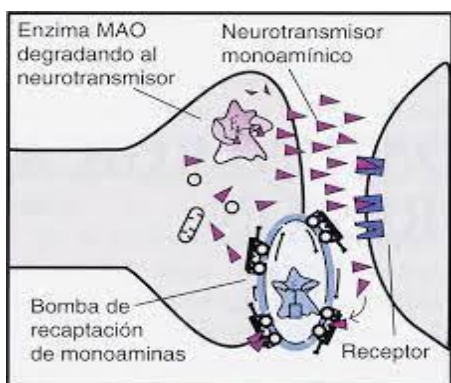
Aldaketa neuroanatomikoa hauek neuroplastikotasun aldaketetan oinarri dutela uste da. Ardatz hipotalamikoaren desoreka honen erantzularen parte da. Izan ere, kortisol maila altuek genen transkripzioa estimulatu dute eta epe luzera hipokanpoa kaltetu dezakete. Hau zuzenean eman daiteke edo garunetik eratorritako faktore neurotrofiko (BDNF) murrizpenagatik edo glutamato sistema aktibazioagatik. [5]

Hortaz gain, monoaminen mailen murrizpena, zein zitokinen mailen handipena ere prozesu honen garapena sustatzen du. [5]

Honi guztiari zentzua emateko hurrengo hipotesiak aurkeztu dira:

5.1.1. HIPOTESI MONOAMINERGIKOA:

Depresioaren fisiopatologiaren gainean, hipotesi hau gailentzen da, garunean, tarte sinaptikoan, monoamina neurotransmisioren, bereziki noradrenalina (NA) eta serotonina (5-HT) mailen murrizpenean jatorria duela eutsiz. [3]



1.irudia: monoaminen transmisio sinaptikoa [7]

Dopamina, noradrenalina, zein adrenalina katekolaminak dira, tirosina aitzindari gisa dutelarik sintesian, serotonina aldiz triptofanoa. Aipatutako monoaminak neurona amaieran dauden besikuletan aurkitzen dira. Bertara igorpen nerbio-soa heltzerakoan, hauek tarte sinaptikora askatuak izango dira, nerbio-kinada hurrengo neuronara igorritzeko. Behin funtzio hau beteta, tarte sinaptikoan geratzen diren monoaminak birxurgatuak izan ahal dira neurona presinaptikora

bueltan edo zelula glialen bitartez ere. Beste aukera entzima estra edo intrazelularren bitarteko degradazioa da. Hortaz gainera, gorputzean zehar bi entzima aurkitzen dira, monoamina oxidasa (MAO) eta katekol-O-metiltransferasa (COMT) (1.irudia). Neurona monoaminergikoetan MAO entzima nagusitzen da, COMT maila murrizketak baitira.[4]

Tarte sinaptikoaren monoaminen murrizpenaren baieztapenak gaur egungo farmakoen ekintza mekanismoan oinarria du. Izan ere, hauek monoaminen mailak igotzen dituzte tarte sinaptikoan, birxurgapena edo degradazio entzimatikoa oztopatuz. [3]

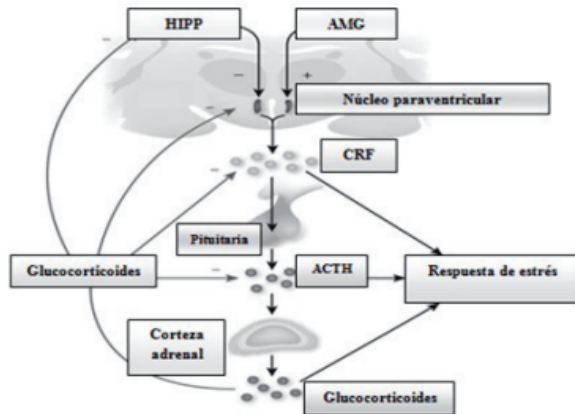
Teoria hau indartuz, neuroirudiek depresioa pairatzen duten gaixoetan monoamina oxidasa entzima adierazpena nabariagoa dela kortex prefrontalean (CPF), kortex temporalean, hipokanpoan, talamoan, nukleo accumbensean zein mesentzefaloan erakutsi dute. [3]

Aipatu bezala, egungo antidepresiboek monoaminen mailak igorarazten dituzte modu akutuan. Baina aintzakotzat hartu behar da igoera honek alterazio neuroplastikoak eragin ditzaketela garun gune ezberdinetan. Izan ere, epe luzera, aldaketa transkripzional eta transdukzionalak eraginda, BDNF bezalako faktoreen bitartez, plastizitate molekular zein zelularra alda daiteke. Monoaminen hipotesia nagusitzat jo da aspaldi, edonola ere, ezin da azalpen bakartzat hartu. [4]

5.1.2. ESTRES KRONIKOAREN HIPOTESIA:

Estresa, klasikoki, erasotzaile den edo ez den egoera baten aurrean homeostasirako mehatxutzat hartzen denarekiko erantzun desegokia da. Egoera honi aurre egiteko, estresak erreakzio multzo batzuk piztaraziko ditu, erantzun fisiologikotzat hartzen direnak. Aitzitik, neurrigabeko erantzuna bilakatu daiteke, fisiologikoa izateari utziz. [8]

Estres erantzunak ardatz hipotalamo-pituitario-adrenalarekin (HPA) erlazioa mantentzen du, azken hau doitze neuroendokinoaz arduratzen delarik. Hipotalamoan aurkitzen diren nukleo parabentrikularreko zelula neurosekretoreek kortikotropina hormona askatzailea (KHA) askatzen dute. Azken honek hipofisian abian jarriko du, adenokortikotropina (ACTH) sintetizatuko duena, ondoren zirkulazio periferikora jariatu nahian. ACTH-ak giltzurrun gaineko kortexeko hartzaile espezifikoekin elkar eragingo du, glukokortikoideen sintesia sustatuz (2. irudia). Hauei dagokiola, kortisolak aipamen berezia merezi du, esanguratsuena baita izaki bizidunetan. Glukokortikoideen hartzaile birekin elkarrekintzak ditu, hartzaile glukokortikoideak (II. motakoak) alde batetik, eta mineralokortikoideak (I.motakoak) bestetik. [9]



2. irudia: ardatz hipotalamikoaren funtzionamendua [9]

Azaldutako ardatz honen kontrolak atzera elikadura (*feedback* negatiboa) mekanismoan gakoa du. Hots, glukokortikoide maila altuak berak, ACTH zein KHA sintesien urripena eragiten du eta neurritz kanpo kontzentrazioak luzez mantenduz gero, KHA eta ACTH jariapenaren eragozpena behatzen da. [9]

Glukokortikoideek ekintza hau aurrera eroan ahal izateko, hartzaileen elkarrekintza ezinbestekoa dute. Izatez, hartzaile mineralokortikoideen aktibazioak ardatzaren inhibizio tonikoa dakar, egoera fisiologiko basaletan, alegia. Glukokortikoideak ostera, estres unetan, kortisol maila altuen aurrean abian jartzen dute. [9]

Baina modu kronikoan, glukokortikoide hartzaileek kortisolarekiko gehiegizko esposizioa pairatuko dute, zeinak eragin neural eszitotoxikoa eragingo duen. Kalte hauek azpimarratzekoak dira hipokanpoan, non neurona piramidalen atrofia aurkezteaz gainera, epe luzerako potentziazioa ere (PLP) murriztua aurkezten den.

