МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ХИГИЕНА, МЕДИЦИНСКА ЕКОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ
КЛИНИКА ПО МЕТАБОЛИТНО-ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ДИЕТЕТИКА

НАРУШЕНИЯ В ХРАНИТЕЛНИЯ СТАТУС И МЕТАБОЛИТНО-ЕНДОКРИННИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ТРЕВОЖНИ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИ СЪСТОЯНИЯ

д-р Диана Живкова Вындева

Научен ръководител: Доц. д-р Даниела Веселинова Попова, дм

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

София, 2017

Съдържание

Използвани съкращения.....стр. 3
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....стр. 4
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....стр. 6
III. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ..... стр. 28
IV. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ.....стр. 29
V. РЕЗУЛТАТИ.....стр. 34
5.1. Психометрична оценка…….. стр.34
5.2. Антропометрични измервания…….стр.36
5.3. Оценка на хранителен прием……...стр.41
5.4. Хематологични и биохимични показатели……стр.54
5.5 Хормонални изследвания…… стр.60
5.6. Корелационен анализ ……..…….стр.63
VI. ОБСЪЖДАНЕ.....стр. 76
VII.ИЗВОДИ ..... стр. 96
VIII. ПРИНОСИ…….. стр. 97
IX. ПРИЛОЖЕНИЯ…….....стр. 99
X. БИБЛИОГРАФИЯ ……....стр. 102
Публикации във връзка с дисертацията..... стр. 122
Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията……... стр. 122
Научни проекти, свързани с дисертацията.....стр. 123

Използвани съкращения:

ХХН-ос – Хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос
ХХТ-ос – Хипоталамо-хипофизо-тиреоидна ос
ГКС – глюкокортикостероиди
АКТХ – адренокортикотропен хормон
КРХ – кортикотропен рилизинг хормон
ТРХ – тиреотропен рилизинг хормон
ТСХ – тиреоид стимулиращ хормон
ИРИ – имунореактивен инсулин
НПУ – невропептид У
AgRP – агути свързан пептид
CART – кокаин- и амфетамин-свързан транскрипт
POMC – проопиомеланокортин
PYY – полипептид УУ
ПВЯ - паравентрикуларно ядро
АРК – нуклеус аркуатус
ПФК – префронтален кортекс
ПТСР – посттравматично стресово разстройство
ГДЕ – голям депресивен епизод
ИТМ – индекс на телесна маса
ММ кг – мастна маса измерена в килограми
ММ % - мастна маса като процент от общото тегло
НММ – немастна маса
БИА – бодиоимеданс анализ
НМК – наситени мастни киселини
МНМК – мононенаситени мастни киселини
ПНМК – полиненаситени мастни киселини
КМБ – кръвномозъчна бариера
МС – метаболитен синдром
АН – артериално налягане
ТГ – триглицериди
ЛНП – холестерол в липопротеини с ниска плътност
ЛВП – холестерол в липопротеини с висока плътност
Апо-В – аполипопротеин В
В – нестандартизиран коефициент

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Тревожността и депресията все повече присъстват в живота на съвременния човек. Тревожността, както и депресията могат да се разгърнат в широк диапазон от оплаквания и да варират значително по интензитет и продължителност. Освен нормална емоционална реакция на организма на заплаха или загуба, те могат да се проявят с широк кръг психични и соматични симптоми, сформиращи тревожен, депресивен или тревожно-депресивен синдром, както и клинична картина на тревожно и/или депресивно разстройство (1,2).

Много често отключващи фактори за тревожните и депресивни състояния са стресогенни събития в семейството, работата и социалното обкръжение на пациентите (3). В последните години психосоциалният стрес придобива все по-голямо значение (4). Нараства и честотата на стрес свързаните заболявания, сред които са някои тревожни и депресивни състояния (5,6). Освен че нарушават нормалното функциониране на индивида (лични, социални, работни взаимоотношения) и качеството на живот (3), те могат да увеличат риска от развитие на затлъстяване според редица източници (7,8). Обратната тенденция също се наблюдава – нарастване на риска от развитие на депресия и тревожност при затлъстяване (7,8). Затлъстяването в съвременното общество достига епидемични размери. Според СЗО Европа заема второ място по процент възрастни с наднормено тегло и затлъстяване, като този процент надминава 50% и в последните години продължава да се увеличава (9).

Добре проучени са рисковете за здравето, свързани с метаболитния синдром и затлъстяването. Голям брой данни сочат за увеличение на риск от развитие на кардиоваскуларни заболявания, диабет 2 тип, онкологични заболявания. Продължителността на живота се понижава значително като функция на наддаването на тегло и хората със затлъстяване живеят с около десетилетие по-малко, отколкото хората с нормално тегло (10). Ролята на генетичната предиспозиция при развитието на затлъстяване и метаболитни нарушения е известна и всепризната. Въпреки това, не може да се пренебрегне и влиянието както на определени фактори на средата, включително стреса, така и на емоционалното състояние, върху количеството консумирана храна и енергийния разход (11).

От друга страна се съобщава, че една част от пациентите с тревожност и депресия, подложени на хроничен стрес, губят апетит и редуцират килограми телесна маса. Редукцията на тегло и недостатъчният калориен прием са добре известни рискове за развитие на малнутриция. Малнутрицията от своя страна също увеличава риска от заболеваемост и смъртност, влошава нормалното функциониране и качеството на живот, увеличава честотата и продължителността на болничния престой, както и здравните разходи (12).

В последните години нараства интересът към търсене на невробиологичните и невроендокринните механизми, които свързват тревожните и депресивни състояния с промените в теглото. Добре проучени са невроналните механизми, включени в стрес отговора като хипоталамични невронални кръгове, регулиращи енергийния баланс, мозъчно стволови мрежи, парасимпатикусови и симпатикусови механизми, регулиращи висцерални функции, средно мозъчни ядра, включени в процес на възнаграждение и кортиколимбични структури, които медиират емоционалните и когнитивни аспекти свързани и със стрес и с хранителен прием. Стресът предизвиква и бурен невроендокринен отговор, който сам по себе си има ефект върху енергийния баланс и хранителния прием (13). При развитието на стрес свързаните тревожно-депресивни състояния се включват сходни невробиологични пътища и невроендокринни механизми (14,15,16), които участват и в регулацията на хранителния прием и енергийния баланс. При тях също се стимулира секрецията на редица невротрансмитери, невропептиди, хормони и др. (17). Взаимодействията между всички тези биологично активни вещества затруднява изучването на тяхното влияние върху психоемоционалното състояние и хранителния прием. Ролята на хормони като лептин, грелин, адипонектин и др. е все още обект на проучвания.

До сега сред българска популация пациенти не е провеждано проучване на хранителния статус и на метаболитно-ендокринни параметри при пациенти със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика. Подобно изследване би допринесло за изясняването на взаимовръзката между психоемоционалното състояние и храненето и би дало насоки за изграждането на комплексен профилактичен и терапевтичен подход при тези състояния.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Според Световната Здравна Организация депресията и тревожността са сред водещите здравни проблеми в световен мащаб (18). Те нарушават нормалното функциониране на индивида и увеличават здравните разходи (19,20). Депресивните и тревожните разстройства са най-често срещаните психични заболявания с доживотна болестност, вариращa между 4.8 и 31 % за тревожните разстройства и между 3.3 и 21 % за депресивните разстройства (21). Стресът се счита за рисков фактор за развитие на тревожни и депресивни разстройства (22,23) и в последните години хората от развитите общества продължават да докладват за високи нива на стрес (24,25).

Стресът се дефинира като неспецифична реакция на организма в отговор на всяко предизвикателство или повишено изискване към хомеостазата (26). По- актуална дефиниция определя стреса като поведенчески и физиологичен отговор, активиран при срещата или очакването на заплаха за организма, която може да бъде реална или възприемана за такава (13). Ключов механизъм на стрес отговорът е активирането ХХН ос и симпатикусовата нервна с-ма. Има различни видове стресори като физически, химически, физиологически, психологически (като страх, тревожност, тъга), социални (като интерперсонални конфлитки, промени в стила на живот, проблеми свързани с работата) (27).

ХХН ос се активира както от реални стрес стимули (като физични, химични и физиологични) така и само при очакване на стресова ситуация (28,29). Докато физиологичните стресори до голяма степен предизвикват рефлекторен отговор, без да е необходимо осъзнаване на опасността, то очакването на опасност /психологически и социални стресори/ изисква от организма да интерпретира значимостта на мултимодалната сензорна информация и да я сравни с предходен опит. Така стимули, които предвещават негативен развой на събитията, макар и да не носят реална физиологична опасност, могат да активират ХХН ос (29,30). Главна роля за когнитивната оценка на потенциалната опасност на стресора играе мозъка, след което той оркестрира физиологичния и поведенчески отговор (31).

Стрес отговорът в началото е адаптивен и организмът може успешно да се справи с прологниран стрес за определен период от време. Адаптацията като цяло лимитира физиологичното въздействие на стреса върху организма, чрез регулаторни

механизми, включващи лимибични предномозъчни кръгове (30), но не означава връщане към нормалния физиологичен статус. Повтарящи се стресогенни събития могат да доведат до дълготрайни промени в определени мозъчни региони. Мозъчни структури и региони включени в контрола на ХХН ос са – префронтална кора, амигдала, хипокамп. Префронталният кортекс и хипокампът играят важна роля в инхибирането на активността на ХХН ос (28,29). В резултат на хроничния стрес броят на ГКС рецепторите в тези области намалява. Това води и до нарушено инхибиране на ХХН ос (32). Активността на амигдалата при хроничен стрес, за разлика от ПФК и хипокамп, е стимулирана. Увеличава се експресията на КРХ в централното ядро на амигдалата (33), което е свързано със стимулиране на ХХН ос (28). Така при хроничен стрес, освен че е нарушен негативния обратен отговор, е стимулирана активността на ПВЯ чрез амигдалата (30). Нови стресори водят до диспропорционално висока ХХН-ос активация, въпреки редуцирания кортикостероиден отговор към познатите стресогенни фактори (34), което говори за повишена сензитивност на оста. В един момент, първоначално „адаптивни'' характеристики на стреса може да преминат в дезадаптивни, които са физиологични и поведенчески отговори непродуктивни за организма (30).

Хронично активираната ХХН-ос в отговор на безвредни стимули не е адаптивно поведение. Социалните стресори са именно такива безвредни стимули, грешно интерпретирани като застрашителни (30) . В последните години психологическият стрес и главно този свързан със социални взаимоотношения придобива все по-голяма значение (4). Според учени в тази област (35) именно социалният стрес е този, към който организма трудно се адаптира, той е пролонгиран и непредвидим. Социални и психологически стресори се считат за една от причините за отключване на депресивни и тревожни разстройства (3).

Регулаторни области свързани с хроничния непредсказуем стрес са вентромедиална префронтална кора, дорзомедиален хипоталамус, интегриращ ендокринен, автономен и поведенчески стрес отговор, нуклеус трактус солитариус и заден хипоталамус, които също имат проекции към паравентрикуларно ядро (ПВЯ) и получават аференция от вентрална префронтална кора (ПФК). Тези области формират невронален кръг отговорен за поддържане на стрес отговора при продължителен и непредсказуем стрес (30). Персистирането на стрес отговора води до когнитивни промени и промени във възприемане на стимули с възнаградителна стойност, което рефлектира и върху поведението (36,37).

Поведението на индивида при стрес може да доведе до развитие на лоши навици като пушене, ексцесивно пиене, прекомерна консумация на храна, лош сън, лиспа на физически упражнения и социални контакти с приятели и семейство, което допринася за увеличаване на алостатичния товар (38). Има огромни индивидуални различия в поведението между индивидите при стрес, базирано на преживяванията в ранното детсто и по-късно в живота (38) . Конституционални особености на индивида, свързани с генетични дадености и придобити стратегии за справяне, също оказват влияние при преминаването на стрес отговора от адаптивен към дезадаптивен (30) . Всичко това може да доведе до увеличаване на ефективността и намаляване пренапрежението на стресорните системи или обратното. Когато напрежението върху системите, поддържащи хомеостазата, стане твърде голямо индивидът влиза в състояние на дистрес, със съпътстващи морбидитет и морталилтет (39). Според Chrousus (40) стрес индуцираното хронично покачвания на кортизола, катехоламинте, интерлевкин-6, заедно с хроничното редуциране на растежния хормон, инсулиноподобен растежен фактор, лутеинизиращ хормон, тестостерон, потисната тиреоидната ос осигуряват хормонална среда, подходяща за развитието на абдоминално затлъстяване, метаболитен синдром, хипертония, атеросклероза, остеопороза, депресия (41), имунни дисфункции и др.

Отличителният белег на всички тези свързаните със стрес заболявания е включването на физиологичния и емоционален стрес отговор при неподходящ контекс (30). Редица мозъчни структури – като хипокамп, амигдала, префронтален кортекс участват в генерирането на стрес отговор и са анатомичен субстрат за сформирането на спомен и емоционална реакция и могат да служат за връзка между стрес отговора и някой психиатрични разстройства (14). Експозицята на стрес предизвика емоционален отговор поради активацията на лимбичната система, която инициира и ХХН ос чрез връзка с хипоталамуса (42). Въпреки че негативните емоции, като тревожността и депресията, са нормални реакции при стрес (43), когато са твърде продължителни и диспропорционални по интензитет може да доведат до развитие и на психични разстройства (17). При депресията физиологичните и поведенчески симптоми наподобяват тези при животни подложени на хроничен стрес, като основната разлика между двете е контекса, при които се появяват – при депресията при хората връзката с реална заплаха е по-малко очевидна. При депресирани пациенти префронталната кора и амигдалата – две ключови области в стресовия невронален кръг - демонстрират абнормна активация независимо от липсата на реална заплаха (44). Също така при

депресия, тревожност и някой други психиатрични разстройства се описва дисрегулация на ХХН ос. При значима субпопулация от пациентите с депресия се наблюдава дълготрайна активация на ХХН ос (45), дисрегулация на оста, демонстрираша се с нарушен кортизолов ритъм (46), хиперкортизолизъм. Хиперкортизолизмът може да доведе до развитие на ГКС резистентност, освобождавайки ХХН ос от негативната обратна връзка (47). При ПТСР също се се наблюдава дисрегулация на ХХН ос - засилена негативна обратна врзъка, ниски нива на кортизол (48), което може да доведе до нарушаване на нормалната преработка на стресогенна информация, необходима за преодоляване на травмата (30). При тези стрес свързани заболявания, освен дисбаланс в нивата на ГКС, се наблюдават и промени в лимбичните кръгове, наподобяващи тези при хроничен стрес. Това дава основания да се предполага, че неадекватна преработка на стресовите стимули може да е част от патологичния процес (30).

При тревожните и депресивни състояния, освен участието на мозъчни региони, включени в стрес отговора и дисрегулациа на ХХН ос, се наблюдават и промени в апетита и хранителния прием. Отдавна е известно, че емоциите имат и мотивационна функция и допринасят съществено за контрола на основни поведенчески прояви при човека и животните (49). Те влияят и върху хранителното поведение като водят до увеличаване или до намаляване на хранителния прием (50). Емоции като фрустрации, страх, радост, могат значимо да повлияят апетита и избора на храна. На свой ред приемът на вкусни храни може да модифицира емоционалното състояние, предизвиквайки чувство на комфорт, удоволствие или отвращение, което може да повлияя бъдещия избор на определени храни. Счита се, че позитивните реакции към храната играят основна роля при прехранването и развитието на затлъстяване (51). Хипотезата за влиянието на емоциите върху храненето датира още от 1957 год. Според психосоматичната теория негативните емоции провокират преяждане при хора със затлъстяване, което служи като средство за намаляване на техния интензитет (52) В последствие се появява идеята, че негативни емоции (като страх и тревожност) могат да повлияят хранителния прием на хора с нормално тегло (проведените в следващ етап изследвания установяват, че хранителния прием намалява), но нямат съществен ефект при такива със затлъстяване (53). Оказва се, че не само емоционалното състояние има влияние върху хранителното поведение, но също така и предхождащия модел на хранене - като спазване на ограничения на хранителния прием или липсата на

такива. През 1975 год. Herman и Polivy установяват и при хора с нормално тегло, че тези които се ограничават в храненето, увеличават хранителния прием когато са тревожни, докато тези, които се хранят без ограничения, го намаляват (54). Подобна взаимовръзка се установява и при клинично депресивни пациенти с нормално тегло (55). През 1981 г Bausom и Aiken също установяват при провокирано, краткотрайно депресивно състояние сред студенти без затлъстяване, но и при такива със затлъстяване, редукция или увеличение на хранителния прием в зависимост от обичайния хранителен модел (56). Според Geliebter и Aversa първоначалното тегло също има значение за посоката на промяна на хранителния прием. Те докладват, прилагайки въпросник, оценяващ консумацията на храна при различни емоционални състояния, че хората с поднормено тегло консумират по-малко храна отколкото обикновено, когато изпитват негативни емоции като тъга, тревожност, страх, яд, докато хората с наднормено тегло консумират повече храна от обикновено. Авторите стигат до заключението, че е по-вероятно емоционално предизвиканата промяна в храненето да допринася за редукцията на тегло при хората с поднормена телесна маса, тъй като те докладват за значимо намаление на хранителния прием в сравнение с обичайния (50).

Увеличението или редукцията на хранителния прием в отговор на негативните емоции могат да доведат до развитие на наднормено тегло, затлъстяване или поднормено тегло, като тези състояния носят добре известни рискове за здравето. Редица негативни емоции, като тревожност, депресия, както бе описано по-горе в текста, се изявяват на фона на хроничен стрес. Опити при различни животински видове установяват, че повторното излагане на психогенни стресори, и в частност социални, води до увеличаване на теглото, мастната маса, приема на високо калорични, „успокояващи" храни (57,58). Тези наблюдения са от значение и за човешката популация, тъй като при нея стресът се свързва главно със социални взаимоотношения (59). В действителност е установена асоциация между мастна тъкан, в частност абдоминална мастна маса и психологичен дистрес (60). В паралел с увеличаващата се честота на затлъстяването, хора от индустриални общества докладват по-високи нива на работен стрес в наши дни сравнение с миналото (60,61). При голямо срезово проучване сред финландски работници, включващо 37 161 жени и 8649 мъже, се установява асоциация, макар и слаба, между стреса на работа и ИТМ (23-27 кг/м^2) (62). Други учени докладват, че при хора с по-високи нива на стрес, по-често се установява затлъстяване и метаболитният синдром (63,64). Освен асоциация със стреса,

метаанализи на проспективни и срезови проучвания установяват зависимост между затлъстяване и депресия (65) и тревожност (66).

Стресът може да допринесе и за увеличаване на риска от развитие на метаболитен синдром, повлиявайки хранителния прием. В лонгитудинално проучване Epel и сътр. (67) установяват, че увеличаването на теглото, кортизола, инсулина и промените в липидния профил в отговор на стрес се наблюдават при хора, които увеличават консумацията на храна в резултат на стрес, но не при тези които се хранят по-малко. Тези данни демонстрират, че ако стрес свързаните промени в хранителния прием се поддържат във времето, могат да бъдат рисков фактор за развитието на метаболитен синдром. Механизмите, които стоят зад метаболитните промени в отговор на социални стресори, се свързват с негативните последствия от повтаряща се стимулация на ХХН ос (68). Нарушения в регулацията на ХХН ос се наблюдава и при тревожни – депресивни състояния, поради което е вероятно и при тях да се наблюдават съпътстващи метаболитни нарушения.

Въпреки че отдавна е установена взаимовръзка между емоциите, стреса и храненето, психобиологичните механизми, които определят посоката на промяна – консумиране на повече или по-малко храна - остават до голяма степен неизяснени (69). За да се разбере как стресът и емоциите повлияват апетита, хранителното поведение и метаболизма е важно да се разберат какви са механизмите, които контролират тези процеси и как стресът и негативните емоции на свой ред могат да повлияят тези механизми.

Контролът на апетита и храненето е сложен процес, включващ интегриране както на периферни сигнали (от ГИТ, мастна тъкан, хормони), така и на хипоталамични фактори (невропептиди), кортикални и субкортикални процеси (възнаграждение, емоциии, когниции) и външни въздействия (70,71,72).

Отдавна е известно, че хипоталамусът играе основна роля в регулацията на апетита и енергийна хомеостаза (73). В нуклеус аркуатус на хипоталамуса са разположени две популации от неврони, едната експресираща ориксогенни (AGRP, НПУ), а другата анорексогенни невропептиди (POMC, CART), които са първичните интегратори на различна нутритивна информация (74) – не само от хормони (като лептин, грелин, инсулин, PYY) (75) , но и от метаболити (хранителни в-ва – глюкоза, мастни киселини, аминокиселини) (76,77). Те предават информация основно към втори

ред невронни групи разположени в ЛХ (латерален хипоталамус) и ПВЯ. Тези две области на хипоталамуса участват в регулация на хранителния прием и автономни функции, като освен тази метаболитна информация от първи ред неврони, получават информация и от други региони на мозъка (78). ЛХ - от региони,свързани с възнаграждение, мотивация, памет, учене, от региони на мозъчен ствол и съответно изпращат информация до други области на главен и гръбначен мозък (78). ПВЯ се свързва с автономна и невроендокринна функция, там се намират и неврони, секретиращи КРХ и ТРХ, регулиращи тиреоидната и ХХН ос (съответно и стрес отговора) (79).

Описаните ядра, формират хипоталамични невронални кръгове, важни за енергийния баланс. Те обаче са част от по-сложна и голяма невронална система, която адаптира и координира метаболитните нужди към изискванията на заобикалящата ни средата (74). Освен хипоталамусът роля в хранителния прием имат кортикални и лимбични региони. Те участват в процеса на възнгараждение, в сформирането на емоции и когниции. Възнаградителната стойност на храната, емоциите и когнициите също повлияват апетита и хранителното поведение.

Възнаградителната стойност на храната важен фактор, повлияващ хранителното поведение. Вкусните храни активират кортикални региони във фронтален лоб, включени в регулация на емоции, като орбитофронтален кортекс, преден цингуларен и инсуларен кортекс, както и субкортикални лимбични структури като амигдала, нуклеус акумбенс, вентрален палидум, също така мезолимбични допаминови проекции, както и области от мозъчен ствол (80-82).

Според Berridge възнаграждението може да се разгледа като съставено от няколко компонента, имащи съзнателна и подсъзнателна част - харесване, искане и научаване. Всеки от тези различни, но свързани по между си психологически процеси е обвързан с отделен неврологичен субстрат (83). Така наречената хедонична стойност на храната или нейното харесване се кодира от различни области от мозъка – мозъчния ствол, вентрален стриатум, амигдала, сформиращи невронални кръгове. Съзнателното усещане и субективна оценка на удоволствие се определя от префронтален и цингуларен кортекс (84,85). Искането е друг компонент на възнаграждението, и докато харесването е по–близо до сензитивна информация, то искането се свързва с взимане на решение и с извършване на действие. Тези процеси се медиират от допаминергичната мезолибична система. Допаминергичните проекция от вентрален тегментум към префронталната кора и нуклеус акумбенс са най-важните компоненти на несъзнавания

процес на ‘искане’ (86,87). Индивидуални различия в активността на тези допаминергични проекции може да допринесе за по-голяма мотивация и устрем към консумация на вкусните храни при някой хора и по-малка при други, както и за вариации в мотивацията от момент на момент. При някой индивиди активността на невроналните кръгове може да генерира неотложно желание за консумация на храна (88).

Въпреки че човек може да взима съзнателни решения, повечето от нашите действия имат подсъзнателен компоненет, който избягва съзнателния контрол. Ключова роля в поведенческото инхибиране и самонтрол, проверявайки стимули с възнаградителна стойност има префронталната кора (89,90). Префронталният кортекс получава сензорна информация от външни, вътрешни стимули, както и когнитивна и емоционална информация от лимбичната система, свързана е с кортикални зони отговорни за планирането на моторни действия и изпълнения на задачки. Това я прави идеална за преобразуване на наличната хомеостатична информация и информацията от външната среда в подходящо поведение, тоест да прави избор и да взима решения (91,92). Съвременнените невроизобразяващи техники демонстрират, че важен в контрола на храненето е балансът в активността между дорзолатерален и вентромедиален превфронтален кортекс. Като дорзолатералният префронтален кортекс играе важна роля за поведенческо инхибиране и съответно за въздържание от прием на храна (93), вентромедиалният – в медиирането на хранителен прием и в отговор на хранителни стимули с възнаградителна стойност (74,94).

Тези части от мозъчната кора са свързани с други мозъчни структури, формирайки невронални кръгове, отгворни за емоционална и когнитивна обработка на постъпваща информация. Вентрален невронален кръг, включващ амигдала, инсула, вентрален стриатум, вентрални региони на преден цингуларен кортекс и префронтален кортекс, е важна за идентифициране емоционалната значимост на стимули и за генериране на афективен отговор към тях. Тези региони са също така важни за автономната регулация и медиирането на автономен отговор към емоционални стимули и контекст. За сравнение, дорзалният екзекутивен невронален кръг, който включва хипокамп, дорзални региони на н. каудатус, дорзална префронтална кора, париетална кора и други региони се приема, че модулира селективното внимание, участва в планирането на действия, и контролирането на афективните състояния (95). Аферентни импулси от кортикални структури включени във вентрален кръг се насочват

към вентралния стриатум, който медиира нормални, автономни отговори към стимули с възнаградителна стойност. Докато кортикални структури включени в сформиране на когниции, изпращат аференция към дорзолатерален стриатум, който медиира по-стратегичен отговор (96).

Според много проучвания нарушения в когнитивни и лимбични кръгове, освен в регулация на хранителното поведение, се срещат при редица психиатрични разстройства като голям депресивен епизод (97), тревожни разстройства (98). Както бе описано по-горе в текста, мозъчни структури включени в регулация на стрес отговора също участват в сформирането на емоции, в генерирането на тревожност, а и в контрол на апетита и хранително поведение. Общият неврологичен субстрат може да обясни връзката между стрес свързаните тревожно-депресивни състояния и наблюдаваните промени в апетита и хранителното поведение.

При стрес отговорът и състояния на тревожност и депресия се секретират редица невротрансмитери, невропептиди, хормони и други биологично активни в-ва, които участват освен в контрола на апетита и в контрола на ХХН ос, настроението и тревожността.

Активирането на ХХН ос е ключов елемент на стрес отговора и един от възможните механизми, обесняващ промените в хранителния прием. Тя е и в сложни взаимодействия с редица невротрансмитери, като серотонин, домапин, норадреналин, участващи в патогенезата на тревожните и депресивни състояния (99). GABA-ергичната, серотонинергричната, норадареналинергичната системи и много други невротрансмитери и невромодулатори взимат участие в регулацията на тревожните състояния (17). В патофизиологията на афективните разстройства главно участие взимат норадреналина и серотонина, но допамина също има значение (3). Те участват и в регулацията на хранителния прием. При проучвания с плъхове е наблюдавано, че освобождаването на норадреналин и допамин в латералната хипоталамична област е свързано с потискане на хранителния прием, докато тяхното действие във вентромедиалното хипоталамично ядро е свързано със стимулиране на хранителния прием (99) . От своя страна приемът на храна влияе върху концентрацията на допамин и норадреналин – нивата на допамин намаляват при прием на храна, а на норадреналина се увеличават (100). Изследвания при плъхове демонстрират, че стресовите стимули променят и нивата на серотонин, но в различни посоки в отделните

мозъчни региони (101). Серотонинът може или да инхибира или да стимулира хранителния прием в зависимост от концентрацията му и от подтипа на рецептора, с който се свързва (102). Чрез 5-HT1B и 5-HT2A/2C рецептори серотонинът потиска апетита (102). Освобождаването на невротрансмитера също се стимулира при хранене (103). От друга страна, лептин, инсулин, глюкокортикоиди (ГКС) и други периферни хормони и пептиди модулират концентрацията на допамина, серотонина, норадреналина (99).

При стрес се увеличава и нивото на кортикотропин рилийзинг хормона (КРХ) в различни части на мозъка, включително и в тези отговорни за контрола на хранителното поведение (104). В централната нервна система, КРХ действа и като невротрансмитер, който има анксиогенни свойства, понижава и приема на храна, модулира моторната активност и др. (105). Хиперактивността на КРХ невроните се свързва с патофизиологията на някои афективни и тревожни разстройства. КРХ и негови рецептори са открити в много региони на мозъка свързани с тревожните и депресивни разстройства (106). В регулацията на КРХ невроните участват няколко невротрансмитери и невропептиди (107). От друга страна КРХ модулира активността и на норадренергични, серотонинергични и допаминергични неврони (106). КРХ може да предизвика анорексия при стрес и чрез инхибиране на невропептид У (НПУ) (108). НПУ стимулира хранителния прием и потиска освобождаването на КРХ. Изследователите предполагат, че НПУ може да играе роля в модулирането на хранителния прием по време на стресс (104).

Кортизол

При активиране на ХХН ос се повишават нивата и на ГКС. Секрецията на ГКС при стрес отговора е необходима за адаптацията и оцеляването на организма, като взаимовръзката между нивата на ГКС и адаптацията често се описва като инвертирана U образна крива, където оптимални нива на ГКС (попадащи в средата на кривата) са необходими, за да е най-ефективен отговора на организма (109). Предишни стресогенни събития също имат значение за ефекта на стрес отговора, тъй като могат да допринесат за различния ефект на ГКС върху клетъчната функция, въпреки еднаквите им нива (110). Приложението на еднакви доза кортикостерон в хипокампа на хронично стресирани животни и контролна група животни, води до намаляване на експресията на клетъчен сигнален път включен в регулацията на невропластичността (110) само

при първата група животни. Нарушенията в този процес, в последствие могат да се отразят на настроение, поведение и физиологични отговори. ГКС участват в регулация на емоции и процесите на възнаграждение чрез своите ГКС рецептори (включително и МК) в среден мозък и лимбични региони (111,112). При повтарящо се въвеждане на кортикостерон при гризачи се наблюдава депресивно-подобно поведение (113), а свръхекспресията на ГКС рецептори в преден мозък увеличава депресивно-подобно и тревожно поведение при провежданите тестове (114). За разлика от тези проучвания друго проучване установява увеличаване на депресивно-подобното поведение при загуба на предномозъчни ГКС рецептори (115).

Въпреки че много от ефектите на ГКС са благоприятни за кратък период от време, при продължително действие имат негативен ефект. Дисрегулация на ХХН ос и промени в нивата на кортизола са описани при стрес-свързани заболявания, както бе споменато по-горе в текста. Един възможен механизъм, обясняващ промените в апетита и хранителния прием при тези състояния, е свързан именно с активността на ХХН ос, и в частност освобождаването на ГКС. И докато всички стресори активират ХХН, то ефектът върху хранителния прием е в две посоки – намален или увеличен. Физическият стрес може да доведе до намаляване на хранителния прием (116) докато психологическият може да доведе до увеличаване или намаляване на хранителен прием (117). Саполски предположил, че КРХ и ГКС, които се секретират при активиране на ХХН ос, имат противоположни ефекти върху апетита - хранителния прием е потиснат от КРХ и стимулиран от ГКС (118). ГКС, като стероидни хормони са липофилни, могат да преминат кръвно мозъчната бариера (119) и да повлияят експресията на хипоталамични пептиди включени в регулацията на хранителния прием и енергийна хомеостаза (120). ГКС рецептори има в редица региони включени в регулация на енергийна хомеостаза – като АРК, ЛХ, ПВЯ (121). Директните манипулации на ГКС нива потвърждават тази асоциация с апетита и хранителния прием. При адреналектомирани плъхове, неспособни да скретират ГКС, се описва намаление на консумация на въглехидрати (122). При пациенти на кортикостероидна терапия се наблюдава увеличавана на хранителния прием и най-вече на въглехиграти и протеини (123). Според Epel и сътр. (124) и Newman и сътр. (125) секретираните ГКС по време на стрес се асоциират с увеличен прием на храна. Те докладват, че след експозицията на стрес, жени с висока стрес реактивност, с по-голямо увеличение на нивата на кортизол в стресовия момент, консумират повече храни богати на мазнини и въглехидрати във фазата на възстановяване в опит да потиснат негативните емоции.

Според Саполски (118) секрецията на ГКС има за цел да възстанови енергийните запаси на организма във фазата на възстановяване. Въпреки че този механизъм може да е бил адаптивен в еволюционнен план, в днешно време е от доста по-малка полза, тъй като стресорите са главно психологически. Постоянното излагане на стресори може да допринесе за развитие на затлъстяване (125). Стресови стимули, които се възприемат като непреодолими или създават чувство на заплаха или поражение стимулират по-голяма консумация на калорична храна (69). Тъй като няма два еднакви стресора, които да предизвикат един и същи отговор на ХХН ос, съответно и хранителният отговор (консумация на по-малко или повече храна) се различава в отделните случаи. Продължителността и тежесестта на стресора до голяма степен определят степента на активиране на ХХН ос и количеството на ГКС продуцирани в отговор на стресора (126).