Hipokanpoan ez ezik, kortex prefrontalan ere asaldurak somatzen dira, urripen dendritikoa ematen baita CPFm-an. [9]

Hiperkortisolemia egoerari aurre emateko, glukokortikoide hartzaileen hiposentsibilizazio euste mekanismora joko du gorputzak. Honetan, hartzaileen funtzioaren beherakadak, are gehiago, okertuko du egoera, ardatz hipotalamikoaren inhibizioaren hutsegiteaz gero. [9]

Puntu honetara helduta, egitura hauek ez dira gai aktibitate amigdalinoarekin lehiatzeko eta hau inhibitzeko. Hortaz, hipertrofia amigdalinoa garatuko da eta CPF-an zein hipokanpoan ostera, hipotrofia. [9]

Depresioaren harira, hipotesi hau indartzeagatik dexametasona (DST) frogari aipu egin beharra dago. Azken hau kortikosteroide sintetiko bat da, zeinak hipofisiko eta hipotalamoko glukokortikoide hartzaileen gain eragin duen. DST administratzerakoan, hartzaile glukokortikoidetan eraginez, ardatz hipotalamikoaren inhibizioa behatu beharko litzateke.[8]

Aitzitik, glukokortikoide hartzaileen hiposentsibilizazioa erakusten duten pazientengan, ezingo da ardatzaren inhibizioa burutu eta ikusi beharreko kortisol jariapenaren supresioa ez da emango. Ardatz hipotalamikoaren hiperaktibitate hau neurritzko depresioan eta melankolikoen %50-n deskribatu da. Bestalde, asaldura honek sistema serotonergikoaren, noradrenergikoren zein dopaminergikoaren gain eragina izango du. Rafe nukleoan batik bat, serotoninaren sintesia eragozten du. [8]

Adierazitako baieztapen hauek estres kronikoaren pairatzeak depresioarekin duen lotura estua ondoriozta daiteke.

5.1.3. PROZESU INFLAMATORIOA:

Prozesu inflamatorioa gaixotasun askoren garapenekin batera doa, depresioa horietako bat izanik. Depresio gaixoetan zitokina mailen handipenen behaketek proteina hauek gaitz honetan parte hartzen dutela eusten dute. [4] Zitokinak proteinen eta glukoproteinen taldean sailkatzen dira, helburu nagusi erantzun inflamatorioa eta inmunitateaz erregulatzea dutelarik. Hauek interleukinak, (IL), tumoreen nekrosi faktorea (TNF), interferoiak (IFN), kolonien estimulatzaile faktorea eta kimiokinak barne hartzen dituzte. [10]

Sostenguko behaketa batzuetan, depresioan honako hau somatu da:

- IL-1b eta IL-6 kontzentrazioen mailen handipena.

- IL-1b-en edo TNF-en administrazioak pertsona osasuntsuetan depresioarekin erlazionatzen diren sintomak eragin ditzake.
- Zitokinek kortisol maila igoarazten dute, hipotalamo hipofisi ardatza hiperaktibatuz.
- Hanturazko gaixotasunetan, depresioa maiz ematen da pazientetan. [10]

Zitokinen seinaleen amplifikazioek KHA-an zein neurotransmisoren ekintzan eragingo dute. Izan ere, zitokinen maila altuek triptofano agortzean esku hartzen dute triptofano 2,3 dioxigenasa (TDO) eta indolamina 2,3 dioxigenasa sustapenaren bitartez. Azken hauek triptofano aminoazidoa degradatzeko gai dira, modu horretan, serotonina sintesian erasanez.[10]

Bestalde, hipotalamo hipofisi ardatzari eta CRH-ari dagokionez, zitokinek estimulatzaile gisa jokatzen dute bai hipotalamoan bai amigdalan. Modu horretan, ardatz hipotalamikoaren atzera elikaduraren asalduran eragina izan dezake. Gertaera hau kronikoki emateak, etengabeko ardatzaren aktibazioaren ondorioz, glukokortikoide hartzaileen erresistentzia garapena ekar dezake, are gehiago larrituz egoera. Hauek zitokinen ekintzan eta ekoizpenean gain duten eragin inhibitzaileaz gero, neurri gabe zitokinen mailen areagotzea mantenduko dute. [10]

Animalietan egindako ikerketek zitokina proinflamatorioak administratzean, jarrera depresiboa eragiten dutenaren berri eman dute, anhedonia, besteak beste. Jarrera aldaketa hauek sistema linbikoan eta gongoil basaletan aurkitzen diren serotoninaren, dopaminaren eta noradrenalinaren metabolismoarekin erlazionatu dira. [4]

5.1.4. HIPOTESI NEUROTROFIKOAK:

Neurotrofinak neurona sentsozialen eta sistema sinpatikoaren gain biziraupenean eragina duten proteinak dira. Hortaz gain, sistema nerbiooso zentrolean eta periferikoan neuronon funtzioa, garapenen eta biziraupena kontrolatzen dute. [4]

Lau neurotrofina deskribatu dira:

- Hazkuntza faktore nerbiooso (NGF)
- Garunetik eratorritako faktore neurotrofiko (BDNF)
- Neurotrofina-3 (NT-3)
- Neurotrofina-4 (NT-4).

Hauek TrK tirozina kinasa hartzailetara lotzen dira, hurrengo prozesuak sustatuz: [4]

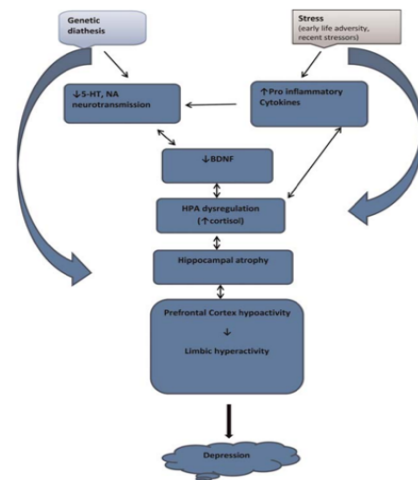
- Dendriten hazkuntza.
- Sinapsi funtzionamendua zein eraketa.
- Zelula glialen bereizketa.