Връзката на ГКС с регулацията на хранителния прием не е толкова опростена, тъй като ГКС стимулират, потискат експресията и взаимодействат с редица други биологично активни вещества като инсулин, лептин, НПУ, КРХ, опиоиди, ендоканабиноиди и др. (127). Те участват не само в контрол на апетита, но и в регулация на настроение, тревожност и активността на ХХН ос.

Освобождаването на ГКС стимулира и секрецията на инсулин (128), което заедно с консумацията на храна увеличава вероятността постъпилата енергия да бъде складирана като мазнина, особено в абдоминалния региона, където ГКС рецептори са в излишък (122). Инсулинът е хормон с анорексигенно действие. ГКС чрез редица механизми могат да доведе до развитие и на инсулинова резистентност (129), с добре известни негативни ефекти върху метаболизма. Възможно е инсулиновата резистеност да се проявява и в региони, свързани и с анорексигенното действие на инсулина (130).

Има данни, че ГКС влияят и върху нивата на НПУ. Чрез негативната обратна връзка те потискат освобождаването на КРХ, а това води до увеличаване на нивата на НПУ (69). При централно приложение на дексаметазон се наблюдава намаление на концентрациите на КРХ в хипоталамуса и увеличение нивата на НПУ (131). Лептинът и инсулинът също регулират синтеза и освобождаването на НПУ – инхибират ги, докато грелинът ги стимулира (132). НПУ освен орексигенни свойства има и анксиолитични свойства и играе важна роля в отговора при стрес, както и при психични разстройства. Приложението на НПУ в ЦНС редуцира симптоми на тревожност (133). Ниски концентрации на НПУ са наблюдавани и при пациенти с психични заболявания (депресия, посттравматично стресово разстройство) със загуба

на апетит (134,135). Намаление нивата на НПУ в гръбначномозъчната течност се установяват при пациенти с депресивно разстройство (136) и се възстановяват след антидепресивна терапия (137). Скорошни проучвания потвърждават тези по-ранни данни - нивата на мРНК на НПУ са понижени в хипокампа на плъхове с генетичен вариант на депресия (138).

Опиоиди и ендоканабиноиди

При активиране на ХХН ос се стимулира и освобождаването на ендогенни опиоиди (139). Има достатъчно доказателства, че опиоидната система е част от защитните механизми на организма срещу стреса. Опиоидите намаляват активността на ХХН ос на различни нива (140). От друга страна освобождаването на опиоиди увеличава приема на енергийно-плътни храни, а те на свой ред предизвикват освобождаване на опиоиди. По този начин храната представлява мощно оръжие за потискане на ХХН ос при стрес. Ако стресът е хроничен и храната се превърне в ефективен поведенчески механизъм за справяне с него, човек може да се пристрасти към тези енергийни храни. Нараства броя на доказателствата, че тяхната консумация може да предизвика зависимост. Тези храни активират мозъчната система за възнаграждение с участие на едноканабиноиди, опиоиди, допамин (69). Непрестанната стимулации на системата за възнаграждение чрез този вид храни води до невробиологична адаптация, която в крайна сметка често предизвиква непреодолимо желание за тяхната консумация (141).

Ендоканабиноидната система също модулира отговора към стрес стимули. От скорошни изследвания е направено заключение, че вероятно съществува ниво на едноканабиноиди, което инхибира освобождаването и на адренокортикотропен хормон (АКТХ) и на ГКС (142,143). Серия от изследвания демонстрират ролята на ендоканабиноидите в регулирането на бързата негативна обратна връзка на ГКС върху КРХ неврони в ПВЯ. ГКС след като се свържат с техните рецепторите в невроеднокринните неврони в ПВЯ, стимулират синтезата и освобождаването на едноканабиноидите, които на свой ред инхибират пресинаптично възбудната трансмисия чрез своите CB1 рецептори (144). Тези наблюдения предполагат, че промяна в ендоканабиноидното ниво може да доведе до развитието на стрес свързани заболявания, като тревожни и афективни разстройства, затлъстяване (145). Проучвания доказват ролята на едноканабиноидната система и в контрола на апетита и мотивацията за хранене, на енергийния баланс, на телесното тегло (146). В проучвания при жени с

наднормено тегло, затлъстяване и с компулсивно хранене са установени повишени стойности (147). Ендконабиноидите се свързват и с приема на храни с високо съдържание на мазнини и въглехидрати (148). Те стимулират и системата за възнаграждение. Има доказателства за съществуваща функционална връзка между едноканабиноидната и опиоидната система. Агонистите на CB1 рецепторите стимулират и освобождаването на ендогенни опиоиди. При гризачи е устновен и техния взаимнопотенциращ се антидепресивен ефект. Изследвания при мишки сочат и възможно участие на опиоидите в анксиолитичните ефекти на канабиноидите (17).

Грелин

Грелинът е пептиден хормон, секретиран от X/A – подобни клетки на стомашната лигавица (149,150). Неговата експресия и секреция се увеличава при гладуване и намалява при хранене (151). Рецептори на грелина (GHSR-1a) са експресирани в хипоталамус, хипофиза, средномозъчни ядра, мозъчен ствол (152) Той стимулира апетита и хранителния прием (153), намалява разграждане на мастната тъкан и разхода на енергия, което води до увеличаване на теглото и мастната маса (151,154). Освен при действието си върху хипоталамуса, приложението на грелин в мезолимбичната допаминергична система също стимулира приема на храна по дозо-зависим начин (155). Има съобщения, че грелинът увеличава нивата на ендоканабиноиди в хипоталамуса (156), а същевременно ендоканабиноидите стимулират освобождаването на грелин от стомаха (148).

Грелинът участва не само в енергийната хомеостаза, но и във физиологичния отговор при стрес. Изследователи демонстрират, че нивата на грелин се увеличават не само в периоди на намален енергиен прием, но и в паралел с ГКС, в отговор на остър и хроничен стрес. При хроничен социален стрес се наблюдава покачване на нивата на ацилирания грелин (157-159), като тази промяна се е установило, че се задържа за 30 дни след края на стреса (160). При изследвания върху плъхове група изследователи заключават, че покачването на нивата на грелин при стрес може доведе до намаляване на депресивно-подобни прояви. Същите автори установяват и анксиолитични свойства. Според тях антидепресивните ефекти на грелина се дължат на активиране на орексин съдържащи неврони в латерален хипоталамус (160). Тези резултати обаче се различават от резултатите получени при други проучвания, според които грелинът има анксиогенни свойства при приложение при мишки (161,162), като ефектът се свързва с освобождаването на КРХ в ПВЯ и активиране на ХХН ос (163,164). При мишки с

дефицит на грелин се установява редуцкия на експресиращите КРХ неврони в ПВЯ и хипореспонсивна ХХН ос в отговор на остър стрес (165). Има данни, че грелинът стимулира и секрецията на ГКС, катехоламини увеличава продукцията на НПУ и Агути свързан пептид (AgRP) (166). При приложение на грелина при плъхове в хипокамп, амигдала, дорзални ядро на рафе също се установяват анксиогенни свойства (167). Въпреки противоречивите литературните данни относно антидепресивни, анксиолитични и антистресови ефекти на грелина, посоката на неговото влияние върху хранителния прием при тези състояния изглежда до-голяма степен изяснена. Повишаването на нивата на грелин при хроничен стрес, последвано от увеличение на орексогенните пептиди в хипоталамус, води до увеличение на хранителния прием и мастна маса (168). При опити с животни е установено, че прекъсването на сигнализацията на грелина през периодите на хроничен стрес може да подобри метаболитния изход при тези животни, водейки до заключението, че грелинът може да допринася за развитието на стрес-индуцираните метаболитни аномалии (160,168). В крайна сметка калорийната стойност на храната, консумирана в отговор на стреса, би могла да допринесе за оформяне на метаболитния фенотип на индивида. Необходими са и още изследвания при хора, които да изяснят каква е ролята на грелина при тревожни и депресивни състояния.

Лептин

Лептинът е полипептиден хормон, секретира се основно от мастната тъкан, има централен механизъм на действие и сигнализира за енергийните запаси в организма. Увеличава енергийния разход и намалява хранителния прием, водейки до редукция на телесното тегло (169,170). До скоро се е считало, че хормони като лептин, инсулин, грелин имат ефект само върху определени области на хипоталамуса и мозъчния ствол, но проучванията показват, че имат много по-широко влияние (155). Авторите Zheng и Berthoud обобщават, че лептинът може да модулира сензорната информация свързана с храната (вкус, миризма и др.) на най-ранни етапи от нейната обработка, така че ниските нива на лептин могат драматично да намалят прага на чувствителност към тези стимули (171,172). Лептинът, а така също и грелинът, инсулинът имат рецептори на допаминергичните мезолимбични неврони (173,174), на нуклеус акумбенс (175), които са част от системата за възнаграждение, и оказват влияние върху мотивацията да се консумира храна и удоволствието от консумацията на храната. Figlewicz и сътр.

демонстрират, че при плъхове интравентрикуларното приложение на инсулин и лептин намалява приема на захар (176).

Обсъжда се ролята на лептина и в регулацията на стрес отговора (177). Литературните данни сочат, че метаболизмът на ГКС и лептина са взаимосвързани. ГКС стимулират експресията на лептина, секрецията му от адипоцитите и водят до увеличаване на серумните му нива (178,179). Проучванията на Zakrzewska и сътр. установяват, че интраперитонеалното приложение на ГКС при гризачи (наподобяващо нивата след остър стрес) увеличава нивата на лептин и води до намаляване на хранителен прием и теглото (180). При централно приложение обаче се наблюдава обратния ефект – нивата на лептин намаляват, на НПУ се увеличават, което води до стимулиране на хранителния прием (181). Изследван е ефектът на ГКС приложение върху нивата на лептин и при хора. Група изследователи докладват, че дексаметазон или метилпреднизолон могат да повишат нивата на лептин при слаби и дебели хора в различни възрастови групи (182). Друга група изследователи демонстрират ГКС зависимо повишаване на лептина при млади, здрави индивиди при перорално приложение на кортикостерон, което било по-изразено при жени и в групата с по-висок ИТМ (индекс на телесна маса). След четвърти ден от приложението на ГКС този ефект не се наблюдавал. Изследователите заключват, че ГКС-асоциирано увеличение на лептин може да допринесе за загубата на апетит и тегло при стрес и стрес-свързани психични заболявания ако увеличените нива на лептина се задържат по-продължителен период от време (183). Възможно е ГКС да имат протективен ефект към хипофагичното действие на лептина, тъй като според проучване само при адреналектомирани животни увеличените нива на лептина при стрес могат да доведат до редукция на тегло (184). Има данни за развитие на лептинова резистентност при ГКС стимулирано повишаване на лептиновите нива (185), което може да допринесе за нарушената функция на лептина при тези състояния.

От друга страна лептинът също влияе върху нивата на ГКС. Експерименти при мишки демонстрират, че системното приложение на лептин потиска стероидогенезата в надбъбречните жлези, както и синтеза на КРХ в ПВЯ, а по този начин и активността на ХХН ос (186).

Лептинът влияе и на нивата на ендоканабионоидите, като води до редуциране на техните нива в хипоталамуса, инхибира и стимулираното от ГКС освобождаване на ендоканабиноиди (187,188). Докато ГКС и ендоканабиноидите увеличават хранителния

прием, лептинът го намалява (145). От друга страна, когато ХХН ос не е активирана, въвеждането на лептин увеличава синтеза на КРХ и нивата на ГКС и АКТХ. Лептинът активира и симпатикусовата нервна система чрез стимулиране и на КРХ невронални пътища (189). Тези свойства на лептина могат да допринасят за потискане на апетита. Проучванията на промените на нивата на лептин при хроничен стрес дават противоречиви резултати, а данните за ефекта на лептина върху апетита при тези състояния са оскъдни. Понижение на серумните нива на лептин са наблюдавани при хроничен непредсказуем стрес при плъхове с депресивно-подобоно поведение (190). Увеличение на нивата на лептин при хроничен стрес се демонстрира в проучване сред група японски мъже. Изследването установява, че тези участници, които оценяват стреса в ежедневието си като висок, имат и по-високи нива на лептин. Тази асоцияция не зависи от степента на затлъстяване сред изследваните (189). Всички тези противоречиви данни правят трудна интерпретацията на ефектите на лептина върху хранителния прием и теглото в условията на стрес-свързани състояния. Необходими са още проучвания за установява на връзката между хроничния стрес и лептина.

Освен роля в модулирането на активността на ХХН ос, лептинът регулира редица други невроендокринни функции, както и емоционално поведение (191-193). Опити с плъхове и мишки демонстрират антидепресивни и анксиолитични свойствата на лептина (194-196). Скорошно изследване при мишки установява намаляване на депресивното поведение чрез увеличена експресия на мозъчен невротрофен фактор (BDNF) чрез действието на лептина в хипокампа (197). Загубата на лептинови рецептори, в частност върху глутаматергичните неврони главно в хипокамп и префронтален кортекс, е докладвано, че предизвиква депресиво-подобно поведение, без да засяга тревожността (198). Проучванията за антидепресивния ефект на лептина при хора са противоречиви (199-201). Група изследователи демонстрират при опит с мишки, че лептинът има и анксиолитични свойства, опосредствани чрез допаминергични неврони в среден мозък – вентрален тегментум (202). Делецията на лептиновите рецептори, върху тези неврони, инервиращи централно ядро на амигдала води до анксиогенно поведение (203). Проучванията при хора, относно анксиолитичните и антидепресивни ефекти на лептина са недостатъчни и неубедителни. Необходимо е провеждането на още изследвания за изясняване на неговата роля при тревожно-депресивни състояния.

Адипонектин

Адипонектинът също е полипептиден хормон, секретиран от мастната тъкан, участващ в енергиен, въглехидратен и липиден метаболизъм (204,205). Установяват се по-ниски плазмени нива на хормона при хора със затлъстяване в сравнение с такива без, както и негативна асоциация между адипонектина и ИТМ, висцерална мастна тъкан (206,207). Изследвания демонстрират увеличение на нивата на хормона при редукция на тегло (208). От дргуа страна при метаболитно здрави хора със затлъстяване се наблюдават нива на адипонектин сравними с тези при контроли с нормално тегло (209). В последните години се обсъжда ролята на адипонектина и при депресивни и тревожни състояния. Проучване при пациенти с ГДЕ и при жени с депресивно разстройство докладва наличие на негативна корелация между плазмените нива на адипонектин и тежестта на депресивните симптоми (210). Тези резултати противоречат на резултатите от други проучвания при пациенти с ГДЕ (211), според които няма промяна в нивата на адипонектин или се установява позитивна корелация между адипонектина и депресивни и тревожни симптоми (212). Проучвания при мишки подложени на хроничен стрес демонстрират, че нивата на адипонектин намаляват, както и че ниските нива на хормона увеличават случаите на стрес-индуцирано депресивно-подобно поведение поради нарушаване на обратната негативна връзка върху ХХН ос (213). Liu и сътр. също така установяват, че централното приложение на адипонектина, подобно на лептина, има антидепресивен ефект (213). И докато проучванията при животни дават по-категорични резултатите относно наличие на антидепресивен и ансклолитичен ефект на адипонектина, то при хора остава неизяснена връзката на адипонектина с депресията и тревожността.

Тиреоид стимулиращ хормон (ТСХ)

ТСХ също има роля в енергиен баланс, регулирайки голям брой ензими, термогенезата и базалния метаболизъм (214,215). Активността на ХХТ ос, важна за енергийната хомеостаза, се модулира не само от физически, но и психологически стрес (216). Състояние с негативен енергиен баланс, гладуване или ограничаване на храната, както и високи нива на ГКС, водят до негативна регулация на ХХТ ос – експресията на ТРХ в ПВЯ, нивата на ТСХ и на тиреоидни хормони намаляват (214,217), при хора и плъхове (217,218). Серумните нива на ТСХ се редуцират и след експозиция на тестове при мишки, свързани с индуциране на депресивно и тревожно-подобни поведения (219-221), но не и след провеждане на тестове, свързани само с физически стрес (222).

Отговорът на ХХТ ос се предполага, че зависи от типа, силата, продължителността на стресора, както и от възможността той да бъде контролиран (221).

Добре известно е, че ендокринни патологии могат до доведат до появата на симптоми, които трудно могат да се различат от клиничната изява на психиатрични заболявания. В това число и ХХТ ос се свърза с редица психиатрични симптоми като тревожност и депресия (223). Съвременната литература дава известни доказателства за идеята, че явни нарушения на тиреоидната функция са свързани с психиатрични отклонения (224). От дълго време се приема, че тироидната функция е свързана с настроението и в частност – хипотиреоидизъмът с депресия и хипертиреоидизъмът с тревожност (225). Проучвания при животни демонстрират, че тиреоидните хормони повлияват норадренергичната и серотонинергичната невротрансмисия, които участват в патогенезата на нарушения в настроението и тревожността (226) . До каква степен по-леки тиреоидни нарушения допринасят за тази психопатологията от една страна и до каква степен тревожни и депресивни състояния допринасят за тиреоидни нарушения от друга, остава недоизяснено (227). В проучвания сред хора в общата популация (228,229) не се открива асоциация между тежестта на симптомите на депресия и тревожност и хипо- и хипертиероидизма.

От друга страна качеството на диетата, хранителният прием и хранителните в-ва също могат да повлияят настроението, тревожността, активността на ХХН ос и по този начин бъдещия избор на храни. Получава се порочен кръг, в който емоциите определят избора на храна, а храната на свой ред въздейства върху емоциите.

Качеството на диетата може да играе роля в развитието на психопатология, и в частност на депресивни и тревожни състояния. Резултатите от проведени срезови (230-232) и проспективни (233,234) проучвания демонстрират обратна зависимост между качеството на диетата и развитието на депресия и тревожност. Някой изследователи установяват обратна зависимост между високия прием на мазнини и тревожността при плъхове (235,236), докато други установяват увеличение на тревожност при увеличен прием на мазнини (35% и съответно 58% енергийни процента на мазнините от общия енергиен прием) (237,238). Според други изследвания диета богата на захароза увеличава тревожността при плъхове (239), но този резултат не се наблюдава при всички проведени тестове. Има и проучвания, които установяват, че спирането на диета богата на захари увеличава тревжността (240). Дълготрайните ефекти на диети

богати на захари е описана при плъхове след 4 месечно приложение – демонстрира се повишена тревожност, но отново не при всички проведени тестве (239).

Предполага се, че един от механизмите, свързващ диетата с тревожността и депресията е възпалението. Храната може да повлияе нивата на маркери на системното възпаление, което предразполага към развитие на депресия. Интервенционни проучвания подкрепят тези наблюдения (241). Диети богати на НМК демонстрират повишаване на маркери на възпалението (242). От друга страна приемът на плодове и зеленчуци може да доведе до значимо намаление на нивата им. Това се установява при проучване сред мъже, консумиращи 8 порции на ден плодове и зеленчуци, сравнени с мъже, консумиращи само по 2 порции на ден (241).

Хранителният прием и хранителните компоненти могат да повлияят и нивата на някои хормони, невропептиди, невротрансмитери, ендоканабиноиди.

Levay и сътр. установяват при опити със здрави плъхове повишаване нивата на кортизол при намаление на калорийния прием (243). Други изследователи докладват за повишена продукция на ГКС и съответно активиране на ХХН ос при приложение на високо липидни диети. Те проучват ефекта на такъв вид диета при плъхове и установят значимо увеличение на базалните нива на ГКС още на 7 ден от диетата, както и значимо по–високи нива на ГКС в отговор на стрес стимули в сравнение с контролите. Авторите заключват, че базалната и стрес индуцирана активност на ХХН ос е променена при краткосрочно и дългосрочно приложение на високо мастна диета (244). Azlina и сътр. откриват, че профилактичното приложение на алфа токоферол и токотриенол при плъхове успява да предотврати покачване нивата на ГКС при въздействие на стрес, а токотриенолът повлиява и нивата на норадреналина (245).

Тъканните нива на ендоканабиноидите също могат да се променят в различни посоки под влиянието на хранителния прием, приема на някой нутриенти и продължителността на тяхната консумация (246,247).

Хранителни фактори повлияват и концентрацията (248) и транспорта на лептина през кръвно мозъчната бириера (КМБ). Група изследователи демострират, че при дебели плъхове гладуване за 24 часа води до леко редуциране на телесното тегло, но е съпроводено със значимо увеличение на транспорта на лептина през КМБ, сравнимо с това при слабите плъхове. От това проучване учените заключват, че при затлъстели, но

по други показатели нормални плъхове, нарушеният транспорт на лептин е обратимо състояние (249). От друга страна увеличените нива на триглицеридите (ТГ), които се наблюдават и при гладуване и при затлъстяване, са един от основните инхибитори на транспорта на лептина през КМБ (250). Серумните нива на ТГ и скоростта на транспорта на лептина през КМБ са обратно свързани (251). При краткосрочно гладуване транспорта на летпин през КМБ е непроменен или слабо увеличен, докато при продължително гладуване транспорта на летпина е понижен и може напълно да спре (251). Освен промени в транспорта на лептина през КМБ при гладуване се наблюдава и значимо понижаване на нивата на лептина, докато след периоди на остро преяждане нивата на лептин се увеличават с около 40 % и над три пъти при хронично прехранване (248). Група изследователи демонстрират, че при плъхове, хранени с диета богата на мазнини (56% липиди) за 2 до 7 дни, серумният лептин се увеличава значимо. На 7 ден нивата на лептин са по-ниски от втория ден, но все пак остават по-високи отколкото в началото на експеримента. При продължаване на диетата за 5 – 6 седмици, не се е наблюдавало покачване на лептина, зависимо от хранителния прием на мазнини (252).

При изследване, проведено при здрави студенти, се установява, че свободният лептин е слабо, но все пак сигнификатно и негативно свързан с приема на въглехидрати (изразени като енергиен процент от общия енергриен прием) и слабо позитивно свързан с приема на мазнини (248). Ефектът на фруктозата върху нивата на лептина е проучен от друга група изследователи. Те демонстрират, че при млади жени, с нормално телесно тегло, консумацията на фруктозни напитки при едно смесено хранене води до значително по-ниски постпрандиални нива на глюкоза и инсулин, по-ниски нива на лептин за 24 часов период и по-малки амплитудни колебания при циркадната лептинова секреция, както и до намаляване на супресията на грелин. По-ниските нива на инсулин и глюкоза след консумация на фруктозни напитки с храненето може да доведат и до намаляване на супресията на грелин. Те заключват, че всичко това може да допринесе за намалено чувство за ситост и увеличен прием на храна при продължителен прием на фруктоза (253).

Нивата на грелин също се повлияват от хранителния прием и състава на храната, въпреки че все още резултатите за посоката на ефекта са противоречиви. При изокалоричното заместване на въглехидрати с мазнини се наблюдава по-продължително задържане на ниски нива на постпрандиалния грелин. Изследване

проведено от Awar и сътр. при млади доброволки демонстрира, че нивата на грелин не се различават при консумиране на ястия с различен макронутриентен състав (254) Друга група изследователи демонстрират ефекта на три изокалорични ястия с различен макронутриентен състав върху нивата на постпрандиалния грелин при здрави мъже доброволци – ястията са с високо въглехидратно съдържание (ВВ), с високо съдържание на мазнини (ВМ) и с високо съдържание на белтък (ВП). Те установяват, че в сравнение с другите два вида ястия, ВВ ястие предизвиква в по-голяма степен понижение на постпрандиалния грелин, докато при ВП ястие нивата на грелина остават значително по-ниски и на 180 мин.(255) .

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

1. Целта на дисертационната работа е да се изследва хранителния статус и някои метаболитни и ендокринни показатели при пациентки със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика и промени в телесното тегло.

ЗАДАЧИ

1. Да се оцени тежестта на стрес-асоциираната тревожно-депресивна симптоматика.

2. Да се оцени хранителният статус при пациентки с тревожно-депресивна симптоматика и да се сравни с контролни здрави лица с нормална телесна маса чрез определяне на:

2.1. антропометрични показатели и показатели за телесен състав
2.2. качествени и количествени показатели на хранителен прием
2.3. биохимични и хематологични показатели

3. Да се установят и оценят биохимични и хематологични нарушения при пациентките с различна степен на тежест на тревожно-депресивна симптоматика.

4. Да се измерят нива на хормони, свързани с промени в телесния състав и с влияние върху тежестта на тревожно-депресивната симптоматика - лептин, грелин, адипонектин, кортизол.

5. Да се изследва наличието и степента на зависимост между тежестта на тревожно-депресивните симптоми и нивата на горепосочените хормони, метаболитните показатели, показателите за телесен състав и хранителен прием.

6. Да се установят и характеризират нарушенията в храненето при жени със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика.

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1.МАТЕРИАЛИ

1.1 Основна група

Беше изследвана група от 83 пациентки, в активна трудова възраст между 18 и 55 год. Пациентките бяха хоспитализирани в Клиниката по Метаболитно-Ендокринни заболявания и Диететика УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ" в периода от м. януари 2012 г. до м. януари 2014 г. по повод промени в обичайното телесно тегло (редукция или наддаване на килограми) преди периода на хоспитализация, с последващо поднормено, нормално, наднормено тегло и затлъстяване. Критерии за включване бяха женски пол, преживяно значимо стресогенно събитие или наличие на хроничен стрес, тревожна и/или депресивна симптоматика. Критерии за изключване бяха - ендокринни и други метаболитни заболявания, хронична следоперативна и онко – малнутриция, хранителни алергии и хранителни интолеранси, хронични заболявания на ГИТ, хронични бъбречни и ССЗ и други психични заболявания.

1.2.Контролна група

Бяха изследвани като контролна група 30 клинично здрави жени, с нормално тегло (ИТМ кг/м^2–18,5–24,9), в същия възрастов диапазон (от 18 до 55 год), без депресивна и тревожна симптоматика.

2.МЕТОДИ

2.1.Анкетни:

А. 24-часово възпроизвеждане по памет на хранителния прием ("re-call") за 3 дни (2 работни дни и 1 почивен ден от предшестващата седмица) – този метод е бърз и лесен за приложение, базиран на събиране на данни по памет от изследваните лица относно консумираните храни през изминал период от време, като консумираните количества храна са оценени с помощта на домашни мерки [256]. Недостатъци на метода са голяма интра-индивидуална вариация на хранителния прием и припомнянето на приетата храна. Обработката на данните от 24-h recall е извършена чрез компютърна програма за изчисляване на хранителния прием, изработена от секция „ Храни и

хранене" към НЦОЗА, като е използвана база данни, в която са включени химическия състав на българските храни и напитки.
Получените резултатите се сравняват с нормите за среден дневен прием в зависимост от пол, възраст и ниво на физическа активност.

Б. Въпросник за честота на хранителен прием – характеризира модела на хранене, като измерва честота на консумация на храни и напитки за определен период от време [256]. Използван е въпросник, предоставен от сектор „ Храни и хранене" към НЦОЗА, разработен на базата на валидирани и унифицирани въпросници на EFSA, с включени 8 категории най-често използвани храни и напитки, със 7 категории характеризиращи приема - повече от един път на ден, един път дневно, 5-6 пъти седмично, 2-4 пъти в седмицата, 1 път седмично, 1-3 пъти месечно, по-рядко от един път месечно.

В. Тест за оценка тежестта на стреса - извърши се с тест, разработен през 2003 г. от д-р Kenford Nedd (изявен специалист, с дългогодишен опит в областта на стреса, тревожността, поведенческа терапия) [257], състоящ се от 20 въпроса с два възможни отговора – да/не. При резултати под 10 положителни отговора се приема, че стресът не доминира в живота на изследваното лице; между 11- 15 –стресът оказва влияние и над 15 – стресът доминира в живота на пациента.

Г. Скала на Хамилтън за тревожност (Hamilton anxiety rating scale – HAM-A) [258] - една от първите скали за оценка тежестта на симптоми, свързани с тревожността, широко използван и валидиран метод в клиничната практика и научни проучвания. Нивото на надеждност е приемливо. Скалата се състои от 14 въпроса, всеки състоящ се от група симптоми, оценен по скала от 0 (без) до 4 (тежка степен). Скалата измерва психична тревожност (психична ажитираност, психологичен дисстрес) и соматична тревожност (физически оплаквания, свързани с тревожност). При брой точки <17 се приема лека степен на тревожност, между 17 – 24 лека към средна степен и между 25 - 30 точки – средна към тежка степен на тревожност.

Д. Скала на Хамилтън за депресия (Hamilton depression rating scale – HAM-D) [259] - бе приложена скала на Хамилтън за оценка нивото на депресия, създадена през 1960 г. С адекватна вътрешна надеждност и конвергентна и дискриминантна валидност. Има 21 въпроса, като оценяването се прави на базата на 17 от тях, по скала от 0 (без

оплаквания) до 4 (тежка степен) при 8 от въпросите и от 0 до 2 при 9 от въпросите. При брой точки <7 се приема отсъствие на депресивни прояви, при стойности от 8-13 т. - лека степен на депресивни симптоми, при 14-18 т. - средна, 19-22 т. - тежка и над 23 т. - много тежка степен на депресия.

2. Антропометрични:
измерване на ръст, телесна маса и ИТМ

3. Бодиимпедансметрия - анализ на телесния състав бе извършен чрез бодиимпедансметрия с анализатор на телесния състав „TANITA TBF – 401A". Методът се базира на измерване на електрическо съпротивление на тъканите чрез използването на променлив ток, изхожда от двукомпонентния модел на човешкото тяло, разгледано като съставено от мастна и немастна маса и определя количество мастна маса, процент мастна маса, немастна маса, общо количество на телесна вода.

4.Хормонални изследвания

За изследване нивата на лептин и грелин беше взета венозна кръв от пациентките и контролите между 8.00 ч. и 9.00 ч. сутрин на гладно в 4 мл. вакутейнери за плазма с EDTA, а за изследване нивата на **адипонектин** във вакутейнери за серум. Кръвта беше центруфугирана за 10 мин. при 4500 g., плазмата и серумът бяха отделени и замразени за 3-6 месеца на -20º С, след което пробите бяха съхранявани до деня на изследването на – 80º С. Хормоналните изследвания бяха проведени в радиоимунологична лаборатория на УСБАЛЕ „ Акад. Иван Пенчев".

А. Грелин - бяха измерени плазмените нива на неацилираната форма на грелин (от EDTA плазма). Бе използван имуноензимен метод (EIA) сандвич техника. Аналитичната чувствителност на метода е 0,2 pg/ml и 0,6 pg/ml съответно за дълга и кратка имунологична реакция. Интра- и интерметодната вариабилност са съответно 6,3 % (20hat+4°C); 6.93%(3h at RT) и 7,0 %(20h at +4°C); 7.23 % (3h at RT)

Б. Летпин - бяха измерени плазмените нива на лептин (от EDTA плазма) чрез имуноензимен метод ELISA. Аналитичната чувствителност на метода е 0,2 ng/ml. Интра- и интерметодната вариабилност са съответно 5,9 % и 5,6 %.

В. Кортизол - беше измерен свободен кортизол в 24 ч. проба урина. Урината бе събирана 24 часа, като първата порция урина в деня на изследването не се включва, а

сутрешната порция урина на следващия ден се включва. Използван бе радиоимунологичен метод за определяне на нивата на кортизола. Аналитичната чувствителност на метода е 5 nM. Интра- и интерметодната вариабилност са съответно 8,9% и 13,3%. Диапазон на измерване от 5 до приблизително 2,000 nM.

Г. Адипонектин - бяха измерени серумни нива на адипонектин чрез имуноензимен метод ELISA. Аналитичната чувствителност на метода е 26 ng/ml. Интра- и интерметодната вариабилност са съответно 4,9 % и 6,7 %.

Д. ТСХ и ИРИ – за определяне на нивата на ТСХ и ИРИ беше използван Autoanalyser "Architect" в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ"

5. Стандартни хематологични и биохимични изследвания на кръв и урина – бяха извършени с Autoanalyser "Architect" в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ"

6. Статистически методи

Статистическият анализ бе извършен със статистически пакет SPSS версия 17.0. За описанието на данните и статистическите изводи бяха използвани следните статистически методи: *Дескриптивни методи:* Количествените променливи бяха описвание чрез: N (брой на наблюденията), средна аритметична или медиана в зависимост от разпределението, стандартно отклонение /минимална и максимална стойност/. Качествените променливи бяха описвани чрез N (брой на наблюденията) и относителна честота на разпределението (в проценти).

Методи на статистически изводи: Нормалността на разпределението на извадката беше проверявана чрез теста на Kolmogorov-Smirnov. При наличие на две групи, за определяне на разлики в средните стойности на изследваните показатели, беше използван t-теста на Student. При повече от две групи беше приложен дисперсионен анализ (еднофакторен ANOVA). Проверката на хипотези при качествените променливи беше извършена чрез χ^2 тест и точния критерий на Fisher. За сравнение на промените в стойностите на изследваните показатели отдалечени във времето използвахме paired sample t-test за параметрични променливи и Wilcoxon Signed Rank test за числови данни с разпределение, различно от нормалното. Корелационният коефициента на Pearson (r) или на Spearman (rho) бяха приложени при изследване на ваимовръзката между променливите. Използван бе линеен регресионен анализ за количествена оценка на зависимостта между различни променливи.

Решението за отхвърляне на нулевата хипотеза (за липсата на разлика) бе вземано при наблюдавана значимост (p-стойност) по-малка от 0.05 (първоначално зададено ниво на значимост).

7. Дизайн на дисертационната работа

7.1. В началото на хоспитализацията на пациентките е направена оценка на:

- хранителния статус чрез приложение на анкетни, антропометрични, БИА, лабораторни и клинични методи.
- тежестта на тревожните, депресивните симптоми и тежестта на стреса чрез приложение на психометрични скали.

7.2 В първите дни от хоспитализация са взети кръвни проби и проби от 24 ч. урина за определяне на хормоналните нива.

7.3. След 18 до 24 месеца са приложени повторни анкетни методи и БИА за оценка на хранителен статус, както и психометричните скали за оценка на тревожност, депресия и тежестта на стреса.

7.4. При контролните лица е направена еднократна оценка на хранителния статус с анкетни, антропометрични, БИА, лабораторни и клинични методи, както и оценка на тежестта на тревожните и депресивни симптоми, тежестта на стреса чрез приложение на психометричните скали.

V. РЕЗУЛТАТИ

Разпределение на пациентките според промените в теглото е представено на табл.1.

Табл.1. Разпределение на изследваните жени по групи в зависимост от промяната в теглото

ГРУПИ		**Брой**	**%**
Пациентки	**С редукция на тегло**	38	45,8
	С повишаване на тегло	45	54,2
	Общо	83	100
Контроли		100	100

5.1.ПСИХОМЕТРИЧНА ОЦЕНКА

Изследваните пациентки бяха анкетирани относно наличието на стрес в живота им (под понятието „стрес" съобщиха, че възприемат наличието на продължителна натовареност и напрежение в ежедневието, което е физически и емоционално изтощително за тях или преживяване на значимо негативно житейско събитие). Всички отговориха положително и съобщиха за преживяно значимо стресогенно събитие и/или наличие на хроничен стрес. Като основни източници на стрес обявиха:

- загуба на близък човек
- неразбирателство с роднини
- семейни конфликти
- раздяла с любим човек
- напрегната работа /или обучение /

Една част от пациентките (n =63) попълниха и тест за оценка на тежестта на стреса в живота им. Резултатите са представени на табл.2.
При всички пациентки се проведе интервю за оценка на тревожните и депресивните симптоми по скалите на Хамилтън за Тревожност и

Депресия (Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) and Depression (HAM-D)). При анализа на данните се взе под внимание наличието на пациентки с наддаване на телесно тегло в изследваната от нас група и липсата на въпрос в скалата на Хамилтън за депресия свързан с покачването на килограми – поради тази причина се реши при статистическата обработка на данните от скалата да се изключи въпроса за редукция на килограми, за да се избегне евентуално оценяване на депресивната симптоматика като по-тежка при жените с редукция на тегло в сравнение с жените с наддаване на тегло. Изследваната група пациентки се раздели в три групи в зависимост от тежестта на тревожно-депресивната симптоматика. Пациентките без клинично значима тревожна и депресивна симптоматика оформиха Група 1. Пациентките с лека степен на тревожност и/или лека степен на депресивност оформиха Група 2. Пациентките със средно тежка и тежка степен на тревожност и депресивност оформиха Група 3. На табл.2 са представени резултатите от използваните психометрични скали.

Табл.2. Средни стойности на скоровете от скалата на Хамилтън за Тревожност (HAM-A), Депресия (HAM-D) и Стрес теста при трите групи пациентки и контроли.

Психометрични скали	**Група 1 (n=17)**		**Група 2 (n=47)**		**Група 3 (n=19)**		**Контроли (n=30)**	**P стойност**
	Средна ±SD	**n**	**Средна ±SD**	**n**	**Средна ±SD**	**n**	**Средна ±SD**	
HAM-A скор	3,29±2,34	17	11,96±2,74	47	19,58± 3,17	19	1,5± 0,9	**0.000**
HAM-D скор	3,29±1,45	17	7,77±2,44	47	15 ± 2,77	19	0,47± 0,57	**0.000** **0.016*****
Стрес тест скор	7,92±2,96	13	**10,84±3,89**	38	**11,91± 2,34**	11	9,27 ±3,09	**0.012*** **0.007**** **0.028**#**

p стойност –стойност на статистическа значимост при междугрупов сравнителен анализ

p* – p между група 1 и група 2; p** – p между група 1 и група 3; p*** – p между група 1 и контролна група; p# – p между група 3 и контролна група

От таблицата се вижда, че пациентките от Група 1 са без клинично значима тревожна и депресивна симптоматика и стресът не доминира в живота им. Пациентките от Група 2 са с лека степен на тревожност и с по-висок скор от скалата за депресия в сравнение с група 1, въпреки че според този

резултат са без значима депресивна симптоматика. Според резултатът от стрес теста, стресът оказва влияние в техния живот. Третата група пациентки са със средно тежка степен на тревожна и депресивна симптоматика. Според стрес теста, както при втората група, стресът оказва влияние в живота им. При провеждане на дисперсионен анализ (One-Way ANOVA, последван от приложение на LSD post-hoc tests) за търсене на статистически значими разлики в средните стойностите на изследваните променливи между групите, се установи статистически значима разлика в скоровете на скалите HAM-A и HAM-D между четирите групи, както и в скоровете на стрес теста между група 1 и група 2, 3 и между група 3 и контролната група (p=0.028). Разликата в скоровете от стрес теста между група 2 и контролите не достигна статистическа значимост (p=0.059).

5.2.АНТРОПОМЕТРИЧНИ ИЗМЕРВАНИЯ

5.2.1 Бодиимпедансметрия за определяне на телесен състав при пациентки и контроли

При изследваните жени беше измерено телесно тегло и изследван телесния състав. Телесният състав беше измерен чрез биоимпедансметрия с биоимпедансметър „Танита TBF – 401A" при стандартни условия.

Измерени са:
1. Телесна маса (ТМ) в килограми
2. Индекс на телесна маса (ИТМ) в кг/м^2
3. Мастна маса в килограми (ММ кг) и мастна маса в % (ММ%)
4. Немастна маса в килограми (НММ кг)

Изследваните пациентки бяха с ИТМ от 12 кг/м2 до 56,8 кг/м^2. Всички съобщиха за редукция или наддаване на телесно тегло преди хоспитализация. На табл.3 е представено разпределение на пациентките според ИТМ в групата с редукция и в групата с наддаване на телесно тегло, както и тяхната възраст и тази на контролите. Пациентките са разделени според актуалните стойности на ИТМ в 4 групи в съответствие с определенията на СЗО за поднормено (ИТМ < 18,5 кг/м^2), нормално (ИТМ -18,5-24,9 кг/м^2), наднормено тегло (ИТМ – 25-29,9 кг/м^2) и затлъстяване (ИТМ ≥ 30 кг/м^2).

Табл.3. Разпределение на пациентките според ИТМ в групата с редукция на тегло и в групата с наддаване на тегло.

ГРУПИ		**Брой**		**Средна възраст** (год)
		n	**%**	
Пациентки с редукция на тегло	ИТМ <18,5 кг/м^2	28	73,7	33,13± 10,76
	ИТМ 18,5-24,9 кг/м^2	7	18,3	
	ИТМ 25-29,9 кг/м^2	2	5,2	
	ИТМ ≥ 30 кг/м^2	1	2,6	
	Общо	38	100	
Пациентки с наддаване на тегло	ИТМ <18,5 кг/м^2	1	2,2	38,02± 10,29
	ИТМ 18,5-24,9 кг/м^2	3	6,6	
	ИТМ 25-29,9 кг/м^2	10	22	
	ИТМ ≥ 30 кг/м^2	31	68,2	
	Общо	45	100	
Контроли	ИТМ 18,5-24,9 кг/м^2	30	100	35,47± 8,17

Средната възраст на пациентките и контролите е приблизително равна и няма статистически достоверна разлика (t=-0,324, p>0,05). Пациентките с редукция са основно с поднормено телесно тегло - 73,7%, а при пациентките с наддаване на тегло преобладават тези със затлъстяване - 68,2% и наднормено телесно тегло -22%. Групата с редукция на тегло е със статистически значими по-ниски стойности за възрастта в сравнение с групата с наддаване на тегло (p=0,028).

Въпреки редукцията на тегло или напълняването, една част от пациентките (n=10) са с актуални стойности на ИТМ в границата на нормата. Средните стойности на редуцирани и наддадени килограми и давността на промяната са представени на табл.4.

Табл.4. Средни стойности на промените в теглото и давността на промяната при пациентките с редукция и наддаване на килограми.

Групи	**Промяна на тегло (кг)**	**Давност на промяната (месеци)**
	Средна±SD (от-до)	**Средна±SD (от -до)**
Пациентки с редукция (n=38)	7,84±6,47 (2-30)	7,6± 9,1 (1-36)
Пациентки с наддаване (n= 45)	15,31± 10,93 (2-60)	14,8 ±12,4 (1-36)

Сравнявайки средните, абсолютни стойности на промените в теглото между двете групи, се установи, че групата с редукция е със статистически значими по-ниски стойности на промяна на теглото (p=0.000) и по-кратка давност на промяната (p=0.003).

Промяната на теглото в проценти спрямо обичайното тегло (преди стрес периода) е представено на табл.5. Средните стойности на промяната в теглото в проценти в групата с редукция на тегло е 13,11 % (SD± 8,15) (от 3,3 - 39,11%), а в групата с наддаване е 22,67% (SD±16,98)(от 2,65 - 73,44%).

Табл.5. Промяна на теглото в проценти спрямо обичайното при пациентките с редукция и пациентките с наддаване на телесно тегло.

Групи	**Промени в теглото**			
	Под 5 %	**5-10%**	**10-15 %**	**Над 15%**
	n /%/	n /%/	n /%/	n /%/
Пациентки с редукция	4 /10,4%	12 /31,2%	10 /26%	22 /57,2%
Пациентки с наддаване	7/15,6%	3 /6,6%	7/15,4%	17/37,4%

И в двете групи пациентки повече от 90% - 96% в групата с редукция и 93% в групата с наддаване на тегло - са със значими промени в теглото (над 5% от обичайната телесна маса).

2.1.1. Показатели за телесен състав от проведената бодиимпедансметрия при трите групи пациентки

Потърси се разлика в средните стойности на показателите от бодиимпедансметрията между групите, като се използва дисперсионен анализ (one-way ANOVA). Резултатите са представени на табл.6.

Табл.6. Възраст, антропометрични показатели, показатели за телесен състав при трите групи пациентки и контролната група

Показатели	Група 1 n=17	Група 2 n=47	Група 3 n=19	Контроли n=30	p стойност
	Средно ±SD	Средно ±SD	Средно ±SD	Средно ±SD	
Възраст (години)	**32,29±10,61**	35,51±10,54	**39,58±10,63**	35,47± 8,17	**0.031****
Ръст (см)	165,94± 6,92	162,07± 22,45	163,52± 7,37	165,73± 5,28	0.705
Телесна маса (кг)	63,12± 19,09	68,43± 24,47	**80,58 ±24,78**	59,22± 7,47	**0.012**** **0.032$^{\#\#}$** **0.001$^{\#}$**
ИТМ (кг/м^2)	23,03±7,19	25,04±8,86	**30,12±9,56**	21,53± 2,39	**0.006**** **0.015$^{\#\#}$** **0.00$^{\#}$**
ММ (%)	29,53±13,21	31,71±14,90	**39,58±11,23**	29,43± 6,23	**0.016**** **0.020$^{\#\#}$** **0.006$^{\#}$**
ММ (кг)	20,85±13,95	**25,87±17,64**	**34,33±17,69**	17,79 ±5,69	**0.008**** **0.038$^{\#\#}$** **0.000$^{\#}$** **0.022°**
НММ (кг)	42,29±6,07	43,39±7,29	**46,25±7,47**	**41,43± 2,79**	**0.010$^{\#}$**

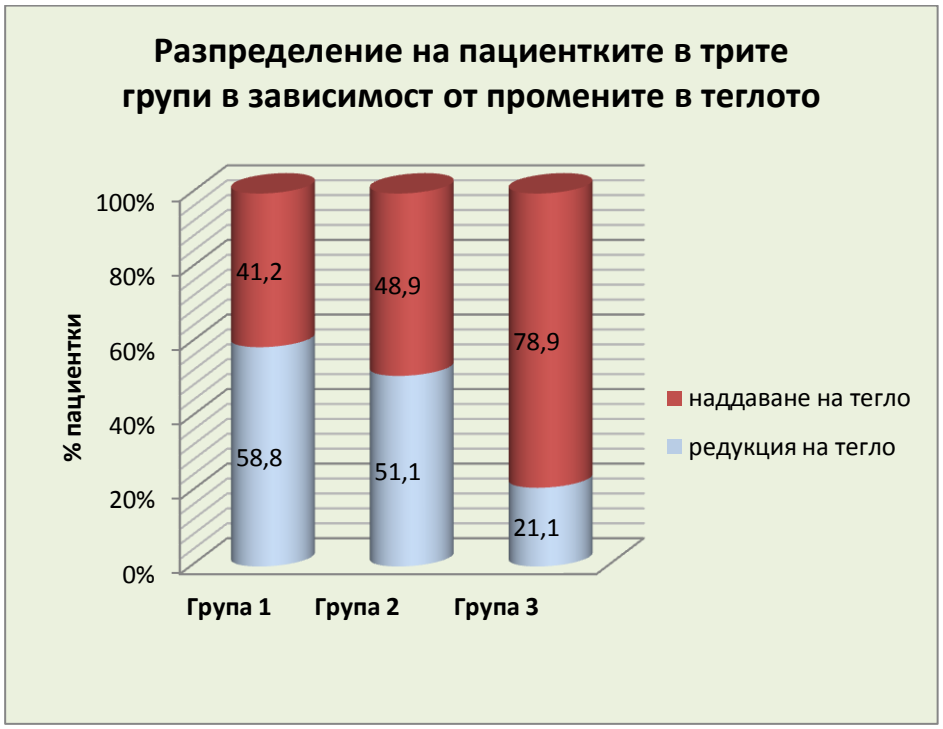
p* – p между група 1 и група 2; p** – pмежду група 1 и група 3; p*** – p между група 1 и контролна група; p# – p между група 3 и контроли, p## – p между група 3 и група 2; p ^{o} – p между група 2 и контроли

От резултатите в таблицата се вижда, че ИТМ и показателите за телесен състав са с най-високи стойности в група 3 в сравнение с останалите две групи и контролите. По отношение на ИТМ - група 1 е с нормални стойности на този показател, група 2 е с ИТМ, класифициращо групата пациентки с наднормено телесно тегло, а група 3 е с ИТМ, попадащ в сферата на затлъстяване I ст. Количеството ММ, изразено в % е над горната граница за нормата при група 3. От статистическият анализ на данните се установи значими разлика в средните стойности на ИТМ, ММ кг, ММ % между група 1, група 2, контролите и група 3, а в стойностите на ММ кг и между група 2 и контролната група. НММ кг се установи, че е със значимо по-ниски стойности в контролната група в сравнение с група 3. Между група 1 и контролната група не се установи статистически значима разлика в никои от представените показатели. Въпреки

класифицирането на група 2 като група с наднормено тегло, при сравнение на средните стойности на изследваните параметрите с тези на група 1, не се установи значима разлика.
По отношение на възрастта се установи статистически значима разлика в стойностите между група 1 и група 3.

И в трите групи пациентки (група 1,2,3), разделени в зависимост от тежестта на тревожно-депресивната симптоматика, има жени с редукция и жени с наддаване на телесно тегло. На фиг.1 е представено разпределението на пациентките в трите групи в зависимост от редукцията или наддаването на тегло.

Фиг.1. Относителен дял на пациентки с редукция и пациентки с наддаване на телесно тегло в група 1, група 2 и група 3.



В група 1 и група 2 около половината от пациентките (58,8% и съответно 51,1%) съобщават за редукция на килограми, а останалата част за наддаване на теглото. В група 3 по-голям процент от жените (78,9%) съобщават за увеличение на теглото преди хоспитализация. При провеждането на теста на Хи-квадрат се установи, че степента на тежест на тревожно-депресивната симптоматика и теглото са взаимосвързани и делът на пациентките с наддаване на тегло в групите с по-тежки степени на тревожно-депресивна симптоматика е по-голям отколкото делът на пациентките с редукция на тегло (x^2 = 6,374; p=0.041). Въпреки липсата на

значими разлики в средните стойности на повечето показатели за телесен състав в група 1 и група 2 в сравнение с контролите, установяваме, че 70,5% от пациентки в група 1 и 91,5 % от група 2 са с нарушен хранителен статус (ИТМ <18,5 кг/м^2 и ИТМ ≥ 25 кг/м^2 (табл.7).

Табл.7. Разпределение на пациентките според ИТМ в групите с различна степен на тежест на тревожно-депресивната симптоматика.

Пациентки	**Група 1**	**Група 2**	**Група 3**
ИТМ<18,5кг/м^2 - n/%/	6 /20,7/	20 /68,9/	3/10,4/
ИТМ -18,5-24,9 кг/м^2 - n/%/	5 /50/	4 /40/	1/10/
ИТМ -25-29,9 кг/м^2 - n/%/	2 /15,4/	6 /46,1/	5 /38,5/
ИТМ ≥ 30 кг/м^2 - n/%/	4 /12,9/	17 /54,8/	10 /32,3/

От анализа на данните в таблицата установяваме тенденция за увеличаване на относителния дял на пациентките от групите с по-високи стойности на ИТМ в групите с по-тежка степен на тревожно-депресивна симптоматика (p=0.031). Сравнявайки средните стойности на скоровете от скалите за тревожност и депресия при пациентките с поднормено, нормално, наднормено тегло и затлъстяване установяваме, че са с лекостепенна тревожно-депресивна симптоматика - HAM-A скор - 11,2±5,4 с/у 9,6 ±7,3 с/у 12,9 ±6,6 с/у 13,2±5,8; p=0.301 и HAM-D скор - 7,9 ±4,3 с/у 7,7±4,9 с/у 10,2±5,7 с/у 8,8±4,2; p =0.439 - и липсва значима разлика в скоровете от двете скали при провеждането на междугрупов сравнителен анализ.

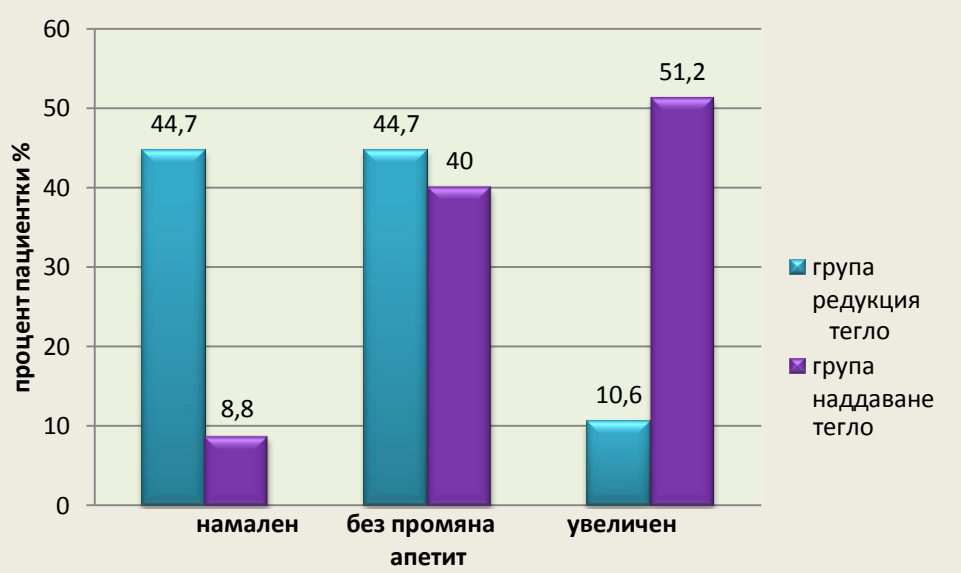
5.3.ОЦЕНКА НА ХРАНИТЕЛНИЯ ПРИЕМ

Оценката на храненето е направена с помощта на тридневно 24-часово възпроизвеждане на хранителния прием (24-h recall) и анкетен метод за определяне на честота на консумация на определени храни. Обработката на данните от 24-h recall е извършена чрез компютърна програма за изчисляване на хранителния прием, изработена от секция „Храни и хранене" към НЦОЗА, като е използвана база данни, в която са включени химическия състав на български храни и напитки. Получените резултати са сравнени с нормите за среден дневен хранителен прием при жени на възраст от 18 до 30 г и от 30 до 55 г, с ниско и средно ниво на физическа активност. Данните от анкетата за честота на хранителен прием са

съпоставени спрямо препоръките за честота на хранителен прием на храни при здравословно хранене.

Пациентките бяха анкетирани да оценят настъпили промени в апетита в периода преди хоспитализация. 31% (n=35) от жените съобщиха, че считат, че са нямали промяна в апетита, 18,6 % (n=21) от тях отговориха, че апетитът им е бил намален и 23,9 % (n=27) съобщиха за увеличен апетит и вълчи глад. Разпределение на пациентките според промяната на апетита в групата с редукция и в групата с наддаване на телесно тегло е представено на фиг. 2.

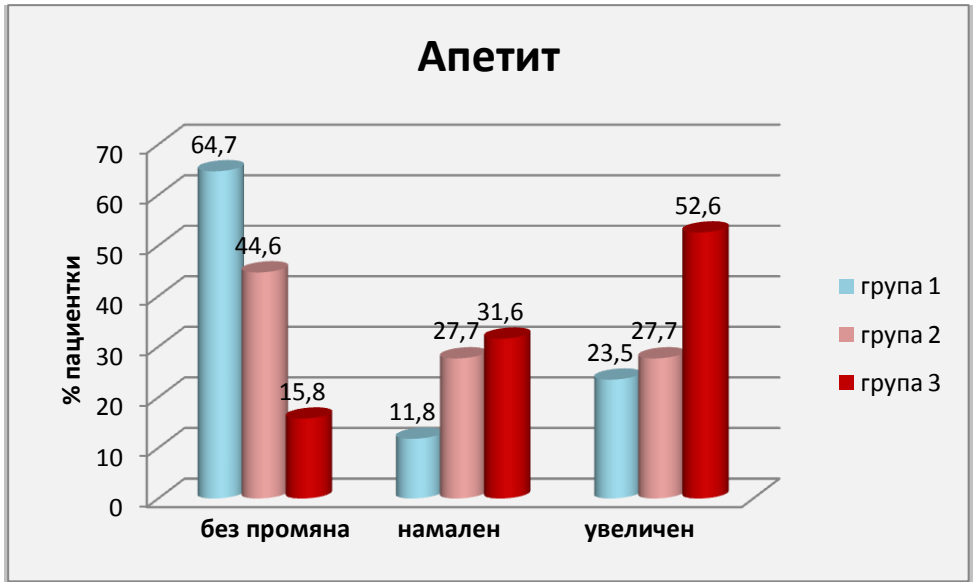
Фиг.2. Относителен дял на пациентки с намален, увеличен и непроменен апетит в групата с редукция и в групата с наддаване на тегло.



Установи се, че 44,7% от пациентки с редукция на тегло съобщават за намален апетит и също толкова не установяват промени в апетита, въпреки редукцията на килограми. В групата с наддаване на тегло приблизително равен брой съобщават за увеличен апетит и за липса на промяна в апетита.

Разпределение на пациентките според промените в апетита в трите основни групи е представено на фиг.3.

Фиг.3. Относителен дял на пациентки без промяна в апетита, с намален и увеличен апетит в група 1, група 2 и група 3



В група 1 повече от половината пациентки (64,7%) не съобщават за промяна на апетита. В група 2 тази част от пациентките представлява 44,6%. В група 3 най-голям процент пациентки (52,6%) съобщават за увеличение на апетита и само 15,8 % не откриват разлика в нивата на апетита.

От друга страна пациентките, които не съобщават за промяна в апетита са със значимо по-ниски скорове от скалите за тревожност ($p<0.01$) и депресия ($p<0.01$) от пациентките с увеличен и намален апетит и с по-нисък скор от стрес теста от групата с увеличен апетит ($p =0.034$).

5.3.1.Сравнителен анализ на хранителните навици между групата на пациентките и контролната група

Установява се, че режимът на хранене и при двете групи не се различава съществено. 73,3% (n=22) от контролната група и 67,9% (n=55) от групата на пациентите закусват (фиг.4). От тях 10% от групата на контролите не закусват редовно, докато този процент в групата на пациентките е 16,1%. Почти при всички пациентки и жени от контролната група присъства редовно обяда и вечерята. Правилен режим на хранене, според принципите на здравословното хранене, по отношение на кратността на хранителните приеми – 4-5 пъти на ден - имат 36,6% от жените в контролната група и 27,2% от пациентките.

Фиг.4. Относителен дял на пациентки и жени от контролната група с прием на сутрешна закуска и междинна закуска

И в контролната група и в групата на пациентките по-голяма част от жените закусват сутрин. Но по-малко от половината жени от контролите и около половината от пациентките имат междинни закуски. Разликата в процентното разпределение на жените в двете групи видимо е твърде малка и използвайки непараметричния тест Хи-квадрат за определяне на независимостта на разпределение на променливи от категориен характер, се установи, че няма разлика в дела на пациентките и контролите, които закусват и които имат междинна закуска ($p>0.05$).

Подобно е и разпределението на жените, които закусват сутрин и които правят междинна закуска, разгледано в трите основни групи (фиг. 5). Тук също не установяваме статистически значима разлика в разпределението на пациентките между групите, както и между тях и контролната група ($p>0.05$).

Фиг.5. Относителен дял на пациентките от трите групи и от контролната група с прием на сутрешна закуска и междинна закуска.

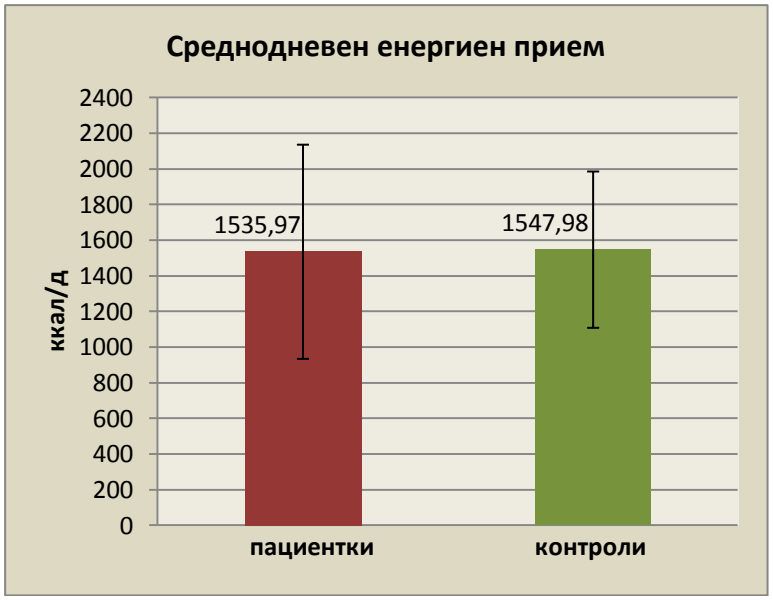
5.3.2.Сравнителен анализ на хранителния прием от анкетни данни на 24 ч. recall между групата на пациентките (n=83) и контролната група (n=30)

Пациентките и здравите лица ни предоставиха описание на хранителния им прием за 3 дни (2 работни и 1 почивен) от последната седмица.

3.2.1. Сравнителен анализ на енергиен прием

Между енергоприема на здравите лица и пациентките не се установи статистически значима разлика (p=0.921) (фиг.6) 83,3 % от здравите лица и 79% от пациентките имат енергоприем, несъответстващ на нормите по отношение на енергоприема за пол и възраст от наредба № 23, 2005 година (прием под средните енергийни подробности) .

Фиг.6. Среднодневен енергоприем на групата пациентки и контролната група от анкетните данни на 24 ч. рикол



3.2.2. **Сравнителен анализ на приема на макронутриенти**

От анализа на приема на макронутриенти се установи нормален прием на белтък, изразен като енергиен процент от общия енергиен прием (14,86 Е%), с тенденция към горна граница на нормата при здравите лица и леко завишен прием (16,22 Е%) спрямо препоръчителния интервал за белтъчен прием в групата на пациентките (табл.8). По отношение на приемът на мазнини – и при двете групи е налице повишен внос на мазнини (43-45Е%), като при контролите приемът е по-висок без да достига статистически значима разлика. От анализа на приема на въглехидрати се демонстрира по-висок среден прием при пациентките - 157,5 г/д спрямо 143 г/д при контролите. И двете изследвани групи покриват минимума за прием на въглехидрати за нормално функциониране на жизненоважни органи, който е 130 г/д. Въпреки разликите в средните стойности на прием на макронутриенти, те не достигат статистическа значимост.

Табл.8. Сравнителен анализ на приема на макронутриенти между групата на пациентките и контролната група.

Макронутриенти	**Група**	**Среден прием**		**Медиана**	**±SD**	**P стойност**
		гр	Е %			
Белтък	Пациентки	**59,51**	16,22	53,50	27,77	0.325
	Контроли	55,58	14,86	55,45	13,63	

Въглехидрати	Пациентки	**157,50**	36,68	142,20	72,86	0.324
	Контроли	143,08	40,81	**151,60**	52,09	
Мазнини	Пациентки	73,52	42,92	67,60	32,94	0.565
	Контроли	**77,38**	44,92	80,20	26,03	

По отношение приема на отделните фракции на мазнини в групата на пациентките и в групата на контролите се установи приблизително еднакъв дневен прием (г/д) и енергийно разпределение (Е%), които са по-високи спрямо препоръките на Наредба № 23 от 2005 година (табл.9). По отношение приема на холестерол също не се установи статистически значима разлика между двете групи. И двете групи не надвишават препоръчителния дневен прием от 300 мг/д холестерол. Приемът на добавена захар също не се различава съществено между двете групи и е в границите на препоръчителните 10 Е %.

Табл. 9. Сравнителен анализ на приема на отделни фракции на мазнини и добавена захар между пациентки и контроли

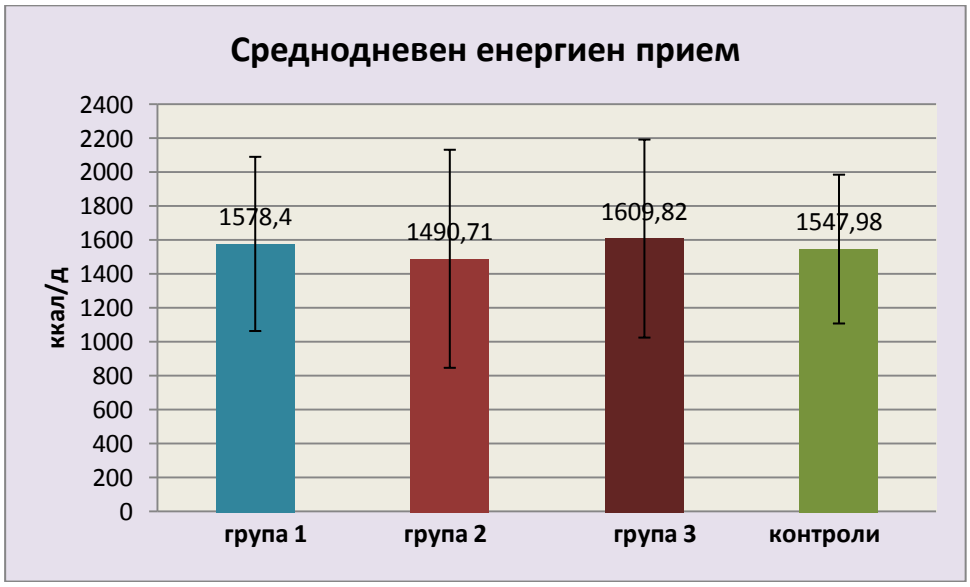
Нутриенти	**Групи**	**Среден прием**		**±SD**	**p стойност**
		гр	**Е%**		
НМК	Пациентки	24,67	14,4	12,93	0.507
	Контроли	26,44	15,4	10,95	
МНМК	Пациентки	23,40	13,7	12,17	0.490
	Контроли	25,13	14,6	10,18	
ПНМК	Пациентки	22,88	13,4	10,84	0.840
	Контроли	23,33	13,6	8,39	
Холестерол	Пациентки	267,16		217,35	0.589
	Контроли	292,50		221,88	
Добавена захар	Пациентки	21,53	5,3	27,71	0.297
	Контроли	16,31	3,9	18,49	

Относно приема на влакнини – установи се намален прием и в двете групи в сравнение с препоръчителните стойности от над 25г/ден (Наредба № 23) – средният прием на влакнини при контролите е 15,95 (SD±5,24), а при пациентките – 17,27 (SD±7,64) (p=0.304). По отношение приема на алкохол - средно 7,89 гр/д е консумацията в контролната група и 1,72 г/д - в групата на пациентките, като разликата е статистически значима (p=0.000).