Gainera, hauek proneurotrofina gisa jokatzten dute, apoptosiaren gain eragina dutenak. [4]

BDNF sistema linbikoan gehien gailentzen den faktorea denez, depresioan pisu gehien duen faktoretzat hartu da. Hau kronikoki aktibatzerakoan, transkripzio genikoan eragingo du plastikotasun sinaptikoa abian jarriz.[4]

Halaber, ebidentzia askok estres kronikoak dakarren kortisol etengabeko esposizioak BDNF mailen murrizpena hipokanpoan eragiten duela erakutsi dute, baita tratamendu antidepresiboan honen mailak igoarazten direla. [3]

Banako hipotesiak bezala aurkeztu badira ere, ezin da ukatu hauek duten elkareragina, 3. irudiak islatzen duen moduan. Egungo ebidentziak aintzakotzat hartuta, depresioaren etiopatogenia faktore anitzeko gisa ondorioztatzen da, non genetikak zein estresak itzal handia duten. Mekanismo fisiopatologikoen bitartez jarduten dute azken hauek, horien artean neurotransmisio noradrenergikoa zein serotonergikoa, neurotrofinen urripena, ardatz



3.irudia: depresioaren neurobiologiaren eskema [5]

hipotalamikoaren hiperaktibazioa eta erantzun inflamatorioa jasoz. Aipatutako asaldurek zirkuitu kortiko-talamiko-estriata-limbikoaren anomalia funtzional zein egitura defizita dakartzate. [5]

Table 2 Neurochemical/hormonal abnormalities in depression.

Substrate	Concentration/activity
Cortisol, CRH	↑
Proinflammatory cytokines	↑
BDNF	↓
5-HT neurotransmission	↓
NA neurotransmission	↓

2.taula: depresioan agertzen diren asaldura neurokimiko/hormonalak [5]

5.2. EGUNGO TRATAMENDUA ETA MUGAK:

Tratamenduak depresio sintomen zein eragin desiragaitzen murrizpena du helburu. Horrez gain, tratamendu farmakologikoaren atxikipena ziurtatzea eta etorkizuneko gertaerak ekiditea ere helburua dauka.[2]

Gaitz honi aurre egiteko, badira aukera farmakologikoak zein ez farmakologikoak, psikoterapia izanik azken hau. Terapia ez farmakologikoaz baliatzea lehenengo aukeratzat joko da. Hala ere, kasu guztietan gomendatu arren, egoera larriagoetan ez da nahikoa izango bakartzat hartzea, orduan, baliabide farmakologikoak erabiliko dira.[2]

50ko hamarkadatik aurrera, antidepresiboen esparruaren hedapena jazo zen. Iproniazida tuberkulosi kontrako farmakoaren aurkikuntzak, monoamina oxidasaren inhibizioa dela medio, gogo aldaratearen hobetzea baimendu zuen. Gutxira, imipramina aurkeztu zen, egitura triziklikoa zuen eta neuroleptiko gisa jokatzen zuena, zeinen ustekabeko eragin antidepresiboaz jabetu ziren. Bi farmako hauek MAO inhibitzaileei, zein antidepresibo triziklikoei, ordurako talde adierazle nagusiei bide eman zioten. Geroago, aukera farmakologiko mesedegarriagoa gehiago garatu ziren. [11]

Ketamina salbuespentzat hartuta, egungo farmakoak modu zuzenean edo ez zuzenean nuerotransmisio monoaminergikoaren gain gauzatzen dute.[16] Hauen guztien helburua berdina da, transmisio monoaminergikoa faboratzea.

5.2.1. ANTIDEPRESIBOEN SAILKAPENA:

Hurrengo atalean, egun eskura dauden farmako ezberdinak taldetan bananduta aurkezten dira:

5.2.1 a) Antidepresibo triziklikoak:

Aspaldiko farmakoak dira eta gaur egungo erabilera alde batera utzi da, hobe toleratzen diren eta ziurtasun profil hobea duten alternatibengatik ordekatuak izan direlarik. [2]

Ekintza mekanismoaren inguruan, 5HT, zein NA- ren birxurgapena inhibitzen dute, tarte sinaptikoan monoamina hauen mailak igoaraziz. Baina, farmako hauek eurekin dakartzaten selektibitate falta dela eta, baliagarritasun mugak erakusten dituzte. Izan ere, hartzaile histaminergiko, muskariniko, zein alfa hartzaileen gainean eragina dute. Horrela, honek eragin desiragaitz anitzeei bide ematen die. Beraz, segurtasun profila

ez da batere egokia. Eragozpenen artean, eragin antikolinergikoak, bihotzekoak zein sedazioa behatuko dira, batik bat. Halaber, ohartarazteko da gaindosiak ekar dezaken arrisku letala. [2]

Selektibitate falta alde batera utzita, elkarrekintza farmakologikoetara adi egon beharra dago. Bai farmakozinetikoki zein farmakodinamikoki dagokionez, elkarreragiteko potentzial handiko gaitasuna leporatzen baitzaie. [2]

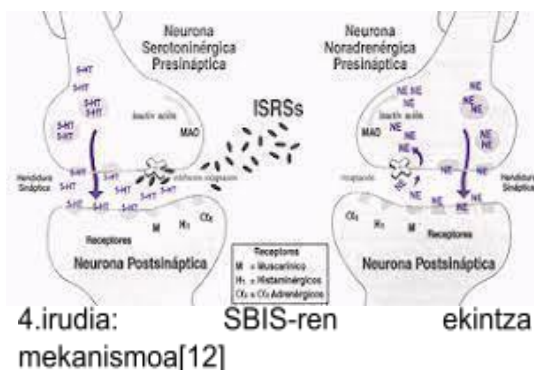
5.2.1. d) Monoamina oxidasaren inhibitzailak (IMAO):

Talde farmakologiko honen barruan fenelzina, moclobemida, tranilcipromina eta selegilina aurkitzen dira. SBIS zein ISRSN-en beste eraginkorrek izanda ere, ez dira hauen gainetik lehenesten terapeutikoki.[2]

Ekintza mekanismoari erreparatuz, aurretik azaldutako monoamina oxidasaren inhibizioa bidez jarduten dute. Monoamina oxidasaren bi mota deskribatu dira, MAO-A, alde batetik eta MAO-B, bestetik. MAO-B entzimak dopaminaren metabolizazioaren ardurua hartzen duen bitartean, MAO-A entzimak serotoninarenean eta noradrenalinarenean arduratzen dira, batez ere.[2]

Honen harira, MAO-ren inhibizio itzulezina eta ez selektiboa deskribatu da tranilziprominean eta fenelzinan, serotonina, dopamina eta noradrenalina mailen Eragin desiragaitzarik ohikoena gisa hipotentsio ortostatikoa deskribatu da. Hortaz gainera, eragin antikolinergikoak ere sarritan ematen dira, baina antidepressibo trizikloekin ez hain beste. Tiramina aberatsa diren elikagaiekin konbinazioek arreta handia merezi dute, hipertentsio krisiak, eragin desiragaitz hilgarrietan bilakatu baititzakete.[2]

5.2.1 b) Serotonina birxurgapenaren inhibitzailak (SBIS):



Farmako hauek lehenengo aukeratzat jotzen dira depresio asalduran, nahiko zurrak baitira gaindosietan eta modu egokian toleratzen direlako. Selektiboki, serotoninaren birxurgapena inhibitzen dute guene presinaptikoan, (4. irudia) modu horretan serotonina mailak igoaraziz.[2]

Antidepressibo triziklikoekin alderatuta, ziurtasun profil hobearen ekarpena suposatu zuten. Izatez, sedazio, eragin antikolinergikoa zein bihotzekoak, aurrekoen adinekoak ez dira. [2]

Eragin desiragaitzekin batera, elkarrekintzen pisua ere gogoan hartzekoa da. Orogen gainetik, erreakzio serotonergikoa gailentzekoa da, zein horren larria den, non heriotzara eramaten dezaken.[2]

5.2.1 e) Serotonina eta noradrenalina birxurgapenaren inhibitzaileak (ISRSN):

Lehenengo aukerako farmakoak dira, SBIS bezain eraginkorrek eta ziurrak. Hau horrela izanda, dosi altuetan eragin kardiotoxikoak erakusten dituzte, ekintza noradrenergikoa medio dela.[2]

Ekintza mekanismoari dagokionez, hauek ere birxurgapenean oinarria dute. Birxurgapenaren inhibizioan bideratzen direlarik ere, SBISak ez bezala, serotoninaz gain, noradrenalinan ere esku hartzen dute. Ondorioz, nola NA hala 5HT mailak igoarazten dituzte tarte sinaptikoan.[2]

Eragin desiragaitz nagusi gisa, aho lehorra, midriasia, izerdia, idorreria, eta presio arterialaren igoera zehazten dira, eragin noradrenergikoekin erlazioa dutenak.[2]

5.2.2. MUGAK:

Aipatutakoen artean, SBIS-ak lehenengo aukerako farmakoak dira. [2] Hala eta guztiz ere, nahiz eta hobekuntzak denboran zehar agerikoak izan, oraindik ere farmako berrien ekarpena ez da nahikoa izan muga batzuen erronkei aurre egiteko.

Gaur egun, farmako batek ere ez du berehalako eraginen ekarpenik eskaintzen, berez latentzia denbora behar izango dute, 2-4 astez bitarteko epea zehazki gogo aldartea hobetu arte. Gainera, hasiera fase honetan bere buruz beste egiteko nahiak handitzeko arriskua dago umeengan, nerabeengan, zein 24 urte baino gutxiagoko gazteengan. [2]

Honen funtsa hartzaileen adaptazioan datza. Farmakoek modu akutuan monoamina mailak igoarazten dituzte, dena dela berehalako eraginik ez ikusteak epe luzerako mekanismoen inplikazioa iradokitzen du. Izan ere, besteak beste hartzaileen sensibilizazio asalduran ematen dela uste da.[17]

Fenomeno honen menpe, tratamenduaren betetze terapeutikoaren huts egitea nahiko usaiakoa da. Izatez, bai pazienteak tratamenduak eskaintzen duen onura eskuratzen

duenean, edo era berean, hasierako fasean, gaixoak eragin desiragaitzak eta aurreratze terapeutikoaren ezak aztoratuta alde batera uzteko tentaldian erori daitezke. Oztopo honek egoera klinikoaren larritzea sustatu dezake, berrerotze latzagoak pairatzen baitira. Hau ez bakarrik, eragin desiragaitzak, toxizitatea zein farmakoekiko erresistentzia garatzeko arriskua areagotzen da ere. [13]

Arazo hauekin batera, gastu ekonomikoaren zama ere arduratze modukoa da bai paziente pertsonalki zein gastu publikoarentzat suposatzen duen gehiegizko inplikazio ekonomikoaz gero. Soberazko medikamentuen pilaketaren ondorio dela, automedikazioaren galzoria jokoan jartzen da, gaixoa arriskatzeaz ez ezik, eskura izan ditzaken edonor ere arriskatzen da.[13]

Tratamenduarekiko atxikpenaren galarazteak pisu handia izango du, halako eran, non erresistentzia garatzearen probabilitatean zama handia izango duen [14]. Eta hau tratamenduak erakusten dituen eragozpenen artean, itzal handienetakoa da.

Tratamenduaren helburua sintoma depresiboen erremisioan fokatzen da, hau da, depresioaren sintoma esanguratsurik gabeko edo sintoma depresiborik gabeko aldiaren lorpena bi hilabete jarraian. Erresistentzia ostera, bi antidepresibo ezberdinei erantzun eza somatzearen definiziora doitzen da, dosi eta iraupen egokian, erantzunik ez egotea sintomen murrizpenen falta delarik.[2]

Aitzitik, helburua erremisioa izanik ere, helburu hau lortzeko, %36 pazientengan zitaloprama tratamendua adinekoa ez zelaren berri eman du STAR D metanalisiak. Bestelako metanalisi batek 91 ikerketak barne hartzen dituelarik, antidepresibo monoterapiari hartuta, soilik %44-ak erremisioa atzeman dutela berretsi du.[15] Gaixo depresiboen heren batek depresio tratamenduarekiko erresistentzia (DRT) nozitzen dutela zenbatetsi da. [16]

Erronka honen aurrean hainbat ebazpen planteatzen dira. Aukeren artean, antidepresibo ezberdinetara aldatzea, bestelako farmakoekin potentziaztea, zein aukera ez farmakologiakoetara jotzea dago, nahikoak ez direnak. [15]

DRT-ak eskasagoa den funtzionamendu psikosoziala suposatzen du. Hasierako fasean, erremisioa lortzen dutenekin alderatuta, hauek erantzun kliniko kaskarragoa islatzen baitute. Izan ere, beragertze izateko joera dute, halako eran, non hauen %80 inguruk tratamendu anitzen premia duten. Honen harira, ardurarik larriena oren gainetik, populazio hauen buru hilketa arriskua da, bada modu esanguratsuan igotzen da. [15]

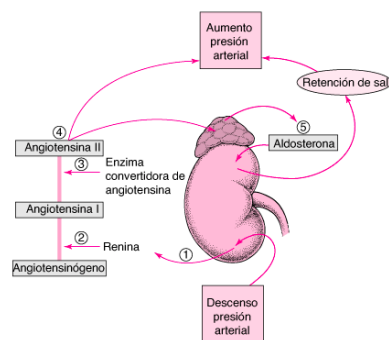
Kontutan izanda, depresiora bideratzen diren farmakoek agertzen dituzten mugak, hauek erako moduan gaitz honi buru egiteko aski ez dela agerikoa da. Gaixotasun mental honetan aurreratzeke ugari dago, beraz aukera farmakologiko berritzaileen hautabiden premia ere. Honi ekiteko ahaleginean, hartzaille mineralokortikodietan fokupean jarriko dira.