5.3.3. Сравнителен междугрупов анализ на енергиен прием и прием на макронутриенти от анкетни данни на 24 ч. re-call

При сравняване на среднодневния енергоприем между трите групи, както и между тях и контролната група не се установи статистически значими разлики (p=0.869) (фиг.7.)

Фиг.7. Среднодневен енергиен прием на трите групи пациентки и контролите.



Проведохме и междугрупов анализ на приема на макронутриенти (табл.10). В група 3 се установи най-висока консумация на белтък и мазнини в сравнение с останалите две групи и контролите, но разликите в среднодневния прием не достигат статистическа значимост. И в трите групи приемът на мазнини е висок, като абсолютната стойност на среднодневния прием (71,5 – 84,4 г/ден) е близък до приема на общи мазнини (76,1 – 101,5 г/ден) според националното проучване на храненето на населението на България от 2004 година. В група 2 се установи най-висок дневен прием на въглехидрати със статистически значима разлика в средните енергийни проценти в сравнение с контролната група (p=0.03). И в трите групи се наблюдава прием на въглехидрати под препоръчителния интервал за дневен прием от 50-55 Е %, а приемът на мазнини е над препоръчителните 30 Е%. Приемът на белтък в група 2 и група 3 леко надвишава препоръчителния интервал за прием от 10-15 Е%.

Табл.10. Сравнителен анализ на среднодневния прием на макронутриенти между трите групи пациентки и контролната група

Макронутриенти	**Група**	**Среден прием**		**±SD**	**p стойност**
		гр	Е %		
Белтък	Група 1	54,71	14,43	17,13	0.395
	Група 2	58,12	**16,70**	28,35	
	Група 3	**66,94**	**16,55**	33,01	
	Контроли	55,58	14,86	13,63	
Въглехидрати	Група 1	157,97	39,53	66,13	0.748
	Група 2	**160,15**	**42,42**	81,64	
	Група 3	150,700	37,99	56,6	
	Контроли	**143,080**	**40,81**	52,09	**0.030***
Мазнини	Група 1	79	44,94	34,39	0.366
	Група 2	68,45	41,37	32,23	
	Група 3	**81,18**	**44,99**	32,93	
	Контроли	77,38	44,92	26,03	

*р - р между група 2 и контролната група за Е% въглехидрати

При сравнение на средни стойности за среднодневен енергиен и макронутриентен прием между групата на пациентки с редукция и тези с наддаване на тегло, както между тях и контролната група също не установи статистически значими разлики.

При сравнение на приема на отделните фракция мазнини (изразени в гр. и енергийни проценти) между трите групи (група 1, група 2 и група 3) също не установяваме статистически значими разлики (табл.11.), но констатираме, че не отговарят на препоръчителния интервал за прием. Установи се значимо по-високи стойности на прием на холестерол (над препоръчителните 300 мг/д) в група 1 в сравнение с група 2 и по-ниски стойности на прием на ПНМК в група 2 в сравнение с група 1 (p=0.079) и група 3 (p=0.083), без разликата да достига статистическа значимост.

Табл.11. Сравнителен анализ на приема на отделните фракции на мазнини и добавена захар между трите групи пациентки и контроли

Нутриенти	**Групи**	**Среден прием**		**±SD**	**p стойност**
		гр	**Е%**		
НМК	Група 1	24,81	14,15	12,99	

	Група 2	23,52	14,19	13,38	0.640
	Група 3	27,33	15,28	12,02	
	Контроли	26,44	15,37	10,95	
МНМК	Група 1	24,78	14,13	12,42	0.345
	Група 2	21,57	13,02	12,08	
	Група 3	26,67	14,91	11,97	
	Контроли	25,13	14,61	10,18	
ПНМК	Група 1	25,93	14,78	10,41	0.185
	Група 2	**20,72**	**12,51**	9,66	
	Група 3	25,55	14,28	13,07	
	Контроли	23,32	13,56	8,39	
Холестерол	Група 1	**366,50**		350,27	0.155
	Група 2	**227,26**		152,89	**0.028***
	Група 3	280,11		190,43	
	Контроли	292,50		221,88	
Добавена захар	Група 1	21,61	5,01	21,21	0.792
	Група 2	22,27	5,88	31,21	
	Група 3	19,64	4,17	23,76	
	Контроли	16,31	3,87	18,49	

р*- р между група 1 и група 2

По отношение на среднодневния прием на влакнини не установяваме съществени различия между трите групи - 18,4 г. в група 1, в група 2 и група 3 - 16,5 г и съответно 18,1 г. И тук приемът на влакнини не е достатъчен (<25г/д). Приемът на добавена захар и в трите групи е в границите на препоръчителните 10 Е%.

От друга страна установяваме, че пациентките с увеличен апетит имат значимо по-висок енергиен и макронутриентен прием спрямо пациентките без промяна в апетита, пациентките с намален апетит и контролите (табл.12).

Табл.12 Енергиен и макронутриентен прием при пациентките с намален, увеличен апетит и без промяна в апетита

Енергия и макронутриенти	**Пациентки с намален апетит /n= 21/**	**Пациентки без промяна в апетита /n=33 /**	**Пациентки с увеличен апетит /n= 27/**	**Контроли /n=30 /**	**p стойност**
	Средна ±SD	Средна ±SD	Средна ±SD	Средна ±SD	
Енергия ккал/д	1240,59±298,1	1446,44±562,8	1875,15±673,3	1547,98±438,7	**<0.05** $^{1,2,4-3}$ **0.041** $^{1-4}$
Белтък г/д	46,04±13,9	58,62±28,6	71,07±30,4	55,59±13,6	**<0.05** $^{1,2,4-3}$
Въглехидрати г/д	137,07±46,9	147,2±66,4	185,98±88,9	143,08±52,9	**<0.05** $^{1,2,4-3}$
Мазнини г/д	55,39±19,8	69,37±33,4	92,7±31,5	77,38±26,0	**<0.05** $^{1,2,4-3}$ **0.009** $^{1-4}$

1-пациентки с намален апетит; 2 – пациентки без промяна в апетита; 3- пациентки с увеличен апетит; 4- контроли
$p^{1,2,4-3}$ - p между 1,2, 4 и 3; p^{1-4} – p между 1 и 4

Пациентките с намален апетит имат значимо по-нисък енергиен прием и прием на мазнини спрямо контролите.

5.3.4.Сравнителен анализ на честотата на хранителен прием на храни между групата пациентки и контролната група

Пациентките и контролната група жени попълниха анкета за честота на хранителен прием на хранителни продукти от различни групи храни – тестени, плодове и зеленчуци, бобови, мляко и млечни продукти, месо, риба, растителни масла, захарни изделия. Сравнихме честотата на приема между групата пациентки и контролната група, както и между трите групи пациентки и контролната група. Установи се статистически значима по-рядка консумациця на плодове и зеленчуци при групата на пациентките (p=0.031) в сравнение с контролите, както и на бобови и ядки (p=0.048). При група 3 също установяваме значимо по-ниска честота на прием на плодове и зеленчуци в сравнение с контролите (p=0.017). При останалите групи храни не се установи статистически значима разлика в честота на приема между групата на пациентките и контролите, както и между трите групи по между им и в сравнение с контролната група.

От друга страна, групата пациентки с наддаване на телесно тегло консумират по-рядко плодове и зеленчуци (p=0.036), както и бобови и ядки (p=0.016) от контролната група и по-рядко масла (p=0.003), захарни изделия (p=0.009) от групата с редукция на тегло.

При сравнение на честота на прием на отделни хранителни продукти между групата на пациентките и групата на контролите се установи статистически значима разлика в честота на консумация на хляб добружда и маргарин –контролната група ги консумира по-рядко от пациентките (табл.13.)

Табл.13.Честота на консумация на някой продукти в групата на пациентките и контролната група

Хранителни продукти	**Група пациентки**	**Контроли**	**X^2**	**P**
	n (%)	n (%)		
Хляб добруджа ≥ 1 път/д	44 (56,4)	5 (16,6)	13.720	**0.000**
Маргарин ≥ 1 път/д	15 (19)	1 (3,3)	4.240	**0.039**

По отношение на честота на консумация на плодове и зеленчуци - 66,7 % от контролите консумират един път и повече от един път на ден зеленчуци и 53,3 % толкова често плодове, а от пациентките тези проценти са съответно 56,9% и 39,2%. Контролната група жени също така консумират по-често от пациентките мляко и млечни продукти. Риба повече от един път седмично или един път седмично консумират само 32,9% от пациентките и 60% от контролите. Месо и пиле 2-4 пъти седмично консумират 29,1% от пациентките и 50% от контролите. Бобови един/два пъти седмично консумират 39,2% от пациентките и 50% от контролите. Захарни изделия повече от един път и един път на ден консумират 20% от контроли и 31,6 % от пациентките. Въпреки разликата в честота на консумация на тези продукти между пациентки и контроли, тя не достига статистическа значимост.

Проведе се и сравнителен анализ на честотата на хранителен прием на продуктите от анкетата за честота на хранителен прием между трите групи пациентки, както и между тях и контролната група. Резултатите са представени на табл.14.

Табл. 14. Честота на хранителен прием на някои хранителни продукти при трите групи пациентки и контролите

Продукти	**Групи**			**Контроли**	**X^2**	**p стойност**
	Група 1	**Група 2**	**Група 3**			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Хляб пълнозънест ≥ 1 път/д	5/31,30/	**7 / 15,50/**	5/27,80/	**10 / 33,40/**	3,33	0.06”
Хляб добруджа ≥ 1 път/д	**7/43,80/**	**26 /57,80/**	**11/64,70/**	**5 /16,60/**	**12.38**	**< 0.05**
Тестени ≥ 1 път/д	0 /0,0/	5 /11,10/	1 /5,60/	3 /10,00/		NS
Овесени ядки ≥ 1 път/д	1/6,30/	3/6,70/	0/0,00/	1/3,30		NS
Картофи варени ≥ 1 път/д	**0/0,00/**	5/11,10/	**4/22,30/**	**1/3,30/**	**4.465**	**<0.05**$^{+\#}$
Каротфи пържени ≥ 1 път/д	0/ 0,00/	4/8,80/	1/5,90/	0/0,00/		NS
Зеленчуци ≥ 1 път/д	10/62,50/	27/60,00/	8/44,50/	20/66,70/		NS
Зелени салати ≥ 1 път/д	4/25,00/	10/22,70/	5/27,80/	7/23,30/		NS
Пресни плодове ≥ 1 път/д	7/43,80/	18/40,00/	5/27,80/	16/53,30/		NS
Плодови сокове ≥ 1 път/д	4/25,10/	12/27,90/	1/5,60/	8/26,70/		NS
Компоти ≥ 1 път/д	1/6,30/	3/6,70/	0/0,00/	2/6,60/		NS
Бобови – 1-2 пъти/сед	7/43,8/	18/40/	6/33,3/	15/50/		NS
Ядки ≥ 1 път/д	2/12,50/	2/4,40/	1/5,60/	2/6,70/		NS
Мляко ≥ 1 път/д	**4/25,10/**	16/35,60/	5/29,40/	**17/56,70/**	**3.96**	**0.04***
Сирене, кашкавал ≥ 1 път/д	8/50,00/	20/44,50/	7/38,90/	15/50,00/		NS
Месо 2-4 пъти/сед	5/31,30/	10/22,20/	**1/5,60/**	**9/30,00/**	**3.81**	**0.051**$^{\#}$
Пиле -2-4пъти/сед	**5/31,30/**	10/22,20/	**1/5,60**/	**9/36,70/**	**5.74**	**<0.05**$^{+\#}$
Колбаси ≥ 1 път/д	**5/31,30/**	5/11,10/	**6/33,30/**	**0/0/**	**11.61**	**<0.01*$^{\#}$**
Риба 1-2 пъти/сед	6/37,60/	**14/31,10/**	6/33,40/	**18/60,00/**	**6.1**	**0.013”**
Маргарин ≥ 1 път/д	**4/25,00**/	7/15,50/	**4/22,30/**	**1/3,30**	**5.191**	**<0.05*$^{\#}$**

Олио ≥ 1 път/д	8/50,00	23/51,10/	7/38,90/	9/30,00/		NS
Зехтин ≥ 1 път/д	4/25,10	9/20,00/	6/33,30/	11/36,70/		NS
Торти ≥ 1 път/д	3/18,80	5/11,10/	2/11,10/	3/10,00/		NS
Шоколад ≥ 1 път/д	3/18,80	9/20,00/	5/27,80/	5/16,70/		NS
Безалкохолни напитки със захар ≥ 1 път/д	6/37,50/	23/29,60/	3/16,70	5/16,60/		NS

p* – между група 1 и контролната група; p# –между група 3 и контролната група; p'' - между група 2 и контролната група; p^{+}-между група 1 и група 3; NS – несигнификантна статистическа значимост; χ^2 – стойност на Хи-квадрат

От анализа на данните се установи значима разлика в честотата на консумация на някой хранителни продукти между групите, както и между групите и контролите. Трите групи пациентки консумират по-често хляб „Добруджа" от контролната група. Всеки ден пълнозърнест хляб консумират едва 15-30% от жените в четирите групи, а овесени ядки - единични представителки от групите. Група 3 по-често консумира варени картофи от група 1 и контролната група. Мляко и млечни продукти един път или повече от един път дневно консумират повече от 50% от контролната група, докато този процент в трите групи се движи между 25-35% за млякото и 40-50% за млечните продукти. Група 1 значимо по-рядко консумира мляко от контролната група. Месо и пиле 2-4 пъти седмично консумират едва 5,6% от група 3, значимо по-нисък процент в сравнение с контролната група (30%) и група 1 (31%). Риба един-два пъти седмично консумират около 60 % от контролната група и около 30% от жените в групите на пациентките. Статистически значима разлика в консумацията се установи само между група 2 и контролната група. Група 1 и група 3 консумират значимо по-често колбаси и маргарин от контролите. При приемът на зеленчуци, плодове, растителни масла, захарни изделия и шоколад, безалкохолни напитки със захар не установихме значими разлики в честота на консумация. Редовно консумират зеленчуци около 60-66% от група 1,2 и контролната група и 44,5 % от група 3. Плодове един път и повече един път на ден консумират около 28-44% от жените в групите на пациентките и около 53,3% от жените в контролната група. Жените от трите групи пациентки консумират по-често олио отколкото зехтин, докато жените от контролната група еднакво често консумират и олио и зехтин.

В хода на анализа се установи, че групата с редукция на тегло по-често консумира хляб добруджа от групата с наддаване на тегло (p=0.05) и от контролната група (p<0.01), по-често консумира колбаси от контролите (p=0.01) и маргарин от контролната група (p<0.01) и от групата с наддаване на тегло (p=0.05), по–рядко консумира мляко от контролите (p<0.01). Групата с наддаване на тегло по-често консумира хляб добруджа (p<0.01) и колбаси (p<0.01) от контролите, но по-рядко риба (p<0.01).

5.4.ХЕМАТОЛОГИЧНИ И БИОХИМИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

При всички пациентки бяха изследвани стандартни хематологични и биохимични показатели. При контролната група жени бяха изследвани някой биохимични параметри. На табл.15 са представени резултатите от биохимичните изследвания на контролите и същите показатели при пациентките.

Табл.15. Сравнителен анализ на някои биохимични показатели между групата на пациентките и контролната група жени.

Показатели	**Пациентки**		**Контроли**		**P стойност**
	Средно ±SD	**n**	**Средно ±SD**	**n**	
Глюкоза (mmol/l)	5,30± ,64	78	4,93± 0,33	30	**0.000**
Пикочна к-на (umol/l)	257,14± 78,15	77	215,23±48,69	30	**0.001**
АСАТ (U/l)	22,01± 8,92	79	15,70 ±3,41	30	**0.000**
АЛАТ (U/l)	19,08± 10,57	79	11,27 ±3,63	30	**0.000**
ГГТ (U/l)	24,16± 22,49	77	13,50± 6,12	30	**0.000**
Общ холестерол (mmol/l)	5,13± 1,24	78	4,58± 0,54	30	**0.002**
ЛВП (mmol/l)	1,33± 0,34	78	1,76 ±0,32	30	**0.000**
ТГ (mmol/l)	1,03± 0,72	78	0,67± 0,24	30	**0.000**

Резултатите демонстрират, че средните стойности на изследваните параметри при цялата група пациентки е в референтни граници. Въпреки това, при сравняване на стойностите с контролната група, се установяват статистически значими разлики при всички показатели.

В групата на пациентките бяха проведени по-обширни хематологични и биохимични изследвания, които са представени на табл.16.

Табл.16. Хематологични и биохимични показатели при трите групи пациентки.

Показатели	**Група 1**		**Група 2**		**Група 3**		**P стойност**
	Средно ±SD	**n**	**Средно ±SD**	**n**	**Средно ±SD**	**n**	
SUE (mm/h)	12,73±11,45	15	10,49±8,45	41	12,71±6,84	17	0.565
Hb (g/L)	139,18±10,16	15	139,18±11,29	45	140,94±9,79	18	0.828
RBC (T/L)	4,57±0,28	15	4,71±,42	45	4,7±0,29	18	0.419
Hct (L/L)	0,42±0,02	15	0,42±,04	45	0,42±0,03	18	0.900
MCV (fl)	93,29±4,01	14	90,20±7,74	45	90,47±7,48	17	0.367
MCH (pg)	30,71±1,33	14	29,87±2,57	45	30,12±2,34	17	0.500
Левкоцити (G/L)	6,75±2,19	14	7,79±2,65	45	7,44±1,38	18	0.299
Лимфоцити (G/L)	2,19±0,59	15	2,20±,54	43	2,25±0,54	18	0.940
Глюкоза (mmol/l)	5,18±,578	15	**5,23±,65**	45	**5,58±0,64**	18	0.053’
Тромбоцити (G/L)	319,0±102,47	15	309,18±76,23	45	337,06±96,82	18	0.518
Урея (mmol/l)	4,47±1,71	15	4,33±1,50	40	4,56±1,08	18	0.845
Креатинин (umol/l)	65,25±10,84	15	62,77±9,13	44	66,0±7,75	18	0.386
Пикочна к-на (umol/l)	247,56±86,39	16	**246,64±75,5**	44	**293,35±70,06**	17	**0.036’**
Na^+ (mmol/l)	140,94±2,44	16	139,58±2,73	45	140,39±2,28	18	0.153
K^+ (mmol/l)	4,47±0,39	16	**4,27±,42**	44	**4,54±0,41**	18	**0.021’**
Cl^- (mmol/l)	105,29±2,76	16	104,75±3,11	44	104,56±3,33	18	0.759
АСАТ (U/l)	23,41±13,13	16	21,18±7,22	45	22,78±8,26	18	0.629
АЛАТ (U/l)	18,24±9,89	16	18,44±9,88	45	21,44±12,92	18	0.563
ГГТ (U/l)	22,69±14,97	16	23,28±25,90	43	27,76±19,53	17	0.756
АФ (U/l)	58,37±16,18	16	57,58±21,24	43	65,89±16,29	18	0.298
Общ холестерол (mmol/l)	5,02±1,36	16	**4,95±1,05**	44	**5,69±1,48**	18	**0.033’**
ЛНП (mmol/l)	2,96±1,03	16	2,99±,87	44	**3,66±1,35**	18	**0.05** 0.023’**
ЛВП (mmol/l)	1,32±,32	16	1,35±,36	44	1,30±,32	18	0.888
ЛМНП (mmol/l)	0,79±,60	16	0,61±,26	43	0,73±,24	18	0.161
Аро-В (mmol/l)	3,61±1,42	16	**3,55±0,99**	41	**4,35±1,58**	17	**0.027’**

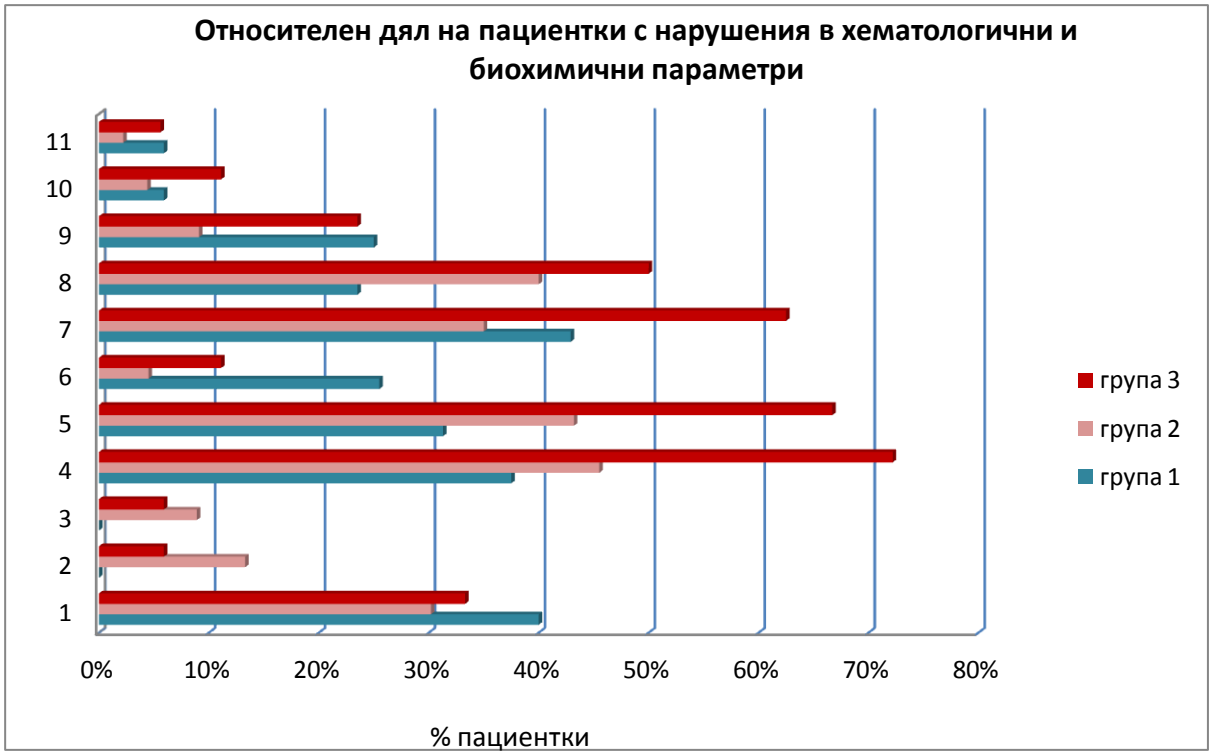
ТГ (mmol/l)	**1,33±1,21**	16	**0,91±,54**	44	1,08±,40	18	**0.043***
Хол/ЛВП	3,94±1,77	14	**3,82±1,15**	40	**4,74±2,21**	16	0.051’

р* - р между група 1 и група 2; р**- р между група 1 и група 3; р‘ - р между група 2 и група 3

И в трите групи пациентки средните стойности на хематологичните показатели са в референтни граници. В Група 3 някой от биохимичните показатели – общ холестерол, ЛНП, съотношението общ холестерол/ЛВП, както и Аро-В са със стойности над горна референтна граница. Установихме и наличие на статистически значима разлика в средните стойности на показателите серумен K^+, пикочна к-на, общ холестерол, ЛНП, Аро-В между Група 2 и Група 3, както и статистически значими по-високи стойности на ТГ в Група 1 в сравнение с Група 2. При анализа на данните се забелязват стойности на „р” на границата на определената за статистическа значимост за показателите Хол/ЛВП, глюкоза между Група 2 и Група 3 (р=0.051; р=0.053) и за ЛНП, глюкоза между Група 1 и Група3 (р=0.05; р=0.063). Въпреки близките средни стойности на някои от изследваните показатели между Група 1 и Група 2 и установените значими разлики в нивата на показатели между Група 2 и Група 3, не установяваме значими разлики в средните стойностите на тези параметри между Група 1 и Група 3, вероятно поради по-малкия брой пациентки в група 1 и по-голямото стандартно отклонение.

При анализа на данните установяваме, че средните стойностите на хематологичните параметри и повечето от биохимичните показатели в трите групи са в референтни граници, но въпреки това във всяка група има пациентки с показатели извън референтните граници (фиг.8).

Фиг.8. Относителен дял на пациентките в трите групи със стойности на някой хематологични и биохимични параметри извън референтни граници



Легенда:

1. Лимфоцити <1,8 (G/L)	7.Хол/ЛВП > 3,8
1. MCV < 82(fl)	8.Глюкоза > 5,6 (mmol/l)
2. MCH < 26,5 (pg)	9.Пик.к-на > 340 (umol/l)
3. Холестерол > 5 (mmol/l)	10.АЛАТ > 41 (U/l)
4. ЛНП > 3 (mmol/l)	11.АСАТ > 42 (U/l)
5. ТГ>1,7 (mmol/l)	

Резултатите демонстрират, че относителният дял на пациентките с нормални стойности на лабораторните показатели е над 50% и в трите групи. Изключение прави група 3 по отношение на показатели от липидния профил - общ холестерол, ЛНП, Хол/ЛВП - над 50% от пациентките в групата са с повишени стойности над горна референта граница на нормата.

Потърсени са и разлики в средните стойности на някои биохимични показатели между трите групи пациентки и контролната група. Резултатите са представени на табл.17.

Табл.17. Сравнителен анализ на някой биохимични показатели между трите групи пациентки и контролната група жени.

Показатели	Група 1	Група 2	Група 3	Контроли	P стойност
	Средно ±SD	Средно ±SD	Средно ±SD	Средно ±SD	
Глюкоза (mmol/l)	5,18±,578	**5,23±,65**	**5,58±0,64**	4,93± 0,33	**<0.05** [2,3]
Пикочна к-на (umol/l)	247,56±86,39	246,64±75,5	**293,35±70,06**	215,23±48,69	**0.000** [3]
АСАТ (U/l)	23,41±13,13	21,18±7,22	22,78±8,26	15,70 ±3,41	**<0.01** [1,2,3]
АЛАТ (U/l)	18,24±9,89	18,44±9,88	21,44±12,92	11,27 ±3,63	**<0.01** [1,2,3]
ГГТ (U/l)	22,69±14,97	**23,28±25,90**	**27,76±19,53**	13,50± 6,12	**<0,05**[2,3]
Общ холестерол (mmol/l)	5,02±1,36	4,95±1,05	**5,69±1,48**	4,58± 0,54	**0.001**[3]
ЛВП (mmol/l)	1,32±,32	1,35±,36	1,30±,32	1,76 ±0,32	**0.000**[1,2,3]
ТГ (mmol/l)	**1,33±1,21**	0,91±,54	**1,08±,40**	0,67± 0,24	**<0.05** [1,3]

Група 3, която е със средно към тежка степен на тревожно-депресивна симптоматика, са със значимо по-високи стойности на всички разгледани биохимични показатели в сравнение с тези на контролната група. За Група 1 установихме по-високи стойности на чернодробни ензими, ТГ и по-ниски на ЛВП в сравнение с контролната група.

Сравнени са и средните стойностите на хематологичните и биохимични показатели при пациентките с редукция и пациентките с наддаване на телесно тегло и се установяват статистически значими по-високи стойности на някои от изследваните биохимични показатели при пациентките с наддаване на тегло (табл.18). Не се установяват разлики в средните стойности на хематологичните показатели.

Табл.18.Сравнителен анализ на биохимични показатели между пациентките с редукция и пациентките с наддаване на телесно тегло.

Показатели	**Пациентки с редукция на тегло**		**Пациентки с наддаване на тегло**		**p стойност**
	Средно ±SD	n	**Средно ±SD**	n	
SUE(mm/h)	7,56 ±3,65	34	14,87 ±10,41	39	**0.000**
Глюкоза (mmol/l)	5,01 ±0,58	38	5,56± 0,48	42	**0.000**
Пикочна к-на (umol/l)	220,53± 53,6	36	289,29± 82,61	41	**0.000**
АЛАТ (U/l)	14,82 ±5,51	38	22,93 ±12,49	42	**0.000**
ГГТ (U/l)	18,16± 9,28	37	29,85± 29,13	39	**0.021**
АФ (U/l)	51,44± 16,683	36	66,93± 18,69	41	**0.001**
Общ холестерол (mmol/l)	4,71± 0,88	36	**5,49± 1,40**	42	**0.005**
ЛНП (mmol/l)	2,73 ±0,60	36	**3,49± 1,23**	42	**0.001**
ЛВП (mmol/l)	1,45± 0,39	36	1,23± 0,25	42	**0.005**
ЛМНП (mmol/l)	0,51 ± 0,22	36	0,81± 0,40	41	**0.000**
Аро-В (mmol/l)	3,19± 0,72	33	**4,22± 1,44**	39	**0.000**
ТГ (mmol/l)	0,75 ±0,44	36	1,27 0,82	42	**0.001**
Хол/ЛВП	3,26± 0,71	30	**4,64± 1,81**	40	**0.000**

При пациентките с наддаване на тегло показателите общ холестерол, ЛНП, Аро-В и съотношението Хол/ЛВП са със стойности над горната референтна граница. Средните стойности на останалите хематологични и биохимични показатели в двете групи са в референтите граници. Между пациентките с редукция на тегло и контролите се установява статистически значима разлика в средните стойности на показателите АСАТ и ЛВП ($p<0.05$), докато между пациентките с наддаване на тегло и контролите – при всички от изследваните биохимични показатели ($p<0.01$).

5.5.ХОРМОНАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

При всички пациентки са изследвани нивата на ТСХ. На пациентките с метаболитен синдром и затлъстяване е изследван и имунореактивен инсулин (ИРИ). На група от 81 човека (61 пациентки и 20 контроли) са изследвани и серумните нива на адипонектин. Резултатите от изследването на нивата на ТСХ, ИРИ и адипонектин са представени на табл.19.

Табл.19. Хормонални нива на ТСХ, ИРИ и адипонектин при пациентки и контроли

Хормонални показатели	Група пациенти			Контроли			p стойност
	Средна±SD	n	%	Средна±SD	n	%	
ИРИ (mIU/ml)	11,05±5,34	49	59	6,42±4,28	17	56,7	**<0.01**
ТСХ (uIU/ml)	1,89±1,09	80	96,4	1,89±0,69	18	60	0.971
Адипонектин (µg/ml)	14,97±15,91	61	73,5	10,76±3,06	20	66,7	0.054

От таблицата се вижда, че групата на пациентките е със статистически значими по-високи стойности на ИРИ в сравнение с контролите. От пациентките с изследвани нива на ИРИ при 53,1% (n =26) се установи и инсулинова резистентност (HOMA индекс > 2,5)[260]. Нивата на адипонектин са по-високи в групата на пациентките в сравнение с контролите, но разликата в стойностите не достига статистическа значимост (p=0.054).

На табл.20. са представени резултатите от измерените хормонални нива в трите групи пациентки и контроли.

Табл. 20. Сравнителен анализ на хормоналните нива на ТСХ, ИРИ и адипонектин между трите групи пациентки и контролите.

Хормоналани показатели	Група 1		Група 2		Група 3		Контроли		p стойност
	Средна±SD	n	Средна±SD	n	Средна±SD	n	Средна±SD	n	
Инсулин (mIU/ml)	10,43±5,85	9	11,17±4,09	24	11,21±6,85	16	6,42±4,28	17	**0.023**
ТСХ (uIU/ml)	1,69±0,95	17	1,78±1,03	44	2,32±1,27	19	1,89±0,69	18	0.214
Адипонектин (µg/ml)	10,82 ±3,34	11	**18,11± 20,31**	35	10,68 ± 4,15	15	10,76±3,06	20	0.137

Статистически значима разлика установяваме в стойностите на ИРИ между трите групи пациентки и контролната група. Нивата на хормона ТСХ са най-високи в група 3 в сравнение с останалите две групи пациентки и контролите, но разликата в стойностите не достига статистическа значимост - p стойността се доближава до определената за статистическа значимост (p=0.056) при сравнение на средните стойности между група 2 и група 3. В нивата на адипонектина също не установяваме значима разлика при сравнение между трите групи, както и между тях и контролите, въпреки по-високите стойности на хормона в група 2.

На една част от всички пациентки и контроли - група от 80 жени (60 пациентки и 20 контроли) са изследвани и плазмените нива на хормоните лептин, дезацил грелин и нивата на кортизол в 24 ч. урина. Показателите на изследваната група и стойностите на хормоните са представени на табл.21.

Табл.21. Характеристика на пациентките (n=60) и на групата контроли (n=20) с изследвани нива на хормоните лептин, грелин и котизол

Показатели	**Група пациентки**		**Група контроли**		**P стойност**
	Средна±SD	**n**	**Средна±SD**	**n**	
Възраст (години)	34,13 ±9,78	60	34,35± 7,88	20	0.929
ИТМ (kg/m^2)	26,19± 9,01	60	21,89± 2,37	20	**0.001**
ММ (кг)	26,64± 17,54	60	18,49± 5,67	20	**0.002**
ММ (%)	33,22± 14,40	60	30,08± 6,29	20	0.182
HAM-A скор	13,18± 5,93	60	1,35±0,87	20	**0.000**
HAM-D скор	9,48 ±4,52	60	0,45±0,60	20	**0.000**
Стрес тест скор	10,88± 3,96	43	9,05± 3,25	20	0.076
Лептин (ng/ml)	67,79± 54,39	60	35,64±23,64	20	**0.000**
Дезацил грелин (pg/ml)	199,20± 147,39	60	262,78± 157,40	15	0.145
Кортизол (nmol/24 h)	96,22 ±72,57	52	123,78 ±80,99	17	0.191

От проведеното изследване установяваме статистически значими разлики в стойностите на ИТМ, ММ (кг), скорове от скала за тревожност и депресия, нивата на лептин между групата на пациентките и тази на контролите.