5.3 HARTZAILE MINERALOKORTIKOIDEAK ETA ALDOSTERONA:

Hartzaille mineralokortikoideak esteroide hormonon hartzaille familiaren barnean sailkatzen dira. Hauen ligandoa zelula barrena barneratzen da, hartzailletara lotuz, seinaleen bidez nukleo zelularren genen transdukzioan eraginez. [17]

Hartzaille honek bi ligando endogeno ditu kortisola alde batetik, eta aldosterona bestetik. Dena dela, kortisolaren kontzentrazioa handiagoa kausa dela, hormona honen okupazioa nagusituko da. Hala ere, badira selektibotasun mekanismoak zeintzuek aldosteronaren presentzia agerikoa bilakatzen dituen. [19]

Aldosterona renina-angiotentsina-aldosterona sistemaren (SRAA) azken osagaia da. Presio arteriala behera egitean, giltzurrunek renina entzima askatzen dute, zeinak angiotensinogenoa zatitzen duen,

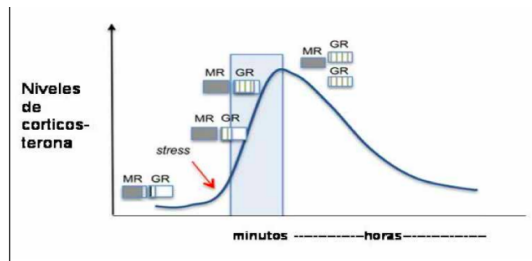


5.irudia: SRAA-ren funtzionamendua [21]

odol fluxuan topatzen den proteina handia. Modu horretan, angiotensinogenoa puskatzean, angiotentsina I sortzen da, ondoren angiotentsina entzima bihurtzaileak (AEB) angiotentsina II bilakatu dadin (5. irudia). Azken honek, arteriolen uzkurdura eragiteaz ez ezik, aldosterona zein basopresinaren askapena ere sustatzen du. Bai aldosterona, bai basopresina sodioaren erretentzioa bultzatzen dute. Aldi berean, potasio kanporaketan esku hartzen du. Sodioarekin batera, ura ere birxurgatzen da, horrenbestez odol bolumena eta presio arteriala areagotzen da.[21]

Depresio egoeretan, asaldura neuroendokrinoak ondo definituta daude, kortisolaren garrantziaz aspaldi berri eman zelarik. Ardatz hipotalamo hipofisario pituitarioa aktibatzerakoan kortisola jariatua izango da, hartzaille mineralokortikoidekin zein glukokortikoidekin elkar eraginez. Beste tokien artean, hipokanpoan bi hauen presentzia ohargarria da. Azken bi hauen aktibazioak ardatzaren erregulazioan

eragiten du, atzera elikadura negatibo bitartez. Aipatu beharra dago kortisolak afinitate handiago erakusten duela hartzaile mineraalkortikoidekiko (MR),



glukokortikoidekin alderatuz. Hori dela eta, kontzentrazio apaletan MRak okupatuko

6.irudia: MR-en eta GR-en okupazioa kortisolaren kontzentrazioaren menpe [18]

ditu (6. irudia), eta honek atzera elikadura negatibo eragingo du modu proaktiboan, egoera basaletan alegia. Aitzitik,

kontzentrazio mailak gora egiterakoan, GRetara ere lotuko da, eta hauek estres egoerari dagokion atzera elikadura negatiboan esku hartuko du, modu errektiboan hots. Halako eran, non bi hartzaile hauen aktibitate gehigarriaren bitartez, ardatz hipotalamikoaren inhibizioa bortitzagoa izango da. [18]

Depresiora bideratuta, animalari ereduetan, imipramina, antidepressibo triziklikoaren administrazioak, MR-ren adierazpena hipokanpoan igoarazi zuen, bitartean GR-ren adierazpenean ez zen aldaketarik sumatu. Depresioak MR asaldurarekin duen erlazioaren argudioa are gehiago indartuz, bere buruz beste egin zuten indibiduoek eskaintzen duten probetara jotzea besterik ez dago. Izatez, hauen adierazpena hipokanpoan murriztuta aurkitzen da. [20]

Dena dela, estres erantzunean, kortisola ez ezik, aldosterona ere estres hormonatzat hartu beharra dago. Baina hau hipokanpoan baino, bestelako gunetan azpimarratzekoa da. [20]

Berez, MR-ari dagokiola, kortisolak zein aldosteronak antzeko afinitatea azaltzen dute. Edonola ere, kortisolaren kontzentrazio altuez gero, 500 aldiz handiagoa zehazki, MR-etan honen ekarpena gainetsiko da, eta ez osterala aldosteronarena. [20]

Hala eta guztiz ere, agerian uzteko aldosteronaren pisua, aurretik aipatutako selektibotasun mekanismoak azaldu beharko dira. Ehun epitelialetan, 11 beta-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa (11BHS2) entzima topatzen da, kortisola kortisona bilakatzea helburu duelarik. Azken hau inaktiboa da eta horrek bide ematen dio aldosteronak MR-ekiko indarra hartzeari, kortisolaren itzala alde batera utziz. Mekanismo hau bereziki garrantzitsua da traktu bakunaren nukleoan (NTS) eta potentzialki, hipotalamoaren nukleo parabentrikularrean (PVN) eta amigdalaren nukleo

zentralan (CeA). Egitura hauen papera eztabaidatua izan da estresaren erregulazioan, NTS sentimenduak erregulatzen duen sare neuronal batean topatzen baita. [20]

Behaketa hauek aldosteronak estresan eta depresioan duen papera iradokitzen dute. Aldosterona biomarkadore gisa aurkeztu da depresio kasuetan. Bereziki garrantzia dauka depresioaren tratamenduarekiko erresistentzia garatzen dutenengan. Hauengan hiperaldosteronismoa antzeman da, baina presio sistoliko baxuak hartzaille mineralokortikoiden funtzionalitate galera suposatzen du.[20] Izatez aipatu beharra dago hartzaille hauen aktibazioak SRAA-ren inhibizioa burutzen duela, aldosterona maila murriztuz.

Aipatutakoa funtsa izan dadin, espirolaktona aurkeztea dago. Azken hau hartzaille mineralokortikoide klasikoek inhibitzaile gisa definitzen da, zeinak hesi hematoentzefalikoa zeharkatzen duen. Honek hartzaille mineralokortikoideak blokeatzeko gaitasuna dauka. Hala, aurretik aipatutako gunetan, aldosteronaren ekintzaren oztopoa dakar espirolaktonak berarekin. Farmako hau administratu zen depresioa arina edo moderatua zuten pazientengan. Tratamenduarekiko errefraktaritatea erakusten zutenengan espirolaktonaren aurrean ez zen erantzunik hauteman. Azken honek, paziente hauengan hartzailen desentsibilizazioa berrestearen alde egiten du.[20]

Aldosteronaren garrantzia sostengatzen dute SRAA-ren gain duten farmakoek, depresioan esku hartzeko duten gaitasunagatik. Hain zuzen ere, kaptopril farmakoak AEB inhibitzailea izanik, depresioaren sintomen hobekuntza erakutsi du, baita lisinoprilak ere. Bestalde, kandesartanak, angiotentsina II hartzaillea blokeatuz, erantzun positiboak ere azaldu ditu. [20]

Aipatutako presio sistoliko baxua ez ezik, Na^+/K^+ proportzioak ere, depresioan MR-ren funtzionalitate faltaren hipotesia indartzen du. Bada, Na^+/K^+ proportzio baxua, depresioaren tratamenduarekiko erantzun okerrago batekin erlazionatzen da. Aipatu bezala, aldosteronak MR-rengan elkareragitean, Na^+ birxurgatu eta K^+ kanporatzen du. [22]

Bestalde genetikak ere bere alde egiten du. Angiotentsina entzima bihurtzailearen zein angiotentsina hartzaillea genearen polimorfismoaren berri eman da, zeinetan SRAA estimulazioa nabariagoa ematen den. Hauek depresioa pairatzeko arrisku handiagoa dute. [23]

5.4 GLYCYRRHIZA GLABRA TRATAMENDU GISA:

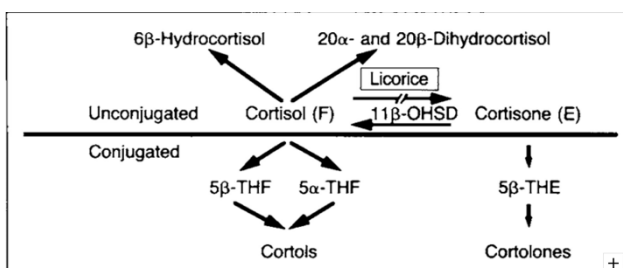
Erregalitzaren sustraia farmako zahar ezagunetariko bat da, atzean historia luzea duelarik. Izan ere, elikagaietan kondimentu erabileraz beste, terapeutikoki ere baliagarritasun anitz izan du. Egun farmako begetalen artean entsegu farmakologiko gehien dituenetariko bat da. [24]

Erauzkin honek dituen konposatuen artean, saponosidoak, flabonoideak zein kumarinak daude. Terapeutikoki saponosidoak gailentzekoak dira, azido glizirrizikoa eta glizirrizina oroz gain. [24]

Aktibitate farmakologikoari dagokionez, babesle gastrikoarekin batera, ultzeraren kontrako eragina erakusten du. Eragin digestiboaz gain, sustraiek zein errizomek efektu espektoraizaile zein antitusiboa ere aurkezten dute. [24]

Bestetik, eragin antinflamatorioa ere badu, eta baita antigregatzailea ere. Azkenik, aktibitate antioxidatzailea, antibirala, antikantzerosoa, estrogenikoa eta despigmentatzailea ere baditu. [24]

Aipatutako aktibitateak anitzak badira ere, egungo indikazioak mugatuak dira. Berez, EMA-k sintoma digestiboetarako onarpena eman du, piroxia eta dispepsia barne hartzen dituela. Espektoraizaile gisa ere baimendua izan da. [24]



7.irudia:kortsolaren metabolismoa. [26]

Ekintza mekanismoaren inguruan, bide batez, gastrinaren askapena ekiditen du, horrek aktibitate antiultzerosoa dakarrelarik [25]. Bestetik, azido arakidonikoa, ziklojigenasa, lipooxigenasa eta peroxidasa plaketarioaren ur jautiaz arduratzen

diren entzimen ekintzaren oztopoari esker, PGE2 eta B2 tromboxanoaren sintesiaren etetea medio dela, eragin antinflamatorioa eta antiagregatzailea eskainiz. [24]

Baina lan honetara fokuratuz, intereseko ekintza kortsol oxidasa inhibizioan datza. Azken hau 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa sistemaren parte da. Lehen argitutakoa gogoan hartuta, sistema honen ekintza oztopatzean, entzima hau aurkitzen den gunetan kortsol mailak gora egingo dute (7. irudia), zeinak mineralokortikoideen lekua hartuko duen, [26] MR-tara lotuz da eta hauek aktibatuz [20]. Hauen sustatzeak berekin dakarren SRAA atzera elikadura bidez, reninaren askapenaren inhibizioa burutuko du, aldosterona mailak jeitsiaraziz, eta presio arteriala igoaraziz. [20]

Glycyrrizha *glabraren* (GG) ekintza mekanismoa aintzakotzat hartuta, depresio tratamendurako ekarpena aproposa izango delakoan aurkezten da. Bada, aurretik aipatu bezala, aldosterona/kortisol proportzio altuak eta presio arterial baxuak tratamenduarekiko erresistentzia pairatzearen arriskua aurreikus dezakete. [20]

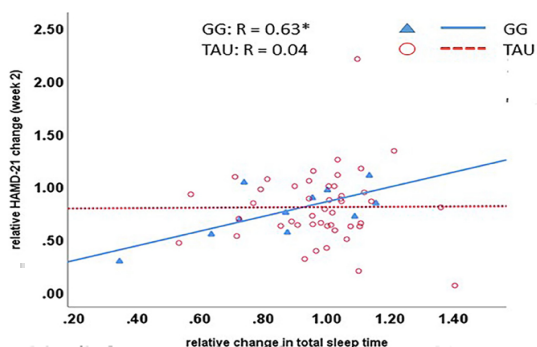
Ikerketa bat GG-ren baliagarritasun terapeutikoa zenbatetsi nahian aurrera eraman zen. Horretarako, 12 indibiduo GG-z lagunduta tratamendu estandarrekin tratatuak izan ziren, beste 50 gizabanakok berriz, tratamendu estandarra besterik ez zuten hartu. Dosia 2x2 kapsuletara doitzen zen. Azken hauek %7-8 glizirrizinadun GGren erauzkin estandarizatu batetik abiatuta formulatu ziren. Tratamendu estandarrekin batera, egunero 700 mg 2 aldiz jaso zuten. [20]

Parametro kliniko eta neurofisiologikoak hasieran eta hortik 2 astetara aztertu ziren. “Escala de impresión clínica global para la gravedad (CGI-S)” eta “Escala de calificación de depresión de Hamilton con 21 elementos (HDRS-21)” bitartez ekin zitzaion ebaluazioari. Bestelako parametroak ere kontutan hartu zituzten aldosterona eta kortisol mailak batik bat. [20]

Hartzaile mineralokortikoideen asalduren ezagutzak zabaltzeko xedez, honako parametro hauek balietsi ziren [20]:

- Presio arteriala
- Maiztasun kardiakoaren bariabilitatea
- Logurearen monotorizazioa
- Plasman elektrolitoen neurketa, Na⁺, K⁺ eta Mg²⁺.