Тази изследвана група пациентки се раздели на две субгрупи – група I с лека степен на тревожност и депресивност и група II със средно тежка степен на тревожност и депресивност. На табл.22 са представени характеристиките на изследваните групи, като средните стойности на изследваните показатели са сравнени с тези на контролната група.

Табл.22. Характеристика на пациентките с изследвани нива на хормоните лептин, грелин и кортизол по субгрупи

Показатели	група I		група II		контроли		P стойност
	Средна±SD	n	Средна±SD	n	Средна±SD	n	
Възраст (години)	33,95 ± 9,16	41	34,52± 11,28	19	34,35± 7,88	20	0.972
ИТМ (kg/m^2)	25,29 ± 8,59	41	**28,12 ±9,82**	19	21,890 ±2,37	20	**0.016**$^{\#}$
ММ (кг)	25,72±17,18	41	**28,61 ±18,62**	19	18,49± 5,67	20	**0.046**$^{\#}$
ММ (%)	32,52 ±14,57	41	34,75 ±14,29	19	30,08± 6,29	20	0.533
HAM-A скор	10,12 ±3,97	41	19,79 ± 3,59	19	1,35±0,87	20	**0.000**
HAM-D скор	6,97± 2,52	41	14,89 ±2,77	19	0,45±0,60	20	**0.000**
Стрес тест скор	10,33± 4,13	33	**12,70 ±2,83**	10	**9,05± 3,25**	20	**0.013**$^{\#}$
Лептин (ng/ml)	**65,38 ±56,59**	41	**72,96 ±50,39**	19	35,64±23,64	20	**0.029*** **0.020**$^{\#}$
Дезацил грелин (pg/ml)	218,95 ± 170,46	41	**156,59± 61,89**	19	**262,78± 157,40**	15	**0.041**$^{\#}$
Кортизол (nmol/24 h)	102,23± 81,59	35	83,84± 49,0	17	123,78± 80,99	17	0.303

p* – p между група I и контролна група; p# – p между група II и контролна група

От анализа на резултатите установяваме, че група II е със значимо по-високи стойности на ИТМ, ММ кг, нива на лептин, скорове от психометричните скали и по-ниски нива на дезацил грелин в сравнение с контролната група. Между група I и контролната група не установяваме значими разлики в изследваните показатели, освен в стойности на скоровете от скалите за тревожност и депресия, както и в нивата на лептин. Между стойностите на изследваните показатели в група I и група II не се установи значима разлика.

5.6. КОРЕЛАЦИОНЕН АНАЛИЗ МЕЖДУ ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Проведе се корелационен анализ, като се използва коефициент на Пиърсън /Pearson/ за установяване на силата на корелация между изследваните количествени променливи. Данните за асоциацията между изследваните хормони и показатели за телесен състав от бодиимпедансметрията са представени на табл.23.

Табл.23. Корелационни зависимости между нивата на изследваните хормони и стойностите на ИТМ, ММ (кг), ММ (%) в цялата група изследвани жени.

	Лептин n=80		**Грелин n=75**		**Кортизол n=69**		**Адипонектин n=81**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
ИТМ кг/м^2	0.874	**0.000**	-0.315	**0.006**	-0.195	0.109	-0.251	**0.024**
ММ кг	0.892	**0.000**	-0.300	**0.009**	-0.201	0.097	-0.289	**0.009**
ММ %	0.841	**0.000**	-0.340	**0.003**	-0.270	**0.025**	-0.316	**0.004**

r- корелационен коефициент на Пиърсън; **p** – стойност за статистическа значимост

Установяваме голяма позитивна корелационна зависимост между стойностите на лептин и ММ кг, ИТМ, ММ %; негативна умерена корелационна връзка между стойностите на грелин и ММ %, ИТМ, ММ кг, слаба негативна корелация между нивата на кортизол и ММ % и слаба към умерена корелационна връзка между нивата на адипонектин и ИТМ, ММ кг, ММ %.

Резултатите от проведения корелационен анализ за установяване на степента на взаимосвързаност между стойностите на изследваните хормони и скорове от психометричните скали за тревожност, депресия и стрес са представени на табл.24

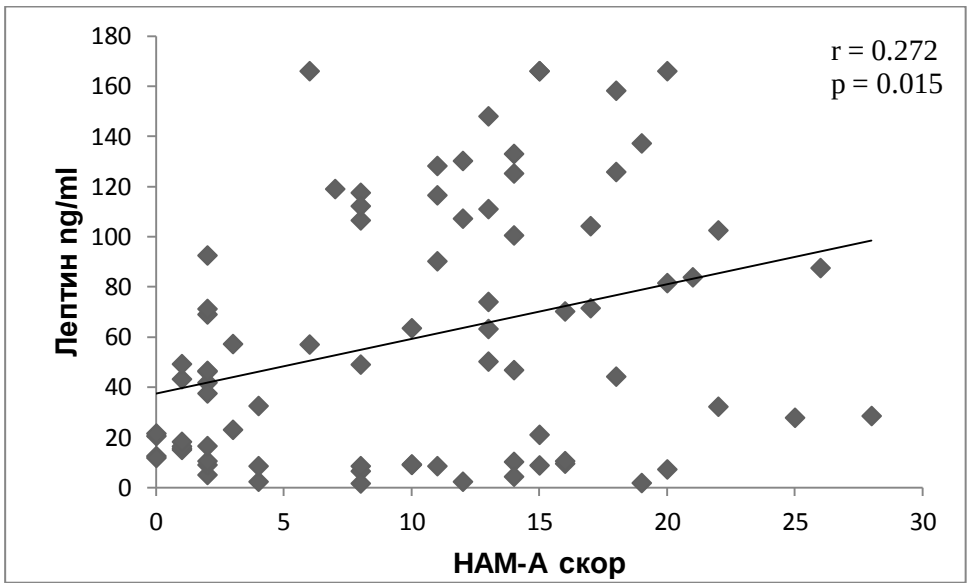
Табл.24. Корелационни зависимости между хормоналните нива и скоровете от психометричните скали в групата изследвани жени.

	Лептин		**Грелин**		**Кортизол**		**Адипонектин**		**ТСХ**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
HAM-A скор	0.272	**0.015***	-0.260	**0.028**	-0.158	NS	0.105	NS	0.104	NS
HAM-D скор	0.240	**0.028**	-0.254	**0.024**	-0.169	NS	0.007	NS	0.097	NS
Стрес тест скор	0.250	**0.048**	0.056	0.676	-0.172	NS	-0.005	NS	0.138	NS

***p< 0.05** след контрол за влиянието на ММ %; NS – несигнификантна статистическа значимост

От проведения корелационен анализ установяваме слаба позитивна зависимост между стойностите на лептин и скоровете от психометричните скали и слаба, негативна зависимост между стойностите на грелин и скоровете от скалите за тревожност и депресия. След контрол за влиянието на мастната маса върху изследваните асоциации, остана значима само корелацията между лептин и HAM-A скор.
На фиг.9 е представена асоциацията между нивата на лептин и скоровете от скалата за тревожност.

Фиг.9. Асоциация между нивата на лептин и скорове от скалата за тревожност в групата изследвани жени.



При провеждането на мултифакторен, стъпков линеен регресионен анализ, използвайки като независими променливи ММ %, тревожност, грелин, възраст и зависима променлива лептин, установяваме, че освен ММ % (B=3.195; p = 0.000), тревожността също е значим предиктор за нивата на лептин (B=1.055; p=0.022). При включване на ИТМ като независима променлива в регресионния модел, тревожността остава статистически незначима като предиктор за нивата на лептин.

Проведе се и корелационен анализ между хормоналните нива и енергиен и макронутриентен прием. Някой от резултатите са представени на табл.25.

Табл. 25. Корелационни зависимости между нивата на лептин и енергиен прием, прием на белтък, мазнини, въглехидрати, добавена захар.

	Енергия kcal		**Белтък** гр		**Мазнини** гр		**Въглехидрати** гр		**Добавена захар** E%	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**P**	**r**	**p**	**r**	**P**
Лептин	0.279	**0.013**	0.187	**NS**	0.272	**0.015**	0.270	**0.016**	0.242	**0.031**

Устновяваме статистически значими слаби, позитивни корелационни зависимости между нивата на лептин и енергиен прием, прием на мазнини, въглехидрати, добавена захар. Между нивата на грелин и посочените параметри не се установи статистически значими корелации. Между нивата на кортизола, адипонектина и количеството консумиран белтък се установи слаба, позитивна корелация (r=0.285; p=0.018 и съответно r=0.249; p=0.025).

В хода на статистическия анализ установяваме и следните асоциации между нивата на изследваните хормони: негативна корелационна връзка между нивата на лептин и грелин. Между нивата на лептин и кортизол, адипонектин не се установи корелационна зависимост. Тези данни са представени на табл.26.

Табл.26. Корелационни зависимости между нивата на лептин и грелин, кортизол, адипонектин.

	Грелин /n=75/		**Кортизол /n=69/**		**Адипонектин /n=77/**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Лептин	-0.355	**0.002**	-0.219	0.071	-0.199	0.082

Между нивата на останалите хормони по между им /грелин, кортизол, адипонектин, ТСХ/ също не се установяват значими корелационни зависимости.

Потърсени са и корелации между показатели за телесен състав и скоровете от психометричните скали в изследваната група жени. Резултатите са представени на табл.27.

Табл.27. Корелационни зависимости между скоровете от психометричните скали и показатели от бодиимпедансметрията.

	ИТМ кг/м2		ММ кг		ММ %	
	r	**p**	**r**	**P**	**r**	**p**
HAM-A скор	0.311	**0.001**	0.330	**0.000**	0.239	**0.011**
HAM-D скор	0.243	**0.01**	0.260	**0.006**	0.196	**0.038**
Стрес тест скор	0.323	**0.002**	0.311	**0.003**	0.370	**0.000**

Установяваме позитивни, слаби към умерени корелационни зависимоти между скоровете от психометричните скали и представените показатели за телесен състав. Освен тях анализът на данните демонстрира и корелация между скоровете от стрес теста и скоровете от скалите за тревожност и депресия (r =0.344 p= 0.001 и съответно r=0.260 p=0.013).

Проведе се и мултивариационен стъпков линеен регресионен анализ, като зависима променлива се включи тревожността и депресията, а като независими променливи са включени възраст, стрес, ИТМ, ММ кг и се установи, че позитивни предиктори за тежестта на тревожната симптоматика освен стреса (B=0.715; p=0.000) е и ММ (B = 0.296; p= 0.001), а за депресивната симптоматика е ММ (B=0.092; p=0.006). При включване в регресионния модел на ИТМ и ММ кг като зависими променливи и стрес, тревожност, депресия, възраст, енергиен прием като независими променливи се установи, че стресът (B=0.483; p=0.034) , тревожността (B=0.270; p=0.023), възрастта (B=0.185; p=0.017) са значими позитивни предиктори за стойностите на ИТМ, а за нивата на ММ остават тревожността (B=0.745; p=0.001), енергийния прием (B=0.006; p=0.016) и възрастта (B=0.345; p=0.024). Депресията, в условията на мултивариационен регресионен модел, в който е включена и тревожността, остава несигнификантен предиктор за нивата на ММ, вероятно поради силната корелационна връзка с тревожността.

Установи се и статистически значима слаба позитивна корелация между приема на въглехидрати и стрес тест скора (r=0.214; p=0.041). Слаба, позитивна корелация се установи и между показателите за телесен състав - ММ кг и енергиен прием, прием на белтък и мазнини (r~ 0.218; p<0.05) и между НММ кг и същите показатели (r~ 0.261; p<0.05).

При провеждането на корелационен анализ между стойностите на ИТМ, ММ и стойностите на биохимичните показатели се установи положителна значителна корелационна зависимост между ИТМ, ММ и глюкоза,

пикочна киселина (r ~ 0.523; p=0.000), умерена корелационна връзка между ИТМ и АЛАТ, ГГТ (r ~ 0.340; p<0.01) и слаба между ММ и АЛАТ, ГГТ (r ~ 0.289; p<0.05), между стойностите на ИТМ, ММ и общ холестерол, ЛНП – слаба (r~ 0.282; p<0.05), а с ТГ умерена корелационна връзка (r~ 0.382; p<0.01), между стойностите на ИТМ, ММ и ЛВП – отрицателна корелационна връзка (r ~ -0.331; p<0.01). Проведе се и мултивариационен линеен регресионен анализ, при които като зависима променлива е включен един от метаболитните показатели АЛАТ, АСАТ, ГГТ, общ холестерол, ЛНП, ЛВП, ТГ, глюкоза, пикочна киселина, а като независими ИТМ, ММ, тревожност, депресия, стрес и останалата част от изброените метаболитните показатели с изключение на този, които е използван за зависима променлива. Установи се, че ММ е предиктор на нивата на холестерол (B=0.021 p=0.041), ЛНП (B=0.006;p=0.007), ТГ (B=0.014; p=0.000) и ЛВП (B = -0.007; p=0.001), а ИТМ е предиктор на нивата на глюкоза (B=0.039; p=0.000) и пикочна киселина (B=4,749; p=0.000).

5.7.ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ХРАНИТЕЛНИЯ СТАТУС, ХРАНИТЕЛНИЯ ПРИЕМ И ПСИХОПАТОЛОГИЧНИТЕ СИМПТОМИ НА ТРЕВОЖНОСТ И ДЕПРЕСИЯ ПРИ ЧАСТ ОТ ГРУПАТА НА ПАЦИЕНТКИТЕ

След период от 18 до 24 месеца след хоспитализацията на пациентките се организира повторен преглед с цел етапна оценка на състоянието и на дълготрайните ефекти на приложения терапевтичен подход.

На прегледа се отзоваха общо 20 пациентки, което представлява 24,1 % от първоначалната група.

Останалата част от първоначалната група хоспитализирани пациентки – 63 на брой (75,9%) не реализираха повторния преглед по следните причини - 3 (3,6%) бяха бременни, 15 (18,1%) съобщиха, че имат затруднения да се отзоват на поканата поради работа и ангажименти, 12 от първоначалната група (14,5%) съобщиха, че се чувстват по–добре и не дойдоха на повторен преглед, 7 (8,4%) съобщиха, че не намират промяна в състоянието си, 6 (7,2%) съобщиха, че са с влошено състояние и не желаят да дойдат, с 20 от

жените (24,1%) не успяхме да се свържем поради промяна в адрес и липса на точни координати.

На пациентките, които се явиха в клиниката за повторен преглед, са проведени следните измервания и изследвания:

1. Бодиимпедансметрия на „Танита TBF – 401A”
2. Оценка на хранителните навици, 24 часов re-call, анкета за честота на хранителния прием
3. Скалите на Хамилтън за тревожност и депресия (HAM-A и HAM-D) и оценка на тежестта на стреса чрез стрес тест анкетата

Резултатите, получени от тези изследвания са сравнени с резултатите на същите пациентки от преди 24 месеца.

По анамнестични данни никоя от изследваните след 24 месеца пациентки не се е проследявала редовно след дехоспитализация по отношение на хранителния статус, хранителен режим, метаболитни показатели и психопатологичните симптоми. Предписаната психофармакологична терапия (селективни инхибитори на обратния захват на серотонина и антагонисти на серотонини, бензодиазепини, някой билкови препарати, хранителни добавки) е приемана за твърде кратък период от време след изписването (един до два месеца), след което е била прекратявана самоволно. Преобладаващата част от пациентките не са спазвали предписания диетичен режим и не са осъществили препоръчаните промени в начина си на живот.

5.7.1. Сравнителен анализ на показателите за телесен състав преди и след 24 месеца при проследените пациентки (n=20)

Пациентките са измерени отново на „Танита TBF – 401A” от същото лице, което е извършило замерванията преди 2 години. От тези 20 пациентки се установи, че 4 са с поднормено тегло, 4 са с нормално и 3 с наднормено тегло и 9 са със затлъстяване.

Получените резултати от биоимпедансметрията (ИТМ2, ТТ2, ММ кг 2, ММ % 2, НММ2) са съпоставени с резултатите при постъпване (ИТМ1, ТТ1, ММкг1, ММ%1, НММ1) При използване на статистически метод Wilcoxon Signed Ranks test за сравнение на стойностите на две свързани

променливи отдалечени във времето се установи, че няма статистически значима разлика в измерените средни стойности при първоначалния преглед и при последващата след 24 месеца визита. На табл. 28 са представени резултатите от измерени стойности на ИТМ при първоначален преглед (ИТМ1) и при проследяващата визита (ИТМ 2).

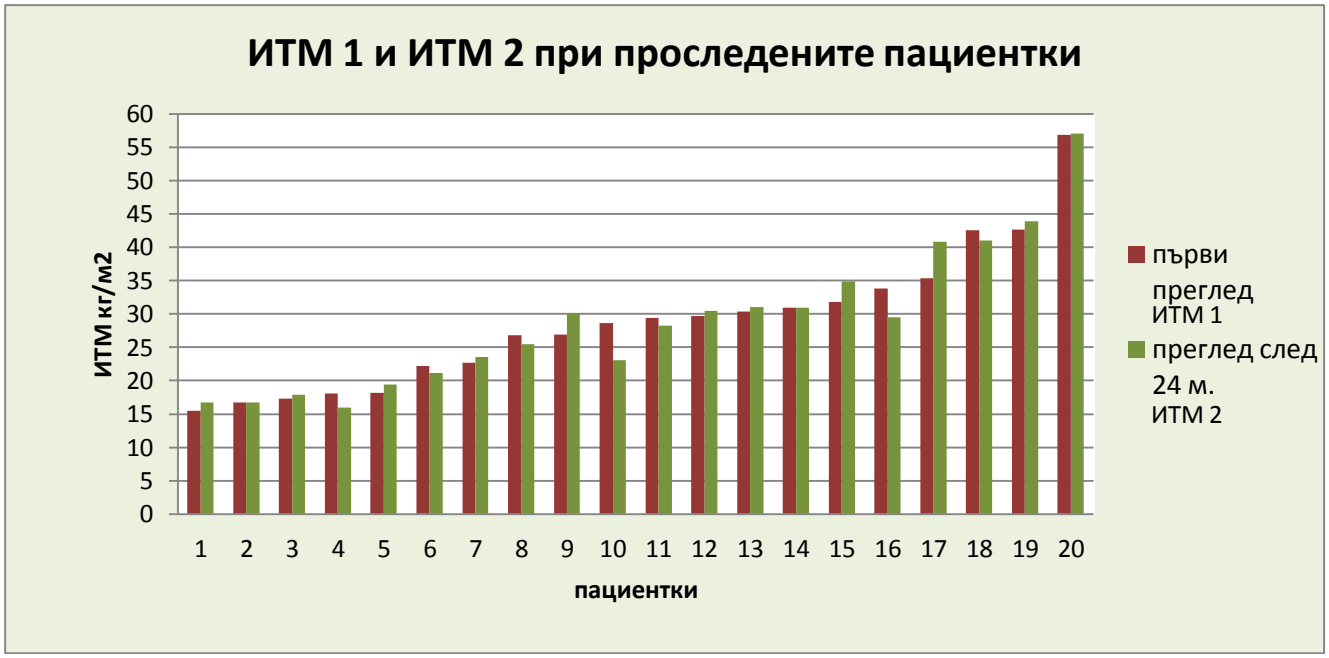
Табл.28. Динамика на средните стойности на ИТМ при проследените пациентки

Пациентки	**ИТМ**	**Средни стойности**	**SD**	**Средна стойност на разликата**	**z**	**p стойност**
Пациентки с поднормено тегло /n=4/	**ИТМ 1**	16,90	1,09	**-0,075**	0,00	1.00
	ИТМ 2	16,83	0,79			
Пациентки с нормално и наднормено тегло /n=7/	**ИТМ 1**	25,96	5,26	**-1,628**	-1,609	0.108
	ИТМ 2	**24,33**	3,65			
Пациентки със затлъстяване /n=9/	**ИТМ 1**	36,32	9,46	1,467	-1,820	0.069
	ИТМ 2	**37,79**	8,94			

z- стойност на коефициента **z** при Wilcoxon test

Въпреки че не се установи статистически значима разлика между стойностите на ИТМ 1 и ИТМ 2 при пациентките с поднормено, нормално и наднормено тегло, и тези със затлъстяване, при анализ на индивидуалните стойности на ИТМ се забелязва наличие на промяна при повечето пациентки. Резултатите са представени на фиг. 10.

Фиг.10. Динамика на индивидуалните стойности на ИТМ при проследените пациентки



7.1 Анализ на промените в режима на хранене, на данните от 24 часов re-call и от анкета за честота на хранителен прием след 24 месеца

От анализа на режима на хранене при проследената група жени установяваме, че 4 (20%) от тях са подобрили хранителния режим, като са включили редовна сутрешна закуска и/или междинна закуска – от тях 2 са с поднормено тегло и 2 са с нормално тегло, 7 (35%) са влошили хранителния режим, като са започнали да изпускат сутрешната закуска и/или междинната закуска – от тях 5 са със затлъстяване, една с наднормено тегло и една с поднормено тегло, от останалите 9 жени – 5 (25%) имат неправилен режим на хранене, който са запазили във времето, а 4 (20 %) имат хранителен режим, съответстващ на принципи на здравословно хранене.

По отношение на енергоприема и приема на макронутриенти не се установи статистически значима разлика в сравнение с първоначалните резултати. При анализ на индивидуалните резултати на пациентките, установяваме следните промени: 7 от пациентките са увеличили енергиен (Е) и макронутриентен (М) прием, както и телесното тегло и ИТМ – три от тях при първоначалния преглед са били с поднормено телесно тегло (едната от тях преминава в групата с нормално телесно тегло), 4 от тях са със затлъстяване. При 4 от пациентките констатираме намален Е и М

прием и редукция на телесното тегло и ИТМ – една от тях е била с поднормено телесно тегло, една с наднормено т.т, и две със затлъстяване при първоначален преглед. При останалите 9 не се установи еднопосочна промяна между Е и М прием и телесното тегло и ИТМ. Като цяло при 9 от проследените жени намираме промяна на телесното тегло в желаната посока (при 6 от тях посоката на промяна на Е и М прием и телесното тегло е еднопосочна). При 9 от пациентките наблюдаваме влошаване на телесното тегло и ИТМ (като 8 от тях са със затлъстяване).

По отношение честотата на консумация на хранителни продукти, използвайки непараметричен тест (Wilcoxon Signed Ranks Test) за анализ на данните от анкетата за честота на хранителен прием на определени хранителни продукти, се установяват съществени изменения в консумацията на някой от тях. Честота на хранителния прием на хляб добруджа (z = -2,43; p=0.015), спагети (z = -2,43; p=0.015), пържени картофи (z = -2,36; p=0.018), компоти (z=-2,09; p = 0.036), маргарин (z=-2,09; p = 0.036) и безалкохолни напитки със захар е намаляла (z=-3,07; p = 0.002), а на ядки се е увеличила (z=-2,37; p=0,018).

7.2 Анализ на промените в скоровете на психиметричните скали след 24 месеца (n=20)

При анализа на скоровете от психометричните скали след 24 месеца се установи статистически значимо намаление на тежестта на тревожните и депресивни симптоми при пациентките с нормално и наднормено телесно тегло и при пациентките със затлъстяване (табл.29). Пациентките с поднормено телесно тегло са без значими промени в тежестта на тревожно-депресивната симптоматика. По отношение на резултатите от стрес теста не се установяват значими различия при дълготрайното проследяване – нивото на стреса при проследената група остава ниско (скор на стрес теста при контролен преглед - 9,81 с/у скор на стрес тест при първи преглед - 10,7; p= 0.289).

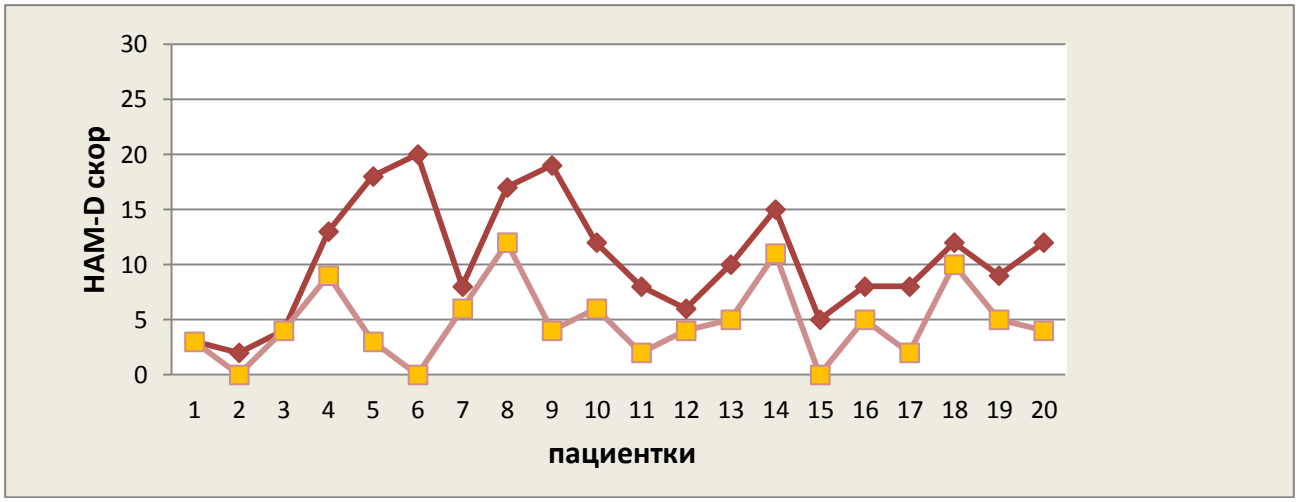
Табл.29. Сравнение на скоровете от скалите за тревожност (HAM-A) и депресия (HAM-D) при първи преглед и след 24 месеца (n=20).

Пациентки	Скали	Средни стойности	SD	Средна стойност на разликата	z	p стойност
Пациентки с поднормено тегло (n=4)	**HAM-A1**	6,0	5,416	**0,5**	-0.365	0.715
	HAM-A2	5,50	4,203			
	HAM-D1	5,5	5,066	**1,5**	-1,342	0.180
	HAM-D2	4,0	3,742			
Пациентки с нормално и наднормено тегло (n=7)	**HAM-A1**	17,71	5,090	**9,857**	-2.366	**0.018**
	HAM-A2	**7,86**	4,298			
	HAM-D1	13,00	5,260	**8,143**	-2,371	**0.018**
	HAM-D2	**4,86**	3,848			
Пациентки със затлъстяване (n=9)	**HAM-A1**	14,11	4,045	**5,778**	-2,499	**0.012**
	HAM-A2	**8,33**	3,742			
	HAM-D1	10,67	4,416	**5,667**	-2,673	**0.008**
	HAM-D2	**5,00**	3,500			

z- стойност на коефициента **z** при Wilcoxon test

Индивидуалните промени в скоровете на скалите за тревожност и депресия при проследяване след 24 месеца са представени на фиг.11.

Фиг.11. Сравнение на индивидуалните скорове от психометричните скали за тревожност и депресия при първи преглед и след 24 месеца.



От цялата група проследени пациентки при единадесет от тях (n=11) се установи и промяна в степента на тежест на тревожно-депресивната симптоматика в сравнение с първоначален преглед – от група с по-тежка степен на тревожно-депресивни симптоматика преминават в група с по-лека степен на изява на съответните симптоми (скорове от психометричните скали за групата: HAM-A 1скор (първи преглед) – 17,3 с/у HAM-A 2 скор (преглед след 24 м.) - 7,9; p=0.004 и HAM-D 1 скор – 13,7 с/у HAM-D 2 скор – 5,4; p=0,003). При тази група пациентки се демонстрира съществено увеличение на приема на алкохол (табл.30).

Табл.30. Прием на алкохол преди и след 24 месеца при пациентките с намаление на степента на тежест на тревожно-депресивната симптоматика (n=11)

Пациентки (n=11)	**Средни стойности**	**SD**	**Средна стойност на разликата**	**z**	**p стойност**
Алкохол 1 (E%)	**6,54**	21,71	-45,73	-2.207	**0.027**
Алкохол 2 (E %)	**52,27**	62,27			

z- стойност на коефициента **z** при Wilcoxon test
Легенда: Алкохол 1 – количество приет алкохол, изразен в енергийни процента, при първи преглед; Алкохол 2 - количество приет алкохол при проследяващ преглед.

При анализа на данните установяваме, че 6 от пациентките в тази група са осъществили положителна промяна в теглото и ИТМ, а 2 пациентки са влошили показателите телесно тегло и ИТМ.

В групата пациентки, при която не установяваме промяна в степента на тежест на тревожно-депресивната симптоматика (n=9), не установяваме и промяна в количеството приеман алкохол преди и след 18-24 месеца. Тази група пациентки са и със съществено по-ниски стойностите на скоровете от скалите за тревжоност (HAM-A1 – 9,3) и депресия (HAM-D1 - 6,4) при първоначален преглед в сравнение с другата група жени (p=0.001). От тези пациентки три са с подобрение в телесното тегло, ИТМ, енергиен и макронутриентен прием.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

В настоящата работа успяхме да оценим хранителния статус и хранителен прием, да изследваме някой метаболитни и ендокринни показатели при пациентки с тревожно-депресивни симптоми. Проучвания на метаболитни нарушения, хормонални промени, влияние на храненето и хранителни компоненти върху психоемоционалното състояние са обект на изследване и за чуждестранни учени.

Стрес, тревожно-депресивни симптоми и хранителен статус

В настоящото проучване установихме, че изследваната от нас група пациентки са развили тревожно-депресивни симптоми след преживяно стресогенно събитие или в хода на хроничен стрес. Нашите резултати също така демонстрираха, че стресът увеличава тежестта на симптомите на тревожност и депресия. Добре известно е че тревожността, депресията, както и други емоции като гняв, апатия обичайно съпътстват хроничния стрес (43). Когато стрес отговорът е активиран твърде продължително време и е неадекватен по сила е възможно нормалните емоционални реакции да прерастнат в психопатологични симптоми, които да сформират тревожно или депресивно разстройство (261,262).

Въпреки че стресът присъства в ежедневието на всеки и всички изследвани пациентки съобщиха за наличие на стрес в живота им, не всички преживели стресогенно събитие или подложени на хроничен стрес развиват психопатологични оплаквания. Една част от пациентките бяха без значими тревожно-депресивни симптоми (табл.2). Женският пол, възрастта, ранният и предишният опит (38), генетичната предиспозиция, стратегиите за справяне, поведенчески и когнитивен отговор (30) повлияват тежестта на индивидуалния стрес отговора към стрес стимули (263). Значение има и типа на стресора. Според данните на Ostrander и сътр. хроничният непредсказуем стрес предизвиква намален отговор на ХХН ос към нови стресори (264), което допринася за нарушаване на устойчивостта на организма към бъдещи стресогенни преживявания.

Проучването и познаването на тези фактори биха могли да ни помогнат в разработването и прилагането на социални програми и поведенчески интервенции сред

рискови групи. Това би допринесло за намаляване на тежестта на хроничния стрес, както и за превенция на развитието на стрес свързани тревожно–депресивни симптоми.

От проведения анализ на антропометрични показатели и показатели на телесния състав установихме, че почти всички пациентки със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика са с нарушен хранителен статус (87,9%) - една част от тях /53%/ са с наднормено телесно тегло и затлъстяване, а друга част са с поднормено телесно тегло /34,9%/ (табл.3). Въпреки липсата на статистически значими разлики в средните стойности на повечето показатели за телесен състав между групата на контролите и групите без клинично значима и с лекостепенна тревожно-депресивна симптоматика (група 1 и група 2) (табл.6), установихме, че голяма част от пациентките в тези групи са с нарушен хранителен статус (табл.7). Близките средни стойности на показателите за телесен състав можем да свържем с наличието на приблизително еднакъв процент пациентки с редукция на тегло и такива с наддаване на тегло в групите 1 и 2 (фиг1). Групата с най-тежка степен на тревожно-депресивна симптоматика е с най-високи стойности на ИТМ, ММ кг, ММ % (табл.6.) в сравнение с останалите две групи пациентки. Освен тези резултати установихме и значима асоциация между тежестта на тревожните и депресивните симптоми и стойностите на ИТМ, ММ (кг и %) (табл.27). Метаанализи на срезови и проспективни проучвания също демонстрират асоциация между депресия, тревожност и затлъстяване (65,66,265). Въпреки установените асоциация, при проведеният многофакторен линеен регресионен анализ, след включване на тревожността в модела, депресията губи своята значимост като предиктор за стойностите на ИТМ и ММ, вероятно поради силна корелационна зависимост с тревожността, дължаща се най-вероятно на припокриване на голяма част от депресивните с тревожните симптоми при използваните скали. Според проучвания на Lupino и сътр. разстройства на настроението се считат за значим рисков фактор за развитие на затлъстяване и свързани метаболитни заболявания (65). Leonore и сътр. също установяват, че депресивността увеличава риска за затлъстяване, но не установяват такава зависимост за поднорменото и наднорменото телесно тегло (266). Предполага се, че ниската социална и двигателна активност (266,267), трудност за придържане към промените в стила на живот (268), нездравословен избор на храни (65) опосредстват развитието на затлъстяване при депресия и тревожност (267).

От друга страна хората със затлъстяване са с увеличен риск (около 55 %) за развитие на депресия (65). Скорошни изследвания също така демонстрират, че ИТМ е независим предиктор за развитие на депресивни и тревожни разстройства (269,270). Ние установихме, че освен стресът, мастната маса са значими позитивни предиктори за тежестта на тревожните симптоми. van Reedt Dortland и сътр. установяват, че абдоминално затлъстяване /централното натрупване на мастна маса/ е по-добър предиктор за риска от депресия и тревожност отколкото теглото или ИТМ (271). Предполага се, че ексцесивният прием на наситени мастни киселини и метаболитно-ендокринните промени, които настъпват са общ патогенетичен механизъм в развитието на метаболитните и афективни разстройства (268,271).

Анализът на резултатите демонстрира и позитивна корелационна зависимост между тежестта на стреса и стойностите на ИТМ, ММ (кг и %) (табл.27), като стресът се установи, че е значим позитивен предиктор само за стойностите на ИТМ. Нашите резултати са в съответствие с резултати от други проучвания, които установяват асоциация между стреса и телесното тегло, ИТМ (62, 272). Според някои изследователи тази асоциация се наблюдава само при жените (272,273) и стрес-свързаното хранене може да доведе до увеличение на теглото и ИТМ. Предполага се, че жените са по-склонни да използват храната като средство за справяне със стреса, докато мъжете използват други поведения (272). Голямо проспективно проучване Whitehall II при мъже и жени установява, че работният стрес увеличава вероятността от наддаване на тегло за 5 годишен период от време при тези с по-висок ИТМ, но предсказва загуба на тегло при слаби индивиди, и този двупосочен ефект се наблюдавал само при мъже (274). Наддаването на тегло може да се дължи освен на увеличен енергиен прием и на намалена физическа активност, поради което изследването на енергийния разход също е важен елемент при проучването на зависимостта между стреса и покачването на килограми. По отношение на зависимостта между стреса и физическата активност някои проучвания (275,276), докладват за липса на асоциация, докато в едно изследване (277) установяват намаляване на физическата активност в стресовия период.

От друга страна според Barry и сътр. жените с наднормено тегло са по-уязвими към стресогенни събития отколкото жените с нормално тегло (278). Интригуващи данни сочат, че слабите индивиди вероятно по-слабо реагират на психологически стрес.

В тази връзка се установява, че средната загуба на тегло (около 19 %) при обезни жени води до редуциран отговор на кортизола при интравенозно приложение на КРХ (279).

Освен нарушенията в хранителния статус при изследваната група пациентки установихме и отклонения в някои метаболитни показатели. При групата с най-тежка степен на тревожно-депресивна симптоматика (група 3), както и при повече от 50 % от пациентките в групата (фиг.8) наблюдаваме увеличени стойности над референтни граници на някой от изследваните метаболитни параметри (табл.16) – холестерол, ЛНП, ЛВП, глюкоза. Установихме и значими разлики в стойностите на всички биохимични показатели при групата на пациентките в сравнение с контролната група жени (табл.15), като при разделение на пациентките на подгрупи забелязваме, че тези разлики идват основно от група 3 (талб.17.). Тази група е и с най-високи стойности на ИТМ и количесто ММ в сравнение с останалите 2 групи пациентки и преобладават жените, които са наддали телесно тегло. Те демонстрират увеличени стойностите на биохимичните показатели в сравнение с групата с редукция на тегло и контролите (табл.18.). За влиянието на теглото и ММ върху някои метаболитни показатели можем да съдим и от проведения мултивариационен линеен регресионен анализ. Липса на асоциация на метаболитните показатели с тежестта на тревожно-депресивните симптоми не установихме.

Проучване на Richter при група пациенти с афективни разстройства също не установява значима корелация между тежестта на симптомите на тревожност и депресия и стойностите на показателите ЛВП, ТГ, АН (280). Други изследвания също съобщават за липса на корелация между тревожност, депресия и метаболитен синдром (281,282), докато едно проучване установява асоциация между генерализирано тревожно разстройство и МС (283). Hung и сътр. демонстрират, че ИТМ е факторът с най-голяма предиктивна стойност за развитие на метаболитен синдром при пациенти с тревожни и депресивни разстройства и също не установяват корелация с тежестта на тревожни симптоми и показатели като ТГ, ЛВП, глюкоза (284).

От тези данни и от резултатите от нашето проучване можем да предполагаме, че теглото и мастната маса са основни фактори, които биха могли да допринесат за развитие на метаболитни нарушения, участващи в сформирането на метаболитен синдром. Добре известни са рисковете за здравето, които той носи. За общи здравни усложнения като ССЗ, диабет тип 2, увеличаващи риска от преждевременна смъртност, (285-287) се съобщава при депресивни, тревожни разстройства и затлъстяване. Според

някои учени тези усложнения могат частично да се обяснят с нездравословен, неактивен начин на живот, които се установява, че е по-често срещан сред хората с депресивни и тревожни разстройства и затлъстяване (288,289).

Хормонални нива, тревожно-депресивна симптоматика и хранителен статус

От проведените изследвания на нивата на хормоните лептин, грелин, кортизол, инсулин, ТСХ и адипонектин успяхме, до известна степен, да изградим представа за взаимовръзката на тези хормони с психопатологичните симптоми на тревожност и депресия.

Лептин

Установихме, че с покачване на ИТМ, ММ кг, ММ % нивата на лептин се увеличават (табл.23). Нашите резултати потвърждават изводи от други изследвания, които установяват, че хората със затлъстяване имат увеличени серумни нива на лептин (290). Проучвания демонстрират, че общото количество мастна маса, мастна маса в % и ИТМ са най-добрите предиктори на нивата на лептин (170,188).

От анализа на резултатите установихме и по–високи нива на лептин в групата с лекостепенна тревожно-депресивна симптоматика в сравнение с контролите, въпреки липсата на значими разлики в стойностите на ИТМ, ММ (табл.22). Теди данни се допълват от резултатите от корелационния анализ между нивата на лептина и тежестта на тревожните симптоми - освен добре известната корелация межу лептина и мастната маса, ние установихме и позитивна корелация между лептина и тежестта на тревожните симптоми – жените с по-висока степен на тревожност имат и по-високи нива на лептин, независимо от количеството мастната маса (табл.24; фиг.9). Увеличени нива на лептин, както и корелация между лептина и възбудна симптоматика се наблюдава от друга група учении при пациенти с персистиращо парциално посттравматично стресово разстройство (292). В проучване при 1062 японски мъже по-високи нива на лептин се установяват при тези, които оценяват стреса в ежедневието си като висок (189). В противоречие на нашите резултатите други изследвания установяват негативна корелация между нивата на лептин и тежестта на симптомите на тревожност, депресия и стрес (293). Yoshida-Komiya и сътр. също установяват ниски нива на лептин при жени с лека степен на тревожност и депресия в сравнение със здрави контроли (294).

Едно възможно обяснение за наблюдаваната асоциация между лептина и симптомите на тревожност е свързано с взаимодействието между лептина и ХХН – ос. Проучвания установяват, че лептинът може да взаимодейства с ХХН –ос и да упражнява негативна обратна връзка на ниво хипоталамус и хипофиза (295,296). ГКС също могат да влияят на синтезата и секрецията на лептин (297). Нарушения във функцията на ХХН – ос са установени и при тревожни разстройства (298). В светлината на описаните по-горе взаимодействия можем да продположим, че в състояние на хроничен стрес и тревожност дисфункция на ХХН ос и промени в нивата на ГКС могат да доведат до промени и в нивата на лептин. Повишени нива на ГКС могат да доведат до развитие на лептинова резистентност (299). От своя страна намалената сензитивност на лептина в мозъчни региони, включени в регулацията на настроение, тревожност и активност на ХХН-ос (300,301) би могло да наруши неговите анксиолитични и антидепресивни свойства. Това може да е едно обяснение защо се наблюдава по-високи нива на тревожност при пациенти с по-високи нива на лептин. От друга страна има данни, че лептинът стимулира симпатикоадреналната ос и освобождаването на катехоламини (302), както и ХХН ос (303).

Данните за ролята на лептина при пациенти с депресия също са противоречиви. Нашите резултати не установиха сигнификантна асоциация между нивата на лептин и скоровете от скалата за депресия след контрол за влиянието на мастната маса (табл.24) Намалени нива на лептин са установени при група от 62 пациенти с голям депресивен епизод сравнени със здрави контроли със същото ИТМ (304). Според друго проучване не се установява разлика в нивата на плазмения лептин между група от 23 пациента с ГД и контролна група (305). При лонгитудинално епидемиологично проучване на 83 жени с история на депресивно разстройство се установяват по-високи нива лептин при тях в сравнение с жени, които не са прекарвали депресивно разстройство, независимот от ИТМ (306). По-високи нива на лептин при пациентки с атипична депресия, за разлика от тези с меланхолната форма, установяват друга група учени (307). Някой от тези противоречиви доказателства относно асоциацията на лептин и депресия може да бъде обяснена с влиянието на фактори като възраст, пол и големина на извадката върху нивата на лептин. Разлики в клиничната проява на депресията при изследваните групи също може да повлияе резултатите. Малкият брой пациентки с по-тежки депресивни симптоми в нашето изследване също може да е едно обяснение за несъответствието на получените резултати с тези от другите проучвания.

Грелин

При представената група пациентки и контроли, изследвахме дезацилиранта форма на грелина, за която се знае, че съставлява повече от 90 % от общите нива на грелина. До момента се е считало, че ендокринно активен е само ацил-грелина (308). Ацил-грелинът увеличава теглото и мастната маса, като стимулира апетита и намалява разграждането на мастната тъкан и разхода на енергия (309,310). Група изследователи установяват, че и дезацил грелина също има ендокринна активност, като при приложението му се потиска хранителния прием, забавя се изпразването на стомаха, намалява теглото - обратно на действието на ацилираната форма (311). Нашите резултати показаха намаляване на нивата на грелин с увеличаване на ИТМ и мастна маса (табл.22.). По-ниски нива на дезацил грелин при жени със затлъстяване в сравнение със жени с нормално тегло установяват и друга група учени. Те демонстрират и наличие на силна, негативна корелационна зависимост между нивата на хормона и стойности на ИТМ, тегло (312). Проучвания установяват също така, че експресията и секрецията на грелина се увеличават при гладуван и намаляват при хранене (310) . Плазмените нива на грелина се увеличават и при редукция на телесно тегло (313).

В нашето проучване след анализа на резултатите установихме, че въпреки по-ниските нива на грелин в групата с по-тежка степен на тревожно-депресина симптоматика (табл.22), по-ниските нива на хормона корелират с по-високи скорове от скалата за тревожност и депресия само в модела, които не е контролиран за влиянието на мастната маса (табл.24). От тези данни може да съдим, че наблюдаваната асоциация е опосредствана от влиянието на мастната маса. Нашите резултати съвпадат с резултатите на друго проучване, което не установява сигнификантна асоциация между грелин и скорове на скали за стрес, депресия и тревожност (293). Друго проучване установява по-ниски нива на грелин (и двете му форми) при 25 пациентки с депресия в сравнение с контролна група (314). Полско проучване на плазмените нива на грелин при група от 45 жени не установява разлика в нивата на хормона между групата със затлъстяване и депресия и тази без депресия (315).

Литературните данни относно антидепресивни, анксиолитични и антистресови ефекти на грелина при хора са все още доста противоречиви. Опитите с мишки и плъхове също не дават убедителни доказателства за посоката на действие на грелина (316,317). Някой от тези противоречиви резултатите могат да се обяснят и с

хетерогенна методология и дизайн на проучванията. Повече проучвания в тази област биха допринесли за изясняване на влиянието на грелина върху психоемоционалното състояние.

Кортизол

Нивата на измерения свободен кортизол в урина бяха в референтни граници при пациентките и контролната група жени (табл.21.) Въпреки това установихме негативна асоциация, макар и слаба, между нивата на кортизол и нивата на ММ % (табл.23) Според някой проучвания, въпреки че продукцията и обмяната на кортизол са увеличени при затлъстяване, като цяло системните кортизолови нива са в норма или ниски (318). Според други литературни данни ексцесивната мастна маса се асоциира с висока кортизолова реактивност при стресови ситуации (319), с по-високи нива на кортизола при събуждане (320) и увеличен риск за развитие на тревожност, депресия и други стрес-свързани заболявания (321). Lauren и сътр. демонстрират бурен ХХН ос отговор при психологически стрес и по-тревожно поведение при женски гризачи, които са затлъстели поради прехранване в неонаталния период (322) .

От анализа на резултатите не се установи значима разлика в нивата на кортизол между групите на пациентките и контролите, въпреки по-ниските нива на хормона в групите на пациентките (табл.22.). Асоциация между нивата на кортизола и скоровете от психометричните скали също не установихме (табл.24). За разлика от нашите резултати проучвания върху нивата на кортизол при стрес-свързани заболявания и индивиди подложени на травмиращи събития установяват по-ниски нива при пациенти с парциално посттравматично разстройство (42), потиснат отговор на кортизол в слюнка след събуждане и увеличена супресия на кортизола след въвеждане на дексаметазон при индивиди изложени на травмиращи събитие даже и при липсата на психиатрична болест (323). Други изследователи установяват нормални нива на кортизол при пациенти с персистиращо парциално посттравматично разстройство (324). Намалена ХХН ос активност е наблюдавана при пациенти с атипична депресия (субтип на клиничната депресия), докато хиперкортизолизма е по-често асоцииран с меланхолната депресия (субтип на клиничната депресия, която се придружава от анхедония, хипофагия и загуба на тегло) (325). При опити с гризачи група изследователи наблюдавали депресивно-подобно поведение при няколкократни въвеждане на кортикостерон както и увеличава депресивно-подобно и тревожно поведение при свръхекспресията на ГКС рецептор в преден мозък (113,114).

При проучената от нас група пациентки беше изследвана базална активност на ХХН ос чрез 24 ч. кортизол в урина. В бъдещи проучвания изследването на стимулирана секреция на кортизол, при пациенти с различни тежест на тревожно-депресивните симптоми, би дало повече информация за нарушения във функцията на ХХН ос. Отчитането ефекта на фактори, влияещи върху нивата на кортизола, като времето от началото на симптомите до момента, в който се събират пробите, продължаване на функционирането в стресогенната обстановка, начина на живот, личностови характеристики, коректното събиране на пробите урина, могат да допринесат са по-точна интерпретация на резултатите.

Инсулин

При изследваната група пациентки нивата на имунореактивният инсулин (ИРИ) бяха измерени само при жените с наднормено тегло и затлъстяване, както и при контролната група. Добре известно е, че стойностите на ИРИ са по-високи/ се увеличават при жените с увеличаване на мастна маса/с наднормено тегло и затлъстяване (326) и нашите резултатите го потвърждават (табл.19).

Според проучвания хора с наднормено тегло и затлъстяване, с инсулинова резистеност (327) с метаболитен синдром (328) имат по-голяма вероятност да развият депресия в сравнение с хора без тези метаболитни нарушения. Изследване сред млади жени не установява асоциация между метаболитен синдром, инсулинова резистентност и депресия (329). Но скорошен метаанализ (на срезови проучвания) доказва сигнификантна, макар и слаба, асоциация между депресия и инсулинова резистентност (330) . Нашите резултати установиха, че по-голяма част от жените с наднормено тегло и затлъстяване (53,1%) са с инсулинова резистентност и с увеличаване на теглото и мастната маса се увеличава и тежестта на тревожно-депресивните симптоми. Според литературни данни нарушенията в централната инсулинова сигнализация при алиментарно затлъстяване може да доведе до увеличаване на тревожността. Счита се, че хроничната консумация на храни богати на мазнини предизвиква нарушения в инсулин рецепторна сигнализация в хипоталамуса (331) и подобна резистентност се наблюдава и в други мозъчни региони свързани с настроение и тревожност (332). Необходими са още изследвания, които да определят структури в мозъка, медииращи тези ефекти на инсулина. Едно вероятно място на действие е ВТА (333). Може също така да се спекулира, че инсулинът, чиито рецептори се експресират в хипокамп,

вентрални средномозъчни ядра, подобно на лептина, участва в регулация на емоционално състояние чрез тези мозъчни региони.

Бъдещи проучвания на инсулиновата резистентност при по-голям брой пациенти с тревожно-депресивни симптоми би допринесло за изясняване на ролята на инсулина при тези състояния. Провеждани интервенционни проучвания демонстрират подобрение на депресивните симптоми при приложение на назален инсулин (334), както и подобряване на депресивна и тревожна симптоматика при приложение на пиоглитазон (лекарство, увеличаващо инсулиновата чувствителност) при пациенти с ГДЕ и абдоминално затлъстяване или метаболитен синдром (335) .

ТСХ

Нивата на ТСХ и в трите групи пациентки с различна тежест на тревожно-депресивна симптоматика бяха в референтни граници и не се различаваха съществено от нивата на ТСХ в контролната група (табл.20.) Получените резултати се различават от резултати на друго изследване, което установява сигнификантно по-ниски базални нива на ТСХ, в сравнение със здрави контроли при група пациенти с голям депресивен епизод (n=20), тревожни разстройства (n=9) и тревожно-депресивно разстройство (n=17) (336). Нашите резултати не установиха и корелация между нивата на ТСХ и тежестта на тревожно-депресивните симптоми (табл.24.) Голямо срезово проучване при мъже (*n* = 9319) и жени (*n* = 17 694) също не установява корелация между нивата на ТСХ и скорове от приложената скала за тревожност и депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) при групата на жените, докато при мъжете наблюдавали обратна зависимост между изследваните параметри (225).

Изследването на различни популационни групи – клинични популация и популация на клинично здрави хора, както и различната големина на извадките може да повлияят резултатите. Провеждането на лонгитудинални проучвания с достатъчен брой пациенти, с различна степен на тревожно-депресивна симптоматика би дало повече яснота относно взаимовръзката между нивата на ТСХ и изследваната психопатология.

Адипонектин

От резултати установихме негативна асоциация между нивата на адипонектин и ИТМ, ММ (кг. и %) (табл.23.) Резултати на други изследователи също установяват негативна корелация между нивата на адипонектин и затлъстяване, както и между нивата на хормона и обиколка на талията, висцерална мастна тъкан (206,207). От друга страна, според литературни данни, редукция на тегло води до увеличаване на нивата на адипонектина (208).

От анализа на резултатите не установихме значими различия в стойностите на адипонектин в групите пациентки с различна степен на тежест на тревожно-депресивната симптоматика (табл.20.), както и асоциация между нивата на хормона и тежестта на тревожните и депресивни симптоми (табл.24.). Литературните данни относно ролята на адипонектина при депресивни и тревожни състояния също са противоречиви (210-212). Бъдещи проучвания, включващи по-големи групи пациенти, биха допринесли за изясняване на анксиолитичните и антидепресивни свойства на хормона.

Хранителен прием, тревожно-депресивна симптоматика и хормонални нива

При изследваната група пациентки с тревожно-депресивна симптоматика установихме промени в апетита и нарушения в хранителния прием.

По-голяма част от изследваните пациентки съобщиха за промени в апетита (57,8%), като приблизително еднакъв процент съобщават за намален или увеличен апетит и хранителен прием (фиг.2.). Отдавна е известно, че емоциите повлияват апетита и хранителния прием (51). Редица емоции, сред които тревожност и депресия се изявяват на фона на хроничен стрес. Въпреки че доста проучвания са изследвали влиянието на стреса върху храненето, оценка на тежестта на съпътстващите емоционални реакции рядко е провеждана. Проучване на Willenbring и сътр. с въпросник за хранителните навици при 80 жени и мъже установяват, че по голямата част от изследваните лица (92%) докладват за промени в хранителните навици при стрес – около 44 % съобщават за увеличен хранителен прием, а 48 % за намален (337). Проучване на влиянието на стреса върху хранителното поведение е проведено с кратък въпросник при 212 студенти и също докладват, че почти еднакъв брой съобщават за

увеличен (38%) и за намален хранителен прием (42%). Установяват и увеличение на приема на храни между основните хранения при 73% от изследваните независимо от пола и спазването на диетичен режим. В контраст на това приемът на храни за основни хранения – като месо, риба, както и приемът на плодове и зеленчуци, се установява, че намалява (338). Резултати от други проучвания в реална обстановка установяват увеличаване на хранителния прием /енергиен и на мазнини/ през стресовите периоди на живота (339,340), намаляване на апетита и хранителния прием (341), а има и такива, които не установяват разлика в приема между периоди с по-високи и по-ниски нива на стрес (342,343). Въпреки че резултатите от нашата анкета също демонстрират промяна на апетита и хранителния прием, те се основават на субективната оценка на изследваните лица. Липсата на обективни данни за хранителния прием преди стрес периода не ни позволява да направим изводи за реалната промяна на тези показатели.

Според редица проучвания посоката на промяна на хранителния прием – намаление или увеличение – зависи от много фактори. Като такива се посочват тежестта (344), продължителността на стреса (35), спазването на рестриктивен диетичен режим (338), теглото на изследвания преди началото на стрес периода (50) . В проучвания е установено намаляване на хранителния прием при остър стрес (341), както и при стрес, които се свързва с опасност за преживяване на физическа болка (344). При хроничен стрес и когато стресът е свързан със заплаха за егото, като например провал на задача (345), се наблюдава увеличение на хранителния прием. Според резултатите на проведено лонгитудинално изследване на хранителните навици и нивата на стрес, хранителният отговор при стрес може да е стабилна индивидуална характеристика - някой хора са хиперфагични, докато други са хипофагични в тези периоди (346). Алтернативно обяснения за промяна на хранителния прием в периоди на стрес може да бъде свързано с липсата на време да се пазарува и да се приготвя храната, поради което се използват лесно достъпни храни, които обикновено са с по-висока енергийна плътност (347).

Въпреки разнопосочните промени в хранителния прием, учени установяват, че и в двата случая се увеличава приема на вкусна, енергийно плътна храна (348,349). Ние установихме, че с увеличаване на нивата на стрес се увеличава и количеството на приети въглехидрати ($p<0.041$). Много проучвания демонстрират, че стресът води до избор на енергийно плътни храни, с високо съдържание на мазнини и/или

въглехидрати, които се консумират между основните хранения (338,350,351). Тези храни активират системата за възнаграждение (352) и намаляват симптомите на стреса и тревожността след експозиция на стресор или в условията на хроничен непредсказуем стрес (353,354). Oliver и Wardle установяват, че стресираните хора, особено жените, докладват за увеличена консумация на сладко (често шоколад) и намалена консумация на плодове и зеленчуци (338). Голямо срезово проучване при 12 110 индивиди установява, че тези които оценяват като по-високи нивата на стрес в живота си приемат храни с по-богато съдържание на мазнини (355). До тези изводи стигат и други изследователи (356).

Оценявайки промяната на апетита и промяната в телесното тегло при пациентките с различна тежест на тревожно-депресивната симптоматика, установихме, че по-голяма част от пациентките с по-тежка тревожно-депресивна симптоматика и по-високи нива на стрес съобщават за увеличен апетит (52,6%) (фиг.3) и покачване на тегло (фиг.1), но има и такива с намален апетит (31,6%) (фиг. 2) и редукция на тегло (фиг.1.) При пациентките без значима и лекостепенна тревожно-депресивна симптоматика и ниски нива на стрес, по-голяма част (62,7% в група 1 и 44,6% в група 2) съобщават за липса на промяна в апетита (фиг.3.). Въпреки това почти еднакъв процент (фиг.1) съобщават за редукция или наддаване на тегло, като при по-голяма част от пациентките промяната на теглото е значима (над 5 %) (табл.5). Можем да предполагаме, че факторите, които влияят на посоката на промяна на хранителния прием при стрес, описани по-горе в текста, имат роля и в наблюдаваните разнопосочни промени в апетита, хранителния прием и теглото, тъй като изследваните от нас пациентки са развили тревожно-депресивна симптоматика след преживяно стресогенно събитие или на фона на хроничен стрес. Анализът на нашите данни демонстрира, че пациентките с промени в апетита са по-тревожни и депресивни в сравнение с тези без промяна в апетита. При пациентките с промяна в апетита при анализа на данните от тридневния 24-часов рикол се установи и значими разлики в енергиен и макронутриентен прием в сравнение с контролите (табл.12). Промяната в хранителния прием е възможно да е опит за потискане на негативните емоции и намаляване на тревожността. Според някой проучвания увеличеният прием на храни с по-високо съдържание на мазнини и въглехидрати има анскиолитичен ефект (357), докато според други изследвания такъв ефект може да се постигне и при редукция на хранителния прием (358). Храната може да се окаже ефективен поведенчески механизъм за справяне

с негативното емоционално състояние, но с временен ефект (357). От друга страна между трите групи пациентки с различна степен на тежест на тревожно-депресивната симптоматика (фиг.7; табл.10,11.), както и между групата на пациентките с редукция и групата с наддаване на телесно тегло не установихме значима разлика в енергиен и макронутриентен прием. Можем да търсим обяснение за тези резултати в наличието на пациентки, както с намален апетит и хранителен прием, така и с увеличен апетит и хранителен прием в споменатите по-горе групи. Осен това всички методи на мониторинг на хранителния прием са свързани с трудности в припомнянето и записването на точните количества и вида на консумираната храна. Трудно е да се събере точна информация за нутриентен състав и на някой приготвени храни.

Не установихме и асоциация между тежестта на депресивните и тревожните симптоми и енергиен прием, количеството приети въглехидрати, мазнини и отделните техни фракции. За разлика от нашите резултатите проучвания на ефекта на диети богати на мазнини и такива богати на въглехидрати установяват, че храната може да има анксиолитични или анксиогенни свойства (230-234). Освен състава на храната, която консумираме, значение за влиянието и върху психоемоционалното състояние имат и фактори като предишния опит на индивида, настоящите стрес-предизвикващи събития, та дори и диетата на майката преди и по време на бременността. Това прави изучаването на храната в регулация на тревожността доста сложна задача.

Увеличаване на приема на мазнини, белтък и енергиен прием установихме с увеличаване на стойностите на ММ и НММ. Според скорошно проучване хората със затлъстяване демонстрират по-силно предпочитание към вкусни, енергийно плътни храни (богати на мазнини и въглехидрати), отколкото слабите индивиди. Предполага се, че това се дължи на по-силното изживяване за удоволствие при тези индивиди (359). Удоволствието, асоциирано с този тип поведение, повлиява бъдещите поведенчески отговори и увеличава вероятността за повторение на същия/предишния избор (360).

От друга страна хранителният прием може да повлияе нивата на някои хормони, както и обратното - хормоните да повлияят избора на определена храна. Ние установихме положителна зависимост между енергийния прием, приема на въглехидрати, мазнини и добавена захар с нивата на лептин. При изследване, проведено при здрави студенти, се установява, слаба, но все пак сигнификатна негативна

ассоциация между нивата на свободния лептин и приема на въглехидрати (изразени като енергиен процент от общия енергриен прием) и слаба, позитивна корелация с приема на мазнини (248). Група изследователи демонстрират при опити с плъхове увеличение на серумния лептин при хранени с диета, богата на мазнини (252).

По отношение на енергиен и макронутриентен прием и нивата на грелина, не установихме зависимост. Според други проучвания нивата на грелин също могат да се повлияят от хранителния прием и състава на храната, въпреки че все още резултатите за посоката на ефекта са противоречиви (254,255). В повечето от тези проучвания е измерван постпрандиален грелин, а в нашите измервания сме използвали базалните стойности на хормона, поради което не бихме могли да съдим за прякото влияние на хранителния прием върху неговите нива.

Установихме и увеличаване на приема на белтък с увеличаване нивата на кортизол. Увеличаване на хранителния прием, и най-вече на въглехиграти и протеини (123) е наблюдаван при пациенти на кортикостероидна терапия. Други изследователи установяват повишаване на нивата на кортизола при плъхове след 8 седмици при приложението на диета богата на мазнини (237). Между нивата на адипонектин и приемът на белтък също установихме положителна асоциация. Данните за влиянието на хранителни компоненти върху нивата на адипонектина са оскъдни. Асоциация между нивата на адипонектин и приема на мазнини е установена в срезово проучване при 80 мъже и жени. Мъжете с по-висок прием на мазнини имали значимо по-високи нива на адипонектин в сравнение с мъжете с по-нисък прием на мазнини. Негативна асоциация установяват и между нивата на адипонектина и енергийния прием при изследваните мъже и жени (361).

Нивата на изследваните от нас хормони освен от хранителния прием се влияят и от редица други фактори. Това затруднява точната интерпретация на получените резултати, без отчитане влиянието на всички тези замъгляващи фактори. От друга страна, тъй като нашето проучване е срезово, получените данни за нивата на хормоните и енергиен и макронутриентен прием отразяват само моментното им състояние. Това не ни дава възможност да правим изводи за причинно-следствени връзки, както и за ефекта на различни диетични режими върху нивата на хормоните.

В бъдещи проучвания ще бъде интересно да се оцени как манипулации на диетичния режим могат да въздействат на физиологични параметри като хормонален

профил, метаболитен и имунологичен статус, както и на тежестта на тревожните и депресивни симптоми.

От анализа на резултатите установихме, че режимът на хранене както при групата на пациентките и контролите (фиг.4.), така и при трите групи пациентки (фиг.5.) не отговаря на широкопрепоръчваното дробно хранене - 4-5 пъти на ден (362). Част от пациентките и жените от контролната група пропускат сутрешната закуска, както и междинните закуски, пациентки съобщават и за нощни хранения. Нездравословни хранителни навици се установяват и при проучване на храненето проведено сред 3568 лица в Добрички окръг – 2/3 от проучените лица се хранят три пъти на ден, около 15 % се хранят 2 пъти на ден, докато хранене – 4-5 пъти на ден - се среща само при 7,7 % от изследваната группа (363).

Скорошно проучване сред мъже и жени на средна възраст също установява нередовен хранителен режим сред участниците, както и липсата на здравни ползи от този режим. Според изследването, промяната на честотата на хранителния прием /като пропускане на хранене/, без редукция на енергийния прием, не води до промяна на метаболитни параметри като глюкоза, инсулин, лептин, БНДФ (364).

От проведения анализ на количествен и качествен състав на приетата храна установихме, че хранителният прием при всички групи пациентки, както и при контролната група, не съответства на препоръките за макронутриентен и енергиен прием (365), както и на препоръките за здравословно хранене (362). Тези резултати потвърждават данни за нездравословния модел на хранене, установен при проучвания върху храненето на населението в България (366).

Средните стойности за енергиен прием при пациентките и контролите (фиг.6.), както и при трите групи пациентки (фиг.7.) са под препоръчителните средни енергийни потребности за жени с ниска и средна степен на физическа активност за възрастовите групи от 19 до 30 год. и от 30 до 60 год. според Наредба № 23 от 2005 год. Добре известно е, че ниско калорийните диети не са достатъчна предпоставка за добро здраве - нутритивният баланс на диетата е съществено изискване за потенциалните здравни ползи на по-ниско енергийните диети (367). Едно обяснение за получените ниски стойности на енергийния прием може да търсим в склонността да се надценява и да се докладва увеличен хранителен приема от хора с поднормено тегло, както и да се подценява и докладва намален хранителен прием от хора с наднормено тегло и

затлъстяване (368). Трудността да се събере достоверна и надеждна информация за хранителния прием, чрез методите на хранителен мониторинг и извън лабораторни условия, може да бъде допълнителен източник на грешка.

При трите групи пациентки, както и в групата на контролите, установихме наличие на дисбаланс по отношение на приема на макронутриенти (табл.8 и табл.9) – наблюдава се увеличен прием на мазнини и намален прием на въглехидрати, спрямо препоръчителния интервал за хранителен прием (365), както и недостатъчен прием на фибри. Нашите резултати отговарят на резултатите, получени от проучването на храненето сред българската популация от 2004 г (366). Проучване на храненето през 1991 г. сред лица от Добрички окръг още тогава демонстрира тенденция за високо мастно хранене, за висока консумация на тестени и сладкарски изделия (363).