Emaitzei erreparaturik, GG taldean, presio arteriala arinki, zein maiztasun kardiako igo ziren. Kontran, TAU taldean, presio arterialaren beherakada, eta maiztasun kardiakoan aldaketarik ez zen behatu. Baina hauek emaitz bat ere ez ziren modu esanguratsuetan zenbatetsi. [20]



8.irudia: logure totalaren denbora HAMD-21 eskalarekiko erlazioa, GG-rekin zein TAU-rekin. HAMD-21 eskalan, 1 balioa kaldaketarik ez, 1 baino gutxiagoko balioek hobekuntza eta 1 baino handiagoko balioek okertze terapeutikoa islatzen dute [20]

Aitzitik, loguraren denbora totala (TST) parametroan ezberdintasun esanguratsuak aurkeztu ziren. Izatez, GG tratamenduarekin balio hau murriztu zen (8. irudia), honekin batera hobekuntza kliniko sumatzen da. Espero bezala, bi taldetan HAMD-21, zein HAMD eskalan ere modu esanguratsuan aurrerapenak egon ziren. Azpimarratzekoa da ez zela espero zen aldosterona/kortisol kontzentrazio aldaketarik nabaritu ikerketa

honetan. Baina, buruhauste honen arrazoa laginak GG-ren administrazioa eta 12-13 h-tara hartu zirela izan daitekela uste da. [20]

Aipatu beharra dago sintomen hobekuntza depresio atipikora bideratzen dela bereziki. Izan ere, depresio atipikoa inflamazioarekin, SRAA eta ECA-ren gehiegizko aktibitate bezalako sintomekin definitzen da. Izatez, hauek gehiegizko aldosterona eraginda, hipersomnia pairatzen dute.[20]

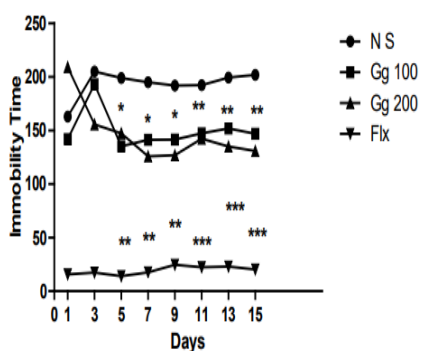
Nahiz eta ikerketa honetan, lortutako ondorioak indar handikoak ez izan, badira bestelako ebidentziak, zeintzuek GG-ak depresioan lekua izan ahal dutelaren alde egiten duten. Azaldutako ekintza mekanismoaz alde batera utzita, azido glizirrizikoak izan dezaken eragin antinflamatorioak depresio gaitzari aurre egiteko eraginkortasuna indartu dezake. Berez, TLR4ren, lipopolisakaridoen hartzailearen, antagonismoa eragiten du. Dirudenez, LPS aldosteronarekin batera, ekintza sinergikoa eragiten du inflamazio prozesuetan, baita jarrera depresiboetan ere. Hau oinarri hartuta, ikerketa batean SBIS eta tratamendu adjubantetzat GG administratzean, sintoma depresiboen hobekuntza sumatu zen SBIS plazeboaren konbinazioarekin alderatuz. Emaitz hauek bistakoak ziren gehiegizko inflamazioa zuten gizabanakoetan. [27]

GG-ari sendotasuna ematearren, 11 betaHSD2-ren funtzionalitateak aipamen berezia merezi du. Depresioa zuten pazienteen gernu-analisiak bildu zituzten. Hauetan, 11betaHSD1 aktibitatearen urripena aurkitu zen. Kontutan izanda, 11 betaHSD2 kontrako ekintza burutzen duela, 11 beta HSD1 hipoaktibitateak, 11betaHSD2ren hiperaktibitatea iradokitzen du, bi hauen arteko oreka galduz. Ondorioz, entzima honek eragindako kortisola mailaren murrizpenak MR hipoaktibazioa bultzatuko du. [20]

Bestalde, honen ekintza mekanismoa 11 betaHSD2 entzimara bideratzea bereziki garrantzitsua da. Bada, aldosterona mailen murrizpena izango da onuragarritzat hartzen dena, NTS eremua modulatzeko duena baita. Aipatu bezala, gogoan hartzekoa da NTS-ak erregulazio autonomikoa zein afektiboan esku hartzen duela. Azken hau sendotuarren, espronolaktona eta fluodokortisona aipatzea besterik ez dago. Espironolaktonak RM inhibitzearekin batera aldosterona mailak igotzen ditu, aldiz fluodokortisona jeitsi. Hau horrela izanda, espironolaktonak emaitzik aurkezten ez dituen bitartean, fluodokortisonaren eragin antidepressiboa mesedegarritzat hartzen da. [20]

Gizakietan egindako ikasketak aldera, animali ereduetan ere behaketek GG-aren efizientziari sostengu ematen diote. Impriminarekin batera, GG administratu zitzairen (30-100mg/kg). Buztana zilinkatze proban, non arratoiak buztanatik zilinkatzen ziren, gelditasun denboraren urripena antzeman zen. Honek bizirauteko gogoak berreskuratu dituela islatzen du, ez horren errez amore emanez. Beraz, GG-ren eragin antidepresiboa laguntzaile gisa emaitza onuragarriak azaltzen ditu. [28]

Hortaz gainera, arratoietan igeri behartuaren frogaz baliatu ziren, estres kronikoa pairatzen zuten arratoietan GG aztertzeko jomugaz. Froga honetan, animaliak ingurune urtsu baten eraginpean jartzen dira. Berez karraskariak animali lurtarrak izateagatik, bertatik irteteko joera izango dute, biziraun nahian. Baina, estres egoera



9.irudia: GG-k eragiten duen immobilizazio denbora, fluoxetinarekin eta tratamendurik gabekoekin alderatuz. [29]

pairatzen dutenek lehenago etsiko dira, eta igeri egiteko saiakerari utziko diote. Ondorioz, immobilizazio parametroak , amore emateko jokabidearekin batera, egoera depresiboa islatzen du. GG-rekin tratatutako karraskariek gelditasun denbora modu adierazgarrian murriztu zuen, inolako tratamendurik jaso ez zuten arratoiekin alderatuz, bai 100 mg-ko dosiarekin, zein 200 mg-rekin (9.irudia). [29]

6. ONDORIOAK:

Glycyrrizha glabraren (GG) depresioan tratamendu lagungarri eraginkortzat hartzea baieztapen presatsua da. Bada, aurkitutako ebidentziak urriak dira, izan ere, aurkeztutako entseguaren populazio tamaina oso txikia izateaz gainera, emaitzak ez ziren itxaron bezain mesedegarriak izan. Bestalde, bestelako ebidentzien ekarpenak animalietara mugatzen dira. Ordura arteko datuak adinekoak ez badira ere, emaitza itxaropentsuetara bideratzen dute. Izatez, GG-ren ekintza mekanismoa 11 betaHSD2-ra fokupean jartzean, selektibotasuna eskaini dezake intereseko gunetara bideratuz, MR-ren agonismoarekin alderatzerakoan. Gainera, GG antidepresiboekin batera eragiten duen sinergismoaz gero, tratamendu farmakologikoaren dosia murriztea dago, aldi berean, eragin desiragaitzen arriskua ere behera egin dezake.