Анализът на данните от анкетата за честота на хранителен прием на някои хранителни продукти демонстрира, че както пациентките така и контролите не спазват препоръките за здравословно хранене (362). И при групите на пациентките и в групата на контролите е налице недостатъчен прием на пълнозърнести продукти, мляко и млечни продукти, плодове, бобови и ядки, зехтин Сравнително малка част от пациентките консумират редовно, 1-2 пъти седмично, риба, но по-често консумират хидрогенирани растителни масла от контролите (табл.13). Положителен резултат от анализа на данните е, че малка част пациентки и контроли консумират редовно захарни изделия, шоколад и безалкохолни напитки със захар. Тези резултати отговарят на резултати получени от проучване на храненето през 2004 год., които установяват недостатъчен прием на риба, повишен на растителни масла богати на омега-6 МК, недостатъчен прием на плодове, зеленчуци, мляко и млечни продукти. В глобален план в последните десетилетия също се отчита промяна на хранителните навици и хранителните модели, и тези с висок прием на фибри, нутритивно плътни храни и омега-3 ПНМК са заместени от диетични режими богати на НМК и рафинирани захари (369).

При групите на пациентките с тревожно-депресивна симптоматика установихме и по-рядка консумация на риба, плодове и зеленчуци, варива и ядки и по-често на маргарин и колбаси в сравнение с контролната група (табл.14). Резултатите от проведени срезови (230-232) и проспективни (233-234) проучвания демонстрират

обратна зависимост между качеството на диетата и развитието на депресия и тревожност. Скорошен метаанализ установява, че диети богати на плодове, зеленчуци, риба, ядки, варива, зехтин, както и някой нутриенти като фолат, омега 3 МК, МНМК са негативно асоциирани с риска от развитие на депресия (370). Други изследователи също установяват, че хората с разстройства на настроението, често имат нездравословен диетичен режим, беден на плодове и зеленчуци и с високо съдържание на мазнини и захари (371).

Нездравословният модел на хранене при изследваната група пациентки, потенциалната връзка между наднорменото тегло, затлъстяването и тревожно-депресивните състояния, емоционалната стойност на храната, която допринася за бъдещия избор на определени храни налага разработването и прилагането на методи за борба с лошите хранителни навици и нездравословния избор на храни.

Анализ на резултатите от дългосрочно проследените пациентки

При организираният контролен преглед след 18-24 месеца се явиха сравнително малък брой пациентки от първоначално преминалите през клиниката (24,1%). Можем да предполагаме, че поради малкият брой пациентки, резултатите от изследванията при контролния преглед не достигат статистическа значимост (табл.28), с изключение на резултатите от оценка на тежестта на тревожните и депресивните симптоми (табл.29.). Въпреки това при анализ на индивидуалните данни се установиха промени в стойностите на телесното тегло, ИТМ (фиг. 10), в енергиен и макронутриентен прием, както и в скоровете от скалите за тревожност и депресия (табл.29; фиг.11). Резултатите демонстрираха, че пациентките със затлъстяване са продължили да повишават телесното тегло, не са подобрили или са влошили хранителния си режим, около половината от тях са увеличили енергиен и макронутриентен прием. От друга страна пациентките, които са намалили степента на тежест на тревожно-депресивната симптоматика, значимо са увеличили и консумацията на алкохол, като среднодневното количеството консумиран алкохол (около 7,5 г/д) не надвишава количеството от 8-16 г/д алкохол, което се приема като умерен прием според препоръките за здравословно хранене (табл.30). Въпреки че повечето от тези пациентки са имали предписана психофармакологична терапия, тя не е била приемана за повече от 1-2 месеца. Алкохолът, от друга страна, притежава анскиолитични свойства (372) и вероятно е

използван като средство за самолечение, заместваики приема на психоактивни медикаменти или други ефективни психотерапевтични подходи. От тази група пациентки около половината (54,5%) са успели да подобрят телесното тегло, а две от тях (18,1%) са го влошили. Другата група пациентки, при която не установихме промяна в психоемоционалното състояние при контролния преглед, са били с лекостепенна или без значима тревожно-депресивна симптоматика при първоначален преглед. От тях само 3 (33,3%) са подобрили енергиен прием и телесното тегло. Можем да предполагаме, че подобрението на психоемоционалното състояние, в съчетание с подходящ диетичен режим би довело до подобрение на телесното тегло и на показателите за телесен състав. При жените без значима тревожно-депресивна симптоматика промяната в хранителния режим, както и в количествения и качествения състав на диетата, вероятно би имала водеща роля за подобрение на телесното тегло.

Заключение

В заключение, проведеното проучване на хранителния статус, метаболитните и ендокринни показатели при пациентки със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика бе първото комплексно изследване проведено у нас сред подобна група пациенти, обогати познанията ни за взаимовръзката между психоемоционалното състояние и храненето, даде ни насоки за бъдещи проучвания и терапевтични подходи.

От изследването на хранителния статус при пациентките със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика установихме, че почти всички бяха с нарушения - с поднормено, с наднормено телесно тегло и затлъстяване. С проведения тест на Хи-квадрат установихме, че пациентките с наднорменото тегло и затлъстяването са повече в групите с по-тежка степен на тревожно-депресивната симптоматика отколкото пациентките с поднормено и нормално телесно тегло. Регресионният анализ на данните в групата изследвани жени демонстрира, че тревожността е позитивен предиктор за стойностите на ММ и ИТМ, а ММ е позитивен предиктор за тежестта на тревожните и депресивните симптоми. Въпреки тези данни енергийният и макронутриентен прием не се различаваха съществено между групите с различна степен на тежест на тревожно-депресивна симптоматика, най-вероятно и поради нехомогенността на групите по отношение на тегло, ИТМ, апетит. От друга страна установихме, че пациентките, които съобщиха за промени в апетита са по-тревожни и депресивни от пациентките без промени в апетита, а анализът на данните от 24-часов

рикол демонстрира значими разлики в енергиен и макронутриентен прием между тях и контролите. При пациентките се откриха и значими разлики в честотата на прием на някои храни в сравнение с контролите, въпреки отчетеният нездравословен модел на хранене, както при тях, така и при здравите жени. Установихме и метаболитни промени в групата пациентки с по-тежка степен на тревожно-депресивна симптоматика, като проведеният регресионен анлиз демонстрира, че количество мастна маса и ИТМ са основните значими позитивни предиктори за нивата на някои от тях, докато между тревожността, депресията и метаболитните показатели не се установи взаимовръзка. При изследването на хормоналните нива потвърдихме тяхната взаимосвързаност основно с показателите за телесен състав, макар че не можем да изключим непрякото влияния на тревожността и депресията, предвид взаимовръзката им с ИТМ, ММ. Изключение прави лептинът, при който наблюдавахме взаимовръзка с тежестта на тревожността, но само в някои регресионни модели. Влиянието на ММ и ИТМ се оказваха по-силни отколкото влиянието на тревожността върху нивата на лептин, а от литературните данни можем да съдим, че взаимодействието между хормоните и психоемоционалното състояние е доста сложен процес, включват се и редица други невроендокринни медиатори и биологично активни в-ва, които не са изследвани в нашето проучване. Проспективното проследяване на нивата на лептин и промените в тревожността и депресията биха били полезни за изясняване на взаимовръзката между психоемоционалното състояние и хормоналните нива.

При повторния контакт с пациентките след 18-24 месеца, една част от тях съобщиха за липса на промяна и влошаване на състоянието в сравнение с първоначалния преглед. Наблюдавахме и влошаване и липса на промяна в хранителния статус основно при пациентките със затлъстяване явили се на контролен преглед, както и прибягване към нездравословни модели на поведение. Това ни дава основание да смятаме, че е необходим системен терапевтичен подход и обучение при тези пациентки.

На базата на проведените изследвания, наблюдения и получените резултати можем да заключим, че психоемоционалното състояние оказва влияние върху хранителния статус. Необходимо е прилагането на индивидуализиран и индердисциплинарен подход при терапията на жени със стрес-свързана тревожно-депресивна симптоматика.

VII. ИЗВОДИ

1. Пациентките със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика имат нарушен хранителен статус – 34,9 % са с поднормено телесно тегло, 14,4 % са с наднормено тегло и 38,5% са със затлъстяване.

2. Между групите пациентките с поднормено, нормално, наднормено тегло и затлъстяване преживели стресогенно събитие и/или подложени на хроничен стрес не се отчете значима разлика в степента на тежест на тревожно-депресивните симптоми.

3. Групата пациентки с най-тежка степен на тревожно-депресивна симптоматика е със значимо по-високи стойности на ИТМ и ММ (кг и %) в сравнение с групите пациентки с по-лекостепенна тревожно-депресивна симптоматика.

4. В цялата група се установи умерена позитивна корелационна зависимост между тежестта на симптомите на тревожност и стойностите на ИТМ, ММ (% и кг) и слаба позитивна корелационна връзка между тежестта на депресивната симптоматика и стойностите на ИТМ, ММ (% и кг). Установи се, че тревожността е значим предиктор за нивата на ИТМ и ММ кг.

5. Анализът на анкетните данни за качеството и количеството на хранителния прием установи липса на съществени различия в енергиен и макронутриентен прием между групата на пациентките и контролната група. Значима разлики в енергиен и макронутриентен прием се установи между пациентките с промяна в апетита и контролната група.

6. Установява се съществен хранителен дисбаланс и нездравословен модел на хранене, както при пациентките, така и при контролните клинично здрави жени - висок прием на мазнини и недостатъчна консумация на въглехидрати, като среднодневният прием на белтък остава в границите на нормата. Групата пациентки по-рядко консумират плодове и зеленчуци, бобови и ядки в сравнение с контролите.

7. При повече от 2/3 от всички изследвани жени на база на анкетните данни се установи нисък енергиен прием под препоръчваната норма за пол и възраст.

8. При изследваните жени се установи слаба позитивна корелационна връзка между скора на стрес теста и дневния прием на въглехидрати.

9. Нашите данни потвърждават нездравословен модел на хранене сред жени в активна възраст.

10. Средните стойности на хематологичните и биохимичните показатели в групите на пациентките със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика са в

референтни граници, но междугруповият сравнителен анализ установи лекостепенна хиперхолестеролемия (общ и нископлътностен холестерол) в групата с най-висока степен на тревожно-депресивна симптоматика.

11. Хормоналният анализ установи по-високи нива на лептин в групите на пациентките спрямо контролната група жени, по-ниски нива на дезацил грелин в групата с по-тежка степен на тревожно-депресивна симптоматика спрямо контролите и липса на разлика в нивата на адипонектин и кортизол между групите на пациентките и контролите.

12. Установи се значима позитивна корелационна връзка между нивата на лептин и тежестта на тревожните симптоми, независимо от влиянието на мастна маса.

13. Доказа се наличие на корелационна връзка с различна сила между стойностите на метаболитни серумни показатели, базални нива на хормоните лептин, грелин, адипонектин, кортизол и стойностите на ИТМ, ММ (кг и %). ИТМ и ММ са значими предиктори за нивата на някои метаболитни показатели.

14. Пациентките със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика се нуждаят от обучение в принципите на здравословно хранене, активно проследяване и периодични психотерапевтични и диетологични консултации.

15. За превенция и лечение на стрес-свързани хранителни нарушения е необходим комплексен диагностичен и терапевтичен подход с участие на мултидисциплинарен екип.

VIII. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път у нас е проведено комплексно проучване на хранителния статус, метаболитни и ендокринни показатели при пациентки със стрес свързана тревожно-депресивна симптоматика.

2. Установени са значими нарушения в хранителния статус при жени със стрес-свързана тревожно-депресивна симптоматика.

3. За първи път у нас са изследвани корелации между базални нива на периферни хормони с регулаторна роля в хранителния прием и хранителния статус и тежестта на тревожно-депресивните симптоми.

4. Установена е значима връзка между тежестта на симптомите на тревожност и нивата на лептин.

5. Доказана е значима връзка между стрес свързаната тревожно-депресивна симптоматика и наднорменото тегло и затлъстяването, което е обвързано с последващо развитие на метаболитни нарушения.

6. Аргументирана е необходимостта от оценка на тежестта на тревожно-депресивните симптоми при жени с нарушен хранителен статус и преживяно стресогенно събитие и/или подложени на хроничен стрес.

7. Доказана е необходимостта от изграждане на системна и дълготрайна комплексна терапия с мултидисциплинарен екип при пациентки, преживели стресогенно събитие и/или подложени на хроничен стрес, с последващо развитие на тревожно-депресивни симптоми.

8. Насочване към създаване на превантивни програми за борба със стреса и преодоляване на тревожно-депресивни симптоми включително с обучение за здравословно хранене и начин на живот с по-широка социална подкрепа с цел превенция на развитието на хранителни нарушения.

IX. ПРИЛОЖЕНИЯ

9.1 Тест за оценка тежестта на стреса

Инициали: ☐☐☐ Пол: Мъж / Жена Възраст: ☐☐

Сем. положение – необвързан☐ семеен☐ с постоянен партньор☐ разведен☐ вдовец☐

КРАТЪК ТЕСТ ЗА СТРЕС

Кои от следните твърдения характеризират Вас и Вашия живот? *Оградете:*

1. В живота ми има много хора, които ми изсмукват времето и енергията. Да/Не
2. Непрекъснато бързам и често закъснявам. Да/Не
3. Силните шумове веднага ми правят впечатление и много ме дразнят. Да/Не
4. Често се оказвам неподготвен в различни ситуации и не успявам да оправдая очакванията на другите към мен. Да/Не
5. Често имам чувството, че не контролирам това, което ми се случва. Да/Не
6. Обикновено не изразявам чувствата си; по-важното е да свърша работата, която ме чака. Да/Не
7. Често прекъсвам другите, докато говорят, понякога довършвам чуждите изречения. Да/Не
8. Изнервям се, когато гледам нещо да се прави по-бавно, отколкото мисля, че би могло. Да/Не
9. Ставам раздразнителен, ако ме бавят или трябва да чакам. Мразя опашките и бавните шофьори. Да/Не
10. Често правя някое /или всички/ от следните неща: играя си с косата, почесвам се, пипам си носа, клатя си краката, потропвам с крак, или си драскам. Да/Не
11. Обичам да съм зает. Старя се винаги да правя нещо. Ако нищо не е планирано за вечерта или почивните дни, вземам си работа вкъщи. Да/Не
12. По природа съм състезател, обичам конкуренцията. Да/Не

13. Мога да остана бодър и да потискам умората дълго след като другите са преборени от нея. Да/Не

14. Харесва ми предизвикателството на крайните срокове. Обичам да работя на максимални обороти. Да/Не

15. Предпочитам да получавам възхищението на приятелите и сътрудниците си отколкото обичта им. Да/Не

16. Рядко имам време за себе си. Да/Не

17. Знам, че трябва да правя повече физически упражнения и да се храня по-добре, но нямам време. Да/Не

18. Когато съм под стрес, често имам главоболие или крампи. Друг път чувствам гадене, замаяност, или слабост, или се изривам. Да/Не

19. Не мога да се отпусна след напрегнат ден и ми е трудно да заспя. Да/Не

20. Ям бързо, често и чета едновременно. В работните дни често ям на бюрото си или изобщо си пропускам обяда. Понякога имам проблеми със стомаха. Да/Не

Благодаря Ви!

9.2. Анкета за честота на хранителен прием

Отбележете Вашата ОБИЧАЙНА ЧЕСТОТА на консумация на следните храни и напитки

No	Хранителни продукти	повече от 1 път дневно	1 път дневно	5-6 пъти седмич-но	2-4 пъти седмично	1 път седмично	1-3 пъти месечно	По-рядко от 1 път месечно
1.1	Хляб (пълнозърнест, типов, ръжен)	7	6	5	4	3	2	1
1.2.	Хляб (Добруджа, бял)	7	6	5	4	3	2	1
1.3.	Тестени (кифли, банички, тутманици, др.)	7	6	5	4	3	2	1
1.4.	Макарони, спагети	7	6	5	4	3	2	1
1.5.	Ориз	7	6	5	4	3	2	1
1.6.	Овесени ядки и др.зърнени	7	6	5	4	3	2	1
1.7.	Картофи (варени, печени)	7	6	5	4	3	2	1
1.8.	Картофи (пържени, чипс)	7	6	5	4	3	2	1
2.1.	Зеленчуци пресни (домати, чушки, краставици, моркови и др)	7	6	5	4	3	2	1
2.2.	Зелени салати, спанак, коприва, зеле и др. листни	7	6	5	4	3	2	1
2.3.	Зеленчукови консерви	7	6	5	4	3	2	1
2.4	Туршии	7	6	5	4	3	2	1
2.5.	Пресни плодове	7	6	5	4	3	2	1
2.6.	Плодови сокове (натурални, прясно изцедени), Нектари	7	6	5	4	3	2	1
2.7.	Компоти	7	6	5	4	3	2	1
3.1.	Бобови (боб, леща, соя)	7	6	5	4	3	2	1
3.2.	Ядки (фъстъци, орехи, др.)	7	6	5	4	3	2	1
4.1.	Мляко (прясно, кисело)	7	6	5	4	3	2	1
4.2.	Сирене, кашкавал	7	6	5	4	3	2	1
4.3.	Извара	7	6	5	4	3	2	1
5.1.	Месо (свинско, телешко, агнешко, овнешко, др.)	7	6	5	4	3	2	1
5.2.	Птици	7	6	5	4	3	2	1
5.3.	Субпродукти (дроб, сърца, воденички, др.)	7	6	5	4	3	2	1
5.4.	Колбаси	7	6	5	4	3	2	1
5.5.	Риба (прясна, замразена, консерва)	7	6	5	4	3	2	1
5.6.	Яйца	7	6	5	4	3	2	1
6.1.	Масло	7	6	5	4	3	2	1
6.2.	Маргарин	7	6	5	4	3	2	1
6.3.	Мас	7	6	5	4	3	2	1
6.4.	Олио	7	6	5	4	3	2	1
6.5.	Зехтин	7	6	5	4	3	2	1
7.1.	Торти, сладкиши, баклави	7	6	5	4	3	2	1
7.2.	Захарни (бонбони, локуми)	7	6	5	4	3	2	1
7.3.	Шоколад, шоколад. бонбони	7	6	5	4	3	2	1
7.4.	Сладолед, кремове	7	6	5	4	3	2	1
7.5.	Мармалад, конфитюр, мед	7	6	5	4	3	2	1
8.1.	Минерални води	7	6	5	4	3	2	1
8.2.	Кафе	7	6	5	4	3	2	1
8.3.	Чай (черен, зелен, билков)	7	6	5	4	3	2	1
8.4.	Безалкохолни напитки със захар	7	6	5	4	3	2	1
8.5.	Безалкохолни напитки със синтетичен подсладител	7	6	5	4	3	2	1

X.БИБЛИОГРАФИЯ

1. Nutt, D., Ballenger, J. Anxiety disorders: Panic disorders and social anxiety disorders. 2 nd edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. 280 p.
2. Койчев, Г. Депресията – болест на тялото и душата. Мединфо 2008; 11
3. Kaplan, H.I, Sadock, B.J, Grebb, J.A. Synopsis of psychiatry: Mood and Anxiety disorderes. 7 th edition. USA: Williams & Wilkins; 1994: 516-611.
4. Michaud, K.,Matheson, K.,Kelly, O and Anisman, H. Impact of stressors in a natural context on release of cortisol in healthy adult humans:a meta- analysis. *Stress 2008;* 11: 177–197
5. Salleh, M.R. Life Event, Stress and Illness. Malays J Med Sci. 2008; 15(4): 9–18
6. Hidaka, B.H. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. J Affect Disord. 2012; 140(3):205-14
7. Luppino, F.S., deWit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W.et al. Overweight, obesity and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch.Gen.Psychiatry* 2010; 67:220–229
8. Gariepy G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes 2010; 34:407–419
9. Eurostat. Overweight and obesity – BMI statistics [Internet]. Eurostat 2008 [updated 2016, April 15; cited 2016, Nov 17].Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics.
10. Peeters, A., Barendregt, J.J.,Willekens, F.,Mackenbach, J.P., AlMamun, A., Bonneux,L.et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy:a life-table analysis. *Ann.Intern.Med. 2003;*138:24–32
11. Marti, A., Moreno-Aliaga, M. J., Hebebrand, J., Martinez, J. A. Genes, lifestyles and obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28 (Suppl. 3):29–36
12. White, J.V., Guenter, P., Jensen,G., Malone, A., Schofield, M. J. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). Acad Nutr Diet. 2012; 112:730-738
13. Zachary R. Patterson, Z.R., Abizaid, A. Stress induced obesity: lessons from rodent models of stress. Frontiers in neuroscience 2013; 7(130)
14. McEwen, B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 2000; 886:172-189
15. Gillespie, Cf., Nemeroff, Cb.Hypercortisolemia and depression. Psychosom Med 2005; 67:26-28
16. Faravelli C, Lo Sauro C, Lelli L, Pietrini F, Lazzeretti L, Godini L, Benni L, Fioravanti G, Talamba GA, Castellini G, Ricca V. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. Curr Pharm Des 2012; 18(35):5663-74
17. Viverosa, M.P., Marcoa, E.M., Fileb, S.E. . Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2005; 81:331 – 342
18. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation, World Heath Organisation, Geneva, Switzerland; 2004.
19. Ormel J, Petukhova M, Chatterji S, et al. Disability and treatment of specific mental disorders across the world. Br J Psychiatry 2008; 192:368–375
20. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet 2007; 370:851–858

21. Kessler RC, Angermeyer M, James C, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset-distributions of mental disorders in the world health organisation's world mental health survey initiative.World Psychiatry 2007; 6:168–176
22. Epel ES; Psychological and metabolic stress: A recipe for accelerated cellular aging? Hormones (Athens) 2009; 8(1):7-22
23. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW. Major depression and the stress system; A life span perspective. Dev Psychopathol 2001; 13:564-580
24. **American Psychological Association.** Stress in America™: Our Health at Risk [Internet]. Washington: American Psychological Association **2012** [cited 2014 Dec 6]. Available from: http://www.apa.org/news/press/release/stress/2011/final-2011.pdf
25. Henderson M, Glozier N, Holland Elliott K. Long term sickness absence. BMJ 2005; 330 (7495):802–803
26. Sherwood L. Human physiology from cells to systems. 4th ed. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole, 2001.
27. Torres, S.J., Nowson, C.A. Relationship between stress, eating behavior and obesity. Nutrition 2007; 23:887–894
28. Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai,Y., Ostrander, M.M.,Choi, D.C.,et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary- adrenocortical responsiveness. Front.Neuroendocrinol. 2003; 24: 151–180.
29. Ulrich-Lai,Y.M., Herman, J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat.Rev.Neurosci. 2009; 10:397–409
30. Herman, J.P. Neural control of chronic stress adaptation. Frontiers in Behavioral Neuroscience 2013; 7:61
31. Dinges, D.F. Stress, fatigue, and behavioral energy. Nutr Rev.2001; 59:30-32
32. Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M.C., Wakabayashi, C and Kunugi, H. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, down regulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Prog.Neuropsychopharmacol. Biol.Psychiatry* 2012;.39:112–119
33. Makino, S., Gold, P.W., Schulkin, J. Corticosterone effects on corticotropin-releasing hormone mRNA in the central nucleus of the amygdala and the parvocellular region of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *BrainRes.* 1994; 640:105–112
34. Akana, S.F., Dallman, M.F., Bradbury, M.J., Scribner, K.A., Strack, A. M.,Walker,C.D. Feedback and facilitation in the adrenocortical system:unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. *Endocrinology* 1992; 131:57–68
35. Chao, H. M., Blanchard, D. C., Blanchard, R. J., McEwen, B. S., and Sakai, R. R. The effect of social stress on hippocampal gene expression. *Mol. Cell. Neurosci*. 1993; 4:543–548.
36. Ulrich-Lai,Y.M., Ostrander,M.M., Thomas,I.M., Packard, B.A., Furay,A.R., Dolgas,C.M. et al. Daily limited access to sweetened drink attenuates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis stress responses. *Endocrinology 2007;*148: 1823–1834.
37. Jankord,R., Solomon, M.B., Albertz, J., Flak, J.N., Zhang, R. And Herman, J.P.Stress vulnerability during adolescent development in rats. *Endocrinology* 2011; 152: 629–638
38. McEwen, B.S. Central effects of stress hormones in health and disease:understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*. 2008; 583 (2-3): 174–185
39. Selye, H. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress; a Treatise Based on the Concepts of the General-Adaptation-Syndrome and the Diseases of Adaptation. Montreal: Acta Med, 1950

40. Chrousos, G.P. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: Neuroendocrine and target tissue-related causes. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24:50-55
41. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW: Major depression and the stress system; A life span perspective. Dev Psychopathol 2001; 13:564-580
42. Morris, M.C., Compas, B.E., Garber, J. Relations among Posttraumatic Stress Disorder, Comorbid Major Depression, and HPA Function: A Systematic Review and Meta-Analysis; Clin Psychol Rev 2010; 32(4): 301–315
43. Cohen JI. Stress and mental health: a biobehavioral perspective. Issues Ment Health Nurs 2000; 21:185–202
44. Mayberg, H.S., Lozano,A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D.,Hamani, C. et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron 2005;* 45:651–660
45. Kendall-Tackett KA. Physiological correlates of childhood abuse: Chronic hyperarousal in PTSD, depression, and irritable bowel syndrome. Child Abuse & Neglect. 200; 24:799–810.
46. Wong, M.L., Kling, M.A., Munson, P.J., Listwak, S., Licinio, J., Prolo, P. et al. Pronounced and sustained central hyper-noradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2000; 97:325–330
47. Pariante,C.M.Glucocorticoid receptor function *in vitro* in patients with major depression. *Stress* 2004; 7:209–219
48. Radley,J.J., Kabbaj,M., Jacobson, L., Heydendael,W., Yehuda, R.,and Herman,J.P. Stress risk factors and stress- related pathology:neuroplasticity, epigenetics and endophenotypes. *Stress* ,2011; 14:481–497
49. Macht M. How emotions affect eating: A five-way model. Appetite. 2008;50:1–11
50. Geliebter, A., Aversa, A. Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. Eating Behaviors 2003; 3:341–347
51. Fulton,S. Appetite and reward. *Front.Neuroendocrinol.* 2010; 31:85–103
52. Kaplan, H. I., Kaplan, H. S. The psychosomatic concept of obesity. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 1957;*125:*181-201
53. Schachter, S. Obesity and eating. *Science,* 1968;*161:*751-756
54. Herman, C. P., Polivy, J. Anxiety, restraint, and eating behavior. *Journal of Abnormal Psychology,* 1975;*84:*666-672.
55. Polivy, J., Herman, C. P. Clinical depression and weight change: A complex relation. *Journal of Abnormal Psychology,* 1976a; *85:*338-340
56. Baucom, D.H., Aiken, P.A. Effect of Depressed Mood on Eating Among Obese and Nonobese Dieting and Nondieting Persons. Journal of Personality and Social Psychology 1981; 41(3):577-585
57. Dallman, M. F., Pecoraro, N. C., and La Fleur, S. E. Chronic stress and comfort foods: self- medication and abdominal obesity. *BrainBehav.Immun.* 2005; 19:275–280,
58. Wilson, M.E., Fisher, J., Fischer, A., Lee, V., Harris, R.B., Bartness, T.J. Quantifying food intake in socially housed monkeys:social status effects on caloric consumption. *Physiol.Behav.* 2008; 94:586–594
59. Tamashiro, K.L., Nguyen, M.M., Ostrander, M.M., Gardner, S.R., Ma, L.Y., Woods, S.C., et al. Social stress and recovery: implications for body weight and body composition. *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.* 2007b; 293:1864–1874
60. Bjorntorp, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities. *Obes.Rev. 2001;*2:73–86
61. Caruso,C.C. Possible broad impacts of long work hours. *Ind.Health 2006;* 44:531–536

62. Kouvonen A, Kivimaki M, Cox SJ, Cox T, Vahtera J. Relationship between work stress and body mass index among 45,810 female and male employees. Psychosom Med 2005;67:577– 83.
63. Epel ES, McEwen B, Seeman T et al. Stress and body shape: stress-induced cortisol secretion is consistently greater among women with central fat. Psychosom Med 2000; 62: 623–632.
64. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. Ann N Y Acad Sci 2006; 1083:77–110.
65. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF. et al. Overweight, obesity and depression: a systematic meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry 2010;67:220–229.
66. Gariepy G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. Int J Obes 2010;34:407–419
67. Epel, E., Jimenez, S., Brownell, K., Stroud, L., Stoney, C., Niaura, R. Are stress eaters at risk for the metabolic syndrome? Annals of the New York Academy of Sciences 2004; 1032:208–210
68. Anisman,H., Matheson,K. Stress, depression and anhedonia:caveats concerning animal models. *Neurosci.Biobehav.Rev.2005;*29:525–546
69. Adam, T.C., Epel, E.S . Stress, eating and the reward system. Physiology & Behavior 2007; 91:449–458
70. Rolls ET. Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. Crit Rev Neurobiol 1997;11:263–287
71. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000; 404:661–671
72. Elman I, Borsook D, Lukas S. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. Neuropsychopharmacology 2006; 31:2091–2120
73. Bethoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. Annu Rev Psychol 2008;59: 55–92
74. Zheng, H., Berthoud, HR. Neural Systems Controlling the Drive to Eat: Mind Versus Metabolism; Physiology 2008; 23:75-83
75. Alonso-Alonso, M, Pascual-Leone, A. The right brain hypothesis for obesity. JAMA 2007;297:1819–1822
76. Akabayashi A, Zaia CT, Silva I, Chae HJ, Leibowitz SF. Neuropeptide Y in the arcuate nucleus is modulated by alterations in glucose utilization. *Brain Res* 1993;621: 343–348
77. Obici S, Rossetti L. Nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. *Endocrinology* 2003;144: 5172–5178
78. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:393–428
79. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res* 2006;153:209–235
80. Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR. Predictability modulates human brain response to reward. J Neurosci 2001;21:2793–8
81. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci 2005;8:1481–9.
82. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food craving activation during fMRI. Neuroimage 2004;23:1486–93.
83. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. Trends Neurosci 2003;26:507–513.
84. Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. *Brain Res* 1978; 143: 281–297.