MR eta aldosterona depresioaren erlazioa soberazko ebidentziak direla eta, honen gain eragina duen GG aztertzen dituen entseguetan sakontzea komenigarria litzateke. GG lan honetan adibidetzat hartu bada ere, ezin da ukatu SRAA-ren gain duten

bestelako alternatiba terapeutikoak egokiak izan ahal direla. Gogoan hartzekoa da MR asaldura bereziki sumatu dela tratamenduarekiko erantzunik erakusten ez dutenengan, aipatu bezala egungo auzi bat suposatzen duena.

7. BIBLIOGRAFIA:

1. Depresión [Internet]. Who.int. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Curso de trastorno depresivo mayor. Organizado por SEFH
3. Cruzblanca HH, Lupercio CP, Collas AJ, et al. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. Salud Mental. 2016;39(1):47-58.
4. Cordero S, Trías F. Neurobiología de la depresión. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2009; 10(6):462-478. Eskuragarri: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2009/rmn096j.pdf>
5. Palazidou E. La neurobiología de la depresión. Bri Med Bull [Internet]. 2012;101(1):127–45. Eskuragarri: <https://academic.oup.com/bmb/article/101/1/127/262645?login=false>
6. Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression a neural systems perspective. Neuroimaging clinics of North America [Internet]. 2003 13(4), 805–815. Eskuragarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1052514903001047?via%3Dihub>
7. Ocw.uv.es. Eskuragarri: http://ocw.uv.es/ciencias-de-la-salud/farmacologia-clinica-aplicada-a-la-enfermeria/leccion20.antidepresivos_antimaniacos.pdf
8. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. Rev chil neuro-psiquiatr [Internet]. 2010 48(4):307–18. Eskuragarri: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-92272010000500006&script=sci_arttext&tlng=e
9. Martino, Pablo, Un análisis de las estrechas relaciones entre el estrés y la depresión desde la perspectiva psiconeuroendocrinológica. El rol central del cortisol. Cuadernos de Neuropsicología / Panamerican Journal of Neuropsychology [Internet]. 2014;8(1):60-75. Eskuragarri: <https://www.redalyc.org/pdf/4396/439643137004.pdf>
10. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. Med Integr [Internet]. 2002 ;39(2):63–71. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-estructura-funcion-citocinas-13026682>

11. Florez J. Farmacología humana. Ronda General Mitre, 149 - 08022 Barcelona: Masson.S.A; 1997.
12. Antidepresivos. Edu.uy. Eskuragarri:
<https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Antidepresivos - EUTM.pdf>
13. Alonso IZ. Depresión generalidades y particularidades. La Habana, 2011: ecimed; 2011.
14. Alvaro Antonio Jerez M .Depresión resistente al tratamiento. Carta Médica [Internet].2014 1(2): 31. Eskuragarri:
https://www.researchgate.net/publication/262374715_anotherlanguage_citation_menopause
15. Ji Hyun Baek, MD Andrew A. Nierenberg, MD Maurizio Fava. Abordajes farmacológicos de la depresión resistente al tratamiento. 2017-2018. p. 12.
16. Pérez-Esparza R, Kobayashi-Romero LF, García Mendoza AM, Lamas-Aguilar RM, Vargas Sosa M, Encarnación-Martínez M, et al. Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex [Internet]. 2020;63(1):6–13. Eskuragarri:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000100006
17. Diaz IFH. Mecanismos de acción del receptor de mineralocorticoides en cardiomiocitos. Universidad de La Laguna; 2009.
18. De Nicola AF. MECANISMOS NEUROENDOCRINOS DE RESPUESTA DURANTE EL ESTRÉS Y LA CARGA ALOSTÁTICA [Internet]. CIC. ; 65(1):18-26. Eskuragarri:
https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/3057/Ciencia_e_Investigacion_2015.pdf?sequence=1
19. Murck H, Büttner M, Kircher T, Konrad C. Genetic, molecular and clinical determinants for the involvement of aldosterone and its receptors in major depression. Nephron Physiol [Internet]. 2014;128(1–2):17–25. Eskuragarri:
<https://www.karger.com/DOI/10.1159/000368265>
20. Murck H, Lehr L, Hahn J, Braunisch MC, Jezova D, Zavorotnyy M. Adjunct therapy with Glycyrrhiza glabra rapidly improves outcome in depression-A pilot study to support 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 inhibition as a new target. Front Psychiatry [Internet]. 2020;11:605949.1-9 Eskuragarri:
<http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.605949>
21. Figure: Regulación de la presión arterial: sistema renina-angiotensina-aldosterona - Manual MSD versión para público general [Internet]. Manual MSD versión para público general. Eskuragarri:

<https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/multimedia/figure/regulaci%C3%B3n-de-la-presi%C3%B3n-arterial-sistema-renina-angiotensina-aldosterona>

22. Murck H, Ploch M, Montgomery S. Mineralocorticoid receptor-related markers and outcome of major depression: Focus on blood pressure and electrolytes. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2018 ;33(4):224–8. Eskuragarri: https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Abstract/2018/07000/Mineralocorticoid_receptor_related_markers_and.6.aspx
23. Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, et al. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2006 ;11(11):1003–15. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16924268/>
24. López Luego MT. El regaliz. Actividad farmacológica, indicaciones y consejos para su uso. *Offarm* [Internet]. 2008;27(1):66–71. Eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-regaliz-actividad-farmacologica-in-dicaciones-13114933>
25. European Medicines Agency. Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) assesment report. London; 2013 : EMA/HMPC/571122/2010
26. Farese RV Jr, Biglieri EG, Shackleton CH, Irony I, Gomez-Fontes R. Hipermineralocorticoidismo inducido por regaliz. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;325(17):1223–7. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199110243251706>
27. Cao Z-Y, Liu Y-Z, Li J-M, Ruan Y-M, Yan W-J, Zhong S-Y, et al. Glycyrrhizic acid as an adjunctive treatment for depression through anti-inflammation: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;265:247–54. Eskuragarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719317604>
28. Kasture SB, Barhate SA, Mohan M. *Glycyrrhiza glabra* as an adjuvant in treatment of Parkinsonism and depression. *Planta Med* [Internet]. 2008;74(09). Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1084308>
29. Rahul Trivedi KS, editor. *Revista Internacional de Archivos farmaceuticos y biologicos*. IJPBA; 28 mayo de 2011.