85. Kringelbach ML. Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience* 2004;126:807–819
86. Dayan P, Balleine BW. Reward, motivation, and reinforcement learning. Neuron 2002;36: 285–298.
87. Kaczmarek HJ, Kiefer SW. Microinjections of dopaminergic agents in the nucleus accumbens affect ethanol consumption but not palatability. Pharmacol Biochem Behav 2000;66:307–312.
88. Berridge KC, Ho Chao-Yi, Richard JM, DiFeliceantonio AG. The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. Brain Research 2010;1350: 4 3 – 6 4
89. Alonso-Alonso M, Pascual-Leone A. The right brain hypothesis for obesity. *JAMA* 2007;297:1819–1822.
90. Lee D, Rushworth MF, Walton ME, Watanabe M, Sakagami M. Functional specialization of the primate frontal cortex during decision making. J Neurosci 2007;27: 8170–8173.
91. Balleine BW. The neural basis of choice and decision making. J Neurosci 2007;27: 8159–8160
92. Murray EA, O'Doherty JP, Schoenbaum G. What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of crossspecies studies. J Neurosci 2007;27: 8166–8169.
93. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, Hill JO, Wing RR, Reiman EM, Tataranni PA. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int J Obes 2007;*31: 440–448
94. Petrovich GD, Ross CA, Holland PC, Gallagher M. Medial prefrontal cortex is necessary for an appetitive contextual conditioned stimulus to promote eating in sated rats. *J Neurosci 2007;* 27:6436–6441
95. Phillips M, Drevets WR, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry 2003; 54:504–514
96. Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M. Neurocircuity of Eating Disorders; Curr Topics Behav Neurosci 2011; 6: 37-57.
97. Drevets, W.C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. Curr Opin Neurobiol 2001; 11:240–249
98. Wright C.I, Martis B, Mcmullin K, Shin L.M, Rauch, S.L.Amygdala and insular pesponses to emotionally valenced human faces in small animal specific phobia. Biol Psychiatry 2003; 54:1067–1076
99. Meguid, M.M., Fetissov, C.O.,Varma, M, Sato,T., Zhang,L., Laviano, A., Filippo Rossi-Fanelli, F. Hypothalamic Dopamine and Serotonin in the Regulation of Food Intake. Nutrition 2000; 16:843– 857
100. Schwartz, M.W., Woods, S.C., Jr, D.P., Seeley, R.J., Baskin, D.G. Central nervous system control of food intake. NATURE 2000; 404 (6778):661-71
101. Chaouloff, F. Serotonin, stress and corticoids. J. Psychopharmacol. 2000; 14:139-151
102. Hoebel BG, Hernandez L, Schwartz Dh, et al. Microdialysis studies of the brain norepinephrine, serotonin and dopamine release during ingestive behavior: theoretical and clinical implications. Ann Ny Acad Sci 1989;575:171
103. Schwartz DH, McClane S, Hernandez L, Hoebel BG. Feeding increases extracellular serotonin in the lateral hypothalamus of the rat as measured by microdialysis. Brain Res 1989;479:349
104. Rybkin II, Zhou Y, Volaufova J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RB. Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 1997; 273:1612-1622

105. Karolyi, I.J., Burrows, H.L., Ramesh, T.M., Nakajima, M., Lesh, J.Sh., Seong, E. et al. Altered anxiety and weight gain in corticotropin-releasing hormone-binding protein-deficient mice. Neurobiology 1999; 96: 11595–11600
106. Coplan, JD., Andrews, MW., Rosenblum, LA., Owens, MJ., Friedman, S., Gorman, JM., Nemeroff, CB. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: Implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. Neurobiology 93:1619-1623, 1996
107. Shin, A.C., MohanKumar, SM., Sirivelu, MP., Claycombe KJ., Haywood, JR., Fink, GD., MohanKumar, PS. Chronic exposure to a high fat diet affects stress axis function differentially in diet-induced obese and diet-resistant rats. Int J Obes (Lond). 2010; 34(7): 1218–1226.
108. Antonijevic IA, Murck H, Bohlhalter S, Frieboes RM, Holsboer F, Steiger A. Neuropeptide Y promotes sleep and inhibits ACTH and cortisol release in young men. Neuropharmacology 2000;39:1474-81.
109. De Kloet, E.R.,Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joels, M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocr. Rev. 1998; 19:269–301.
110. Li,N., Lee,B., Liu,R.J., Banasr,M., Dwyer,J.M., Iwata,M. Et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antag- onists. Science 2010; 329:959–964
111. Solomon, M.B., Furay,A.R., Jones, K., Packard,A.E., Packard, B.A.,Wulsin,A.C.,etal. Deletion of forebrain glucocorticoid receptors impairs neuroendocrine stress responses and induces depression-like behavior in males but not females. Neuroscience 2012; 203: 135–143,
112. Wang, Q., Verweij, E.W., Krugers, H.J., Joels,M., Swaab, D.F. Lucassen, P.J. Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. Brain Struct.Funct. 2014; 219(5):1615-26
113. Gregus,A.,Wintink, A.J., Davis, A.C., Kalynchuk, L.E. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. Behav. Brain.Res. 2005; 156:105–114.
114. Wei, Q., Lu, X.Y., Liu, L., Schafer, G., Shieh, K.R., Burke, S.,et al. Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: a mouse model of increased emotional lability. Proc.Natl.Acad. Sci.U.S.A. 2004; 101:11851–11856
115. Boyle, M.P., Brewer, J.A., Funatsu, M., Wozniak, D.F., Tsien, J.Z., Izumi,Y et al. Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. Proc. Natl. Acad. Sci.U.S.A 2005; 102:473–478
116. Popper, R., Smits, G., Meiselman, H.L., Hirsch, E.Eating in combat:a survey of U.S.Marines. Mil.Med. 1989; 154:619–623
117. Huhman, K.L. Social conflict models: can they inform us about human psychopathology. Horm.Behav. 2006; 50:640–646
118. Sapolsky, R.M. Why zebras don't get ulcers: an updated guide to stress, stress-related diseases, and coping. New York, W.H. Freeman & Co, 1998.
119. Castonguay, T.W. Glucocorticoids as modulators in the control of feeding. Brain Res. Bull. 1991;27:423–428
120. Savontaus, E., Conwell, I.M., Wardlaw, S.L. Effects of adrenalectomy on AGRP, POMC, NPY and CART genee xpression in the basal hypothalamus of fed and fasted rats. Brain Res. 2002; 958:130–138.
121. Morimoto, M., Morita, N., Ozawa, H., Yokoyama, K., and Kawata, M. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain:an immunohistochemical and in situ hybridization study. Neurosci. Res. 1996; 26: 235–269.

122. Laugero, K.D. A new perspective on glucocorticoid feedback: relation to stress, carbohydrate feeding and feeling better. J. Neuroendocrinol 2001; 13:827–835
123. Tataranni, P.A., Larson, D.E., Snitker, S., Young, J.B., Flatt, J.P., Ravussin, E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. Endocrinol. Metab 1996; 271:317–325
124. Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., Brownell, K. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stressinduced cortisol and eating behavior. Psychoneuroendocrinology 2001; 26:37–49.
125. Newman, E., O'Connor, D.B., Conner, M. Daily hassles and eating behaviour: The role of cortisol reactivity status. Psychoneuroendocrinology 2007; 32:125–132
126. Valles, A., Marti, O., Garcia, A., Armario, A. Single exposure to stressors causes long-lasting, stress-dependent reduction of food intake in rats. Am. J. Physiol. Regul.Integr.Comp.Physiol. 2000; 279:1138–1144
127. La Fleur, S.E. The effects of glucocorticoids on feeding behavior in rats. Physiol.Behav. 2006; 89:110–114.
128. Dallman, M.F., Akana, S.F., Bradbury, M.J., Strack, A.M., Hanson, E.S., Scribner, K.A. Regulation of the hypothalamo–pituitary– adrenal axis during stress: feedback, facilitation and feeding. Semin. Neurosci. 1994; 6:205–213.
129. Rosmond R. Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to Type 2 diabetes? Med Sci Monit 2003;9:35–9.
130. De Souza, C.T., Araujo, E.P., Bordin, S., Ashimine, R., Zollner, R.L., Boschero, A.C.,et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 2005; 146:4192–4199
131. Zakrzewska KE, Cusin I, Stricker-Krongrad A, Boss O, Ricquier,D., Jeanrenaud, B et al. Induction of obesity and hyper leptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. Diabetes 1999; 48:365–70.
132. Austin J., Marks D. Hormonal Regulators of Appetite. International Journal of Pediatric Endocrinology 2009; 1:141753, 9 pages
133. Heilig, M. Antisense inhibition of neuropeptide Y (NPY)-Y1 receptor expression blocks the anxiolytic-like action of NPY in amygdala and paradoxically increases feeding. Regul.Pept. 1995; 59:201–205.
134. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. Neuropeptides 2004; 38:213–24.
135. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick SM. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. Biol Psychiatry 2000; 47:526–39.
136. Heilig, M., Zachrisson, O., Thorsell, A., Ehnvall, A., Mottagui-Tabar, S., Sjogren, M.,et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with prepro NPYgene polymorphism. J. Psychiatr.Res. 2004; 38, 113–121.
137. Nikisch, G., Agren, H., Eap, C. B., Czernik, A.,Baumann, P. And Mathe, A.A. Neuropeptide Yand corticotropin- releasing hormone in CSF mark response to antidepressive treatment with citalopram. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005; 8:403–410.
138. Melas, P.A., Lennartsson, A., Vakifahmetoglu-Norberg, H., Wei,Y., Aberg, E., Werme, M., et al. Allele-specific programming of Npy and epigenetic effects of physical activity in a genetic model of depression. Transl. Psychiatry 2013; 3:e255.
139. O'Hare E, Shaw DL, Tierney KJ, E-M K, Levine AS, Shephard RA. Behavioral and neurochemical mechanisms of the action of mild stress in the enhancement of feeding. Behav Neurosci 2004; 118:173–7.

140. Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. Drug Alcohol Depend 1998; 51:23–47.
141. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? Nat Neurosci 2005; 8:555–60.
142. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinology 2004; 145:5431–5438.
143. Manzanares J, Corchero J, Fuentes JA. Opioid and cannabinoid receptormediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of delta (9)-tetrahydrocannabinol in rats. Brain Res 1999; 839:173–179.
144. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. J Neurosci 2003; 23:4850–4857.
145. D. Cota. The Role of the Endocannabinoid System in the Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. Journal of Neuroendocrinology 2008;20:35–38.
146. André A, Gonthier M-P. The endocannabinoid system: Its roles in energy balance and potential as a target for obesity treatment. Int J Biochem Cell Biol 2010; 42(11):1788-801
147. Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. Neuropsychopharmacology 2005; 30:1216–21.
148. Maccarrone, M., Gasperi, V., Catani, MV., Diep, TA., Dainese, E., Hansen, HS and Avigliano, L. The Endocannabinoid System and Its Relevance for Nutrition. Annu. Rev. Nutr. 2010;30:423–40
149. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656–60.
150. Dornonville De La Cour, C., Bjorkqvist, M., Sandvik, A.K., Bakke, I., Zhao, C. M.,Chen, D.,et al. A- like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul.Pept.* 2001; 99:141–150.
151. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. Nat Rev Neurosci 2001;2:551–60.
152. Seoane, L.M., Lopez, M., Tovar, S.,Casanueva, F.F., Senaris,R. and Dieguez, C.Agouti- related peptide, neuropeptide Y, and somatostatin-producing neurons are targets for ghrelin actions in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 2003; 144:544–551.
153. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature 2001;*409, 194–198.
154. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. Curr Opin Pharmacol 2002;2:665–8.
155. Naleid, A.M., Grace MK, Cummings DE, Levine AS. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. Peptides 2005; 26:2274–2279
156. Kola B, Farkas I, Christ-Crain M, Wittmann G, Lolli F, Amin F, et al. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. PLoS One 2008; 3:e1797
157. Patterson, Z.R., Khazall, R., Mackay, H., Anisman, H., Abizaid, A. Central ghrelin signaling mediates the metabolic response of C57BL/6 male mice to chronic social defeat stress. *Endocrinology* 2013; 154, 1080–1091.

158. Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Yuzuriha, H., Nagata, T., Fujimiya, M., et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses tostress inmice. *Neuroendocrinology* 2001; 74:143–147.
159. Chuang, J.C., Perello, M., Sakata, I., Osborne-Lawrence, S., Savitt, J.M., Lutter, M.,et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *J. Clin.Invest. 2011;* 121, 2684–2692.
160. Lutter M., Sakata I., Osborne- Lawrence S., Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. Nat.Neurosci. 2008; 11:752–753
161. Carlini, V.P., Monzón ME, Varas MM, Cragnolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 299:739– 743
162. Asakawa, A., Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. Neuroendocrinology 2001; 74, 143– 147
163. Zigman, J.M. Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. J. Comp. Neurol. 2006; 494, 528–548
164. Cabral, A., Suescun, O., Zigman, J.M., and Perello, M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoSONE 2012;* 7:e31462.
165. Spencer, S.J., Xu,L., Clarke, M.A., Lemus, M., Reichenbach, A., Geenen, B., et al. Ghrelin regulates the hypothalamic- pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biol. Psychiatry 2012;* 72, 457–465.
166. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. Neuropeptides 2004; 38:213–24.
167. Carlini, V.P., Varas, MM., Cragnolini, AB., Schiöth, HB., Scimonelli, TN., Barioglio, SR. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-lik behavioral responses to ghrelin .Biochemical and Biophysical Research Communications 2004; 313(3):635–641
168. Patterson ZR, Khazall R., Mackay H, Anisman H and Abizaid A. Central ghrelin signaling mediates the metabolic response of C57BL/6 male mice to chronic social defeat stress. Endocrinology 2013;154:1080–1091
169. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 1995;269: 546–549.
170. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M. Et al. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425–432.
171. Getchell TV, Kwong K, Saunders CP, Stromberg AJ, Getchell ML. Leptin regulates olfactory-mediated behavior in ob/ob mice. *Physiol Behav* 2006; 87: 848–856
172. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, Nakashima K, Ninomiya Y. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology* 2004; 145:839–847.
173. Figlewicz DP. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003;* 284:882–892.
174. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron 2006;* 51:811–822
175. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317: 135.
176. Figlewicz DP, Bennett JL, Naleid AM, Davis C, Grimm JW. Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats. Physiol Behav 2006; 89:611–6.

177. Nye, E. J., Bornstein, S.R., Grice, J.E., Tauchnitz, R., Hockings, G.I., Strakosch, C.R. et al. Interactions between the Stimulated Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Leptin in Humans. Journal of Neuroendocrinology 2000;12:141–5
178. Russell,C.D., Petersen, R.N., Rao, S.P., Ricci, M.R., Prasad, A., Zhang, Y.,et al. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone. *Am.J.Physiol.* 1998; 275:507–515.
179. Williams, L.B., Fawcett, R.L., Waechter, A.S., Zhang, P., Kogon, B.E., Jones, R.,etal. Leptin production in adipocytes from morbidly obeses ubjects: stimulation by dexamethasone, inhibition with troglitazone, and influence of gender. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2000; 85:2678–2684.
180. Zakrzewska, K.E., Cusin, I., Stricker-Krongrad, A., Boss,O., Ricquier, D., Jeanrenaud, B. Et al. Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes 1999a;* 48:365–370.
181. Zakrzewska, K.E., Sainsbury, A., Cusin,I., Rouru,J., Jeanrenaud, B., Rohner-Jeanrenaud, F. Selective dependence of intracerebroventricular neuropeptideY-elicited effects on central glucocorticoids. *Endocrinology* 1999b; 140:3183–3187.
182. Dagogo-Jack S, Selke G, Melson AK, Newcomer JW. Effect of dexamethasone on plasma leptin concentration in lean and obese humans: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:3230- 33.
183. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Gross J, Vogler GP, Dagogo-Jack S. Dose-Dependent Cortisol-Induced Increases in Plasma Leptin Concentration in Healthy Humans. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:995-1000.
184. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. Diabetes 1997;46:717–19.
185. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?Obes Rev 2001;2:73–86.
186. Nye, E.J., Bornstein, S.R., Grice, J.E., Tauchnitz, R., Hockings, G.I., Strakosch, C.R. et al. Interactions between the Stimulated Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Leptin in Humans. Journal of Neuroendocrinology 2000;12:141–5
187. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. Nature 2001; 410: 822–825.
188. Malcher-Lopes R, Di S, Marcheselli VS, Weng FJ, Stuart CT, Bazan NG, Tasker JG. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. J Neurosci 2006; 26: 6643–6650.
189. Otsuka, R., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Matsushita, K., Wada, K., Toyoshima, H. Perceived Psychological Stress and Serum Leptin Concentrations in Japanese Men. Obesity 2006; 14(10)
190. Ge J.F, Qi CC and Zhou JN. Imbalance of leptin pathway and hypothalamus synaptic plasticity markers are associated with stress-induced depression inrats. Behav.BrainRes. 2013; 249:38–43.
191. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? Curr Opin Pharmacol. 2007; 7(6):648–652.
192. Myers MG Jr, Munzberg H, Leinninger GM, Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC. Cell Metab. 2009; 9(2):117–123.
193. Licinio J, Ribeiro L, Busnello JV, Delibasi T, Thakur S, Elashoff RM, et al. Effects of leptin replacement on macro- and micronutrient preferences. Int J Obes (Lond). 2007; 31(12):1859–1863.

194. Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. Psychopharmacology (Berl). 2010; 207(4): 535–545.
195. Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(5):1593–1598.
196. Asakawa A, Inui A, Inui T, Katsuura G, Fujino MA, Kasuga M. Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice. J Diabetes Complications. 2003; 17(2):105–107.
197. Yamada, N., Katsuura, G., Ochi, Y. et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. Endocrinology, 2011; 152:2634–2643.
198. Guo,M., Lu,Y.,Garza, J.C., Li, Y.,Chua, S.C., Zhang,W., et al. Forebrain glutamatergic neurons mediate leptin actionon depression-like behaviors and synaptic depression. *Transl.Psychiatry 2012;* 2(2):e83
199. Kraus, T., Haack, M., Schuld, A. et al. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. Neuroendocrinology 2001; 73:243–247.
200. Antonijevic, I.A., Murck, H., Frieboes, R.M. et al. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. Journal of Psychiatric Research 1998; 32:403–410.
201. Pasco, J.A., Jacka, F.N., Williams, L.J. et al. Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. Journal of Affective Disorders 2008; 107:221–225.
202. Liu J., Perez S., Zhang W. et al. Selective Deletion of the Leptin Receptor in Dopamine Neurons Produces Anxiogenic-like Behavior and Increases Dopaminergic Activity in Amygdala; Mol Psychiatry. 2011; 16(10):1024–1038
203. Liu, J., Perez, S.M., Zhang, W., Lodge, D.J.,Lu, X.Y. Selective deletion of the leptin receptor in dopamine neurons produces anxiogenic-like behavior and increases dopaminergic activity in amygdala. *Mol. Psychiatry 2011;*16:1024–1038
204. Berg, A.H, Combs TP, Scherer PE. ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:84–9.
205. Turer, A.T., Scherer, P.E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia 2012;* 55:2319–2326.
206. Mente, A., Meyre, D., Lanktree, M. B., Heydarpour, M., Davis, A.D., Miller, R.,et al. Causal relationship between adiponectin and metabolic traits: amendelian randomization study in a multiethnic population. *PLoSONE* 2013; 8:e66808.
207. Arita,Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J.,et al. Paradoxical decrease of an adipose- specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem.Biophys. Res.Commun. 1999;* 257:79–83.
208. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blanck D, Snideman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1594–602.
209. Aguilar-Salinas, C.A., Garcia, E.G., Robles, L.,Riano, D., Ruiz-Gomez, D.G., Garcia-Ulloa, A.C.,et al. High adiponectin concen- trations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 2008;93:4075–4079.
210. Zeman, M., Jirak, R., Jachymova, M., Vecka, M., Tvrzicka, E.,Zak, A. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women. *NeuroEndocrinol.Lett. 2009;* 30:387–395
211. Jeong, H.G., Min, B.J., Lim, S., Kim, T.H., Lee, J.J., Park, J.H., et al. Plasma adiponectin elevation in elderly individuals with subsyndromal depression. *Psychoneuroendocrinology 2012;* 37:948–955.

212. Wilhelm, C.J., Choi, D., Huckans, M., Manthe, L.,and Loftis, J.M. Adipocytokine signaling is altered in Flinders sensitive line rats,and adiponectin correlates in humans with some symptoms of depression. *Pharmacol. Biochem.Behav.* 2013;103: 643–651.
213. Liu, J., Guo, M., Zhang, D., Cheng, S.Y., Liu, M., Ding, J.,et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2012;109:12248–12253.
214. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. Progr Brain Res 2006;153:209-35.
215. Bianco AC. Cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. Endocrinology 2011;52:3306-11.
216. Gutiérrez-Mariscal M, Sánchez E, García-Vázquez A, Rebolledo-Solleiro D, Charli JL, Joseph-Bravo P. Acute response of hypophysiotropic thyrotropin releasing hormone neurons and thyrotropin release to behavioral paradigms producing varying intensities of stress and physical activity. Regul Pept. 2012; 179(1-3):61-70.
217. van Haasteren GAC, Linkels E, Klootwijk W, van Toor H, Rondeel JMM, Themmen APN, et al. Starvation-induced changes in the hypothalamic content of prothyrotrophin-releasing hormone (proTRH) mRNA and the hypothalamic release of proTRH-derived peptides: role of the adrenal gland. J Endocrinol 1995;145:143-53.
218. Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga WM, Swaab DF, Fliers E. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:323-7.
219. Langer P, Földes O, Kvetňanský R, Čulman J, Torda T, El Dauer F. Pituitary-thyroid function during acute immobilization stress in rats. Exp Clin Endocrinol 1983;82: 51-60.
220. Armario A, Jolin T. Influence of intensity and duration of exposure to various stressors on serum TSH and GH levels in adult male rats. Life Sci 1989;44:215-21.
221. Jôsko J. Liberation of thyreotropin, thyroxine and triiodothyronine in the controllable and uncontrollable stress and after administration of naloxone in rats. J Physiol Pharmacol 1996;47:3003-310.
222. Gutiérrez-Mariscal M, de Gortari P, López-Rubalcava C, Martínez A, Joseph-Bravo P. Analysis of the anxiolytic-like effect of TRH and the response of amygdalar TRHergic neurons in anxiety. Psychoneuroendocrinology 2008;33:198-213.
223. Aslan S, Ersoy R, Kuruoglu AC, Karakoc A, Cakir N. Psychiatric symptoms and diagnoses in thyroid disorders: a cross-sectional study. Int J Psychiatry Clin Pract. 2005; 9(3):187-92.
224. Patten, S.B , Jeanne, V.A. Williams, B.A. Self-reported thyroid disease and mental disorder prevalence in the general population. General Hospital Psychiatry 2006; 28: 503–508
225. Panicker, V., Evans, J., Bjøro,T., Åsvold, BO., Dayan C.M., Bjerkeset, O.A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. Clinical Endocrinology 2009; 71(4), 574–580
226. Kirkegaard, C., Faber, J. The role of thyroid hormones in depression. European Journal of Endocrinology 1998; 138:1–9.
227. Haggerty JJ, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? Am J Psychiatry 1993;150:508–10.
228. Pop, V.J., Maartens, L.H., Leusink, G. et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83:3194–3197.

229. Grabe, H.J., Volzke, H., Ludemann, J. et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. Acta Psychiatrica Scandinavica 2005; 112:286–293.
230. Maniam, J., Morris, M.J. Voluntary exercise and palatable high-fat diet both improve behavioural profile and stress responses in male rats exposed to early life stress: role of hippocampus. *Psychoneuroendocrinology 2010;*, 35(10):1553–1564
231. Pickering, C., AlsiËo, J., Hulting, A., SchiËoth, HB. Withdrawal from free-choice high-fat high-sugar diet induces craving only in obesity-prone animals. *Psychopharmacology* 2009; 204(3): 431–443.
232. Webb, I.C., Baltazar, R.M., Lehman, M.N., Coolen, L.M. Bidirectional interactions between the circadian and reward systems: is restricted food access a unique zeitgeber? *European Journal of Neuroscience 2009;* 30 (9):1739–1748
233. Warner, M.J., Ozanne, S.E. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochemical Journal* 2010; 427(3): 333–347
234. Sullivan, E.L., Nousen, E.K., Chamlou, K. A. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior, *Physiology & Behavior*, 2014; 123:236-42.
235. AlsiËo, J., Roman, E., Olszewski PK. et al., "Inverse association of high-fat diet preference and anxiety-like behavior: a putative role for urocortin 2," *Genes, Brain and Behavior* 2009; 8(2):193–202.
236. Prasad, A., Prasad, C."Short-termconsumption of a diet rich in fat decreases anxiety response in adult male rats," *Physiology and Behavior 1996;* 60(3):1039–1042.
237. Buchenauer, T., Behrendt, P., Bode, FJ. et al., "Diet-induced obesity alters behavior as well as serum levels of corticosterone in F344 rats," *Physiology and Behavior* 2009; 98 (5): 563–569.
238. Sharma, S., Fulton, S."Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry," *International Journal of Obesity* 2013; 37(3):382–389.
239. Souza, C.G., Moreira, J.D., Siqueira, I.R. et al., "Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior," *Life Sciences* 2007; 81(3):198–203
240. Cottone, P., Sabino, V., Roberto, M. et al., "CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106 (47): 20016–20020
241. Watzl B, Kulling SE, Moseneder J, Barth SW, Bub A: A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. Am J Clin Nutr 2005, 82:1052–1058.
242. Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, Bruce- Keller AJ: Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. J Neuroimmunol 2012, 219:25–32
243. Levay, E.A., Tammer, A.H., Penman, J., Kent, S., Paolini, AG. Calorie restriction at increasing levels leads to augmented concentrations of corticosterone and decreasing concentrations of testosterone in rats. Nutrition Research 2010; 30: 366–373
244. Tannenbaum, BM., Brindley, DN., Tannenbaum, SG., Dallman, MF., McArthur, MD Meaney, MJ. High-fat feeding alters both basal and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the rat. Am J Physiol Endocrinol Metab 1997; 273:1168-1177
245. Nur Azlina MF, Nafeeza MI. Tocotrienol and alpha-tocopherol reduce corticosterone and noradrenalin levels in rats exposed to restraint stress. Pharmazie. 2008; 63(12):890-2.
246. Watanabe S, Doshi M, Hamazaki T. n-3 Polyunsaturated fatty acid (PUFA) deficiency elevates and n-3 PUFA enrichment reduces brain 2-arachidonoylglycerol level in mice. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2003; 69:51–9

247. Hanus L, Avraham Y, Ben Shushan D, Zolotarev O, Berry EM, Mechoulam R. Short-term fasting and prolonged semistarvation have opposite effects on 2-AG levels inmouse brain. Brain Res. 2003; 983:144–51
248. Yannakoulia M, Yiannakouris, N., Her, S.B., Matalas, A.L., Klimis-Zacas, D., Mantzoros, C.S. Body Fat Mass and Macronutrient Intake in Relation to Circulating Soluble Leptin Receptor, Free Leptin Index, Adiponectin, and Resistin Concentrations in Healthy Humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003, 88(4):1730–1736
249. Banks, W.A., Farrell, C.L Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003, 285:10-15
250. Banks, W.A. The Blood-Brain Barrier as a Cause of Obesity. Current Pharmaceutical Design, 2008; 14:1606-1614
251. Banks, W.A, Farr, S.A., Morley, J.E. The effects of high fat diets on the blood–brain barrier transport of leptin: Failure or adaptation? Physiology & Behavior 2006; 88:244–248.
252. Lin, X., Chavez, M.R., Bruch, R.C., Kilroy, G.E., Simmons, L.A., Lin, L et al. The Effects of a High Fat Diet on Leptin mRNA, Serum Leptin and the Response to Leptin Are Not Altered in a Rat Strain Susceptible to High Fat Diet-Induced Obesity. Biochemical and Molecular Roles of Nutrients. J. Nutr. 1998;128: 1606–1613.
253. Teff, K.L., Elliott, Sh.S., Tschop, M., Kieffer, T.J., Rader, D., Heiman, M et al. Dietary Fructose Reduces Circulating Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerides in Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004, 89(6):2963–2972
254. Al Awar R, Obeid O, Hwalla N, Azar S: Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. Clin Sci (Lond) 2005; 109: 405–411
255. Khoury, D.T., Obeid, O., Azar, S.T., Hwalla, N. Variations in Postprandial Ghrelin Status following Ingestion of High-Carbohydrate, High-Fat, and High-Protein Meals in Males. Ann Nutr Metab 2006; 50:260–269
256. Gibson, R.S. Principles of Nutritional Assessment. New York: Oxford University Press, 1990
257. Nedd, K. Power over stress. Canada:QP Press, 2003. 224 p.
258. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating. British Journal of Medical Psychology 1959; 32: 50–55.
259. Hamilton, M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1960; 23: 56–62.
260. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28 (7): 412–9.
261. de Kloet Er, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat Rev Neurosci 2005; 6:463–475.
262. Chrousos Gp, Gold Pw. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267:1244–1252
263. O'Connor, R.C., O'Connor, D.B. Predicting hopelessness and psychological distress: the role of perfectionism and coping. J.Counseling Psychol. 2003; 50:362–372.
264. Ostrander, M.M., Ulrich-Lai,Y.M., Choi, D.C., Richtand, N.M.,and Herman, J.P. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology 2006;*147:2008–2017.
265. de Wit LM, Luppino FS, van Straten A, et al. Depression and obesity; a meta-analysis of community based studies. Psychiatry Res 2010;178:230–235.

266. de Wit, LM., Fokkema M., van Straten, A et al. Depression and anxiety disorders and the association with obesity, physical, and social activities; depression and anxiety. 2010; 27:1057–1065
267. Napolitano, M.A., Foster GD. Depression and obesity: implications for assessment, treatment and research. Clin Psychol 2008;15: 21–27.
268. Hamer, M.,Batty, G.D., Kivimaki, M. Risk of future depression in people who are obese but metabolically healthy: the English longitudinal study of ageing. *Mol.Psychiatry 2012;*17, 940–945.
269. Ball K, Burton NW, Brown WJ. A prospective study of overweight, physical activity, and depressive symptoms in young women. Obesity 2008;17: 66–71.
270. Zhao G, Ford ES, Dhingra S, et al. Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index. Int J Obes 2009;33:257–266.
271. van Reedt Dortland, A.K.B., Giltay, E.J., van Veen, T., Zitman, F.G., Penninx, B.W.J.H. Longitudinal relationship of depressive and anxiety symp- toms with dyslipidemia and abdominal obesity. *Psychosom.Med.* 2013a; 75:83–89.
272. Laitinen J, Ek E, Sovio U. Stress-related eating and drinking behavior and body mass index and predictors of this behavior. Prev Med 2002; 34:29 –39.
273. Fowler-Brown, A.G., Bennett, G.G., Goodman, M.S., Wee, C.C., Corbie-Smith, G.M., James, S.A. Psychosocial stress and 13-year BMI change among blacks: the Pitt County Study. Obesity (Silver Spring) 2009; 17:2106—2109.
274. Kivimaki M, Head J, Ferrie JE, Shipley MJ, Brunner E, Vahtera J, et al. Work stress, weight gain and weight loss: evidence for bidirectional effects of job strain on body mass index in the Whitehall II study. Int J Obes (Lond) 2006;30:982–7.
275. Anton SD, Miller PM. Do negative emotions predict alcohol consumption, saturated fat intake, and physical activity in older adults. Behav Modif 2005;29:677– 88.
276. Jones DH, Harel Y, Levinson RM. Living arrangements, knowledge of health risks, and stress as determinants of health-risk behavior among college students. J Am Coll Nutr 1992;41:43– 48.
277. Steptoe A, Wardle J, Pollard TM, Canaan L, Davies GJ. Stress, social support and health-related behavior: a study of smoking, alcohol consumption and physical exercise. J Psychosom Res 1996;41:171–80.
278. Barry, D., Pietrzak, R.H., Petry, N.M. Gender differences in associations between body mass index and DSM-IV mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Ann. Epidemiol. 2008; 18, 458—466.
279. Yanovski, J.A., Yanovski, S.Z., Gold, P.W., Chrousos, G.P. Differences in corticotropin-releasing hormone-stimulated adrenocorticotropin and cortisol before and after weight loss. J. Clin. Endocrinol Metab1997; 82(6):1874-8.
280. Richter N, Juckel G, Assion H-J: Metabolic syndrome: a follow-up study of acute depressive inpatients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010, 260:41–49.
281. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Läksy K, Veijola J et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Psychosom Med 2006, 68:213–216.
282. Hildrum B, Mykletun A, Midthjell K, Ismail K, Dahl AA: No association of depression and anxiety with the metabolic syndrome: the Norwegian HUNT study. Acta Psychiatr Scand 2009, 120:14–22.
283. Carroll D, Phillips AC, Thomas GN, Gale CR, Deary I, Batty GD: Generalized anxiety disorder is associated with metabolic syndrome in the Vietnam experience study. Biol Psychiatry 2009; 66:91–93.

284. Hung, CI, Liu CY, Hsiao MC, Yu NW, Chu ChL. Metabolic syndrome among psychiatric outpatients with mood and anxiety disorders. BMC Psychiatry 2014; 14:185
285. Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, et al. Anxiety disorders and comorbid medical Illness. Gen Hosp Psychiatry 2008;30:208–225.
286. Bender R, Zeeb H, Schwartz M, et al. Causes of death in obesity: relevant increase in cardiovascular but not in all-cancer mortality. J Clin Epidemiol 2006;59:1064–1671.
287. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk van H, et al. Depression and the risk of cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22: 613–626.
288. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviours among community-dwelling US adults. Gen Hosp Psychiatry 2008;30:127–137.
289. Sanchez-Villegas A, Ara I, Guillen-Grima F, et al. Physical activity, sedentary index, and mental disorders in the SUN cohort study. Med Sci Sports Exerc 2008;40:827–834.
290. Maffei M, Halaas J, Ravussin Eet al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med 1995; 1: 1155 – 1161
291. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin; Vitam Horm. 1998;54:1-30.
292. Liao SC, Lee MB, Lee YJ, Huang TS. Hyperleptinemia in subjects with persistent partial posttraumatic stress disorder after a major earthquake. Psychosom Med. 2004; 66:23– 8.
293. Lawson E, Miller K, Blum J, Meenaghan E, Misra M, Eddy KT et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. Clinical Endocrinology 2012;76:520–5.
294. Yoshida-Komiya H, Takano K, Fujimori K, Niwa SI. Plasma levels of leptin in reproductive women with mild depressive and anxious states. Psychiatry Clin Neurosci 2014;68:574-81.
295. Heiman, ML, Ahima, RS, Craft, LS, Schoner B, Stephens TW, Flier JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. Endocrinology 1997;138:3859–63.
296. Raber J, Chen S, Mucke L, Feng L. Corticotropin-releasing factor and adrenocorticotrophic hormone as potential central mediators of OB effects. Journal of Biological Chemistry 1997;272: 15057–60.
297. Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, et al. Regulation of expression of *ob*mRNAand protein by glucocorticoids and cAMP. J Biol Chem 1996; 271:5301–4.
298. Faravelli C, Lo Sauro C, Lelli L, Pietrini F, Lazzeretti L, Godini L, et al. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. Curr Pharm Des 2012; 18:5663-74.
299. Ur E, Grossman A, Després JP. Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. Horm Metab Res 1996; 28:744-7.
300. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. Front Neurosci 2013;7:177.
301. Matheny, M., Shapiro, A., Tumer, N., Scarpace, P.J. Region-specific diet-inducedand leptin-induced cellular leptin resistance includes the ventral tegmental area in rats. *Neuropharmacology* 2011; 60, 480–487.
302. Correia ML, Morgan DA, Mitchell JL, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Role of corticotrophin-releasing factor in effects of leptin on sympathetic nerve activity and arterial pressure. Hypertension 2001; 38:384–8.

303. Morimoto I, Yamamoto S, Kai K, Fujihira T, Morita E, Eto S: Centrally administered murine-leptin stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenal axis through arginine-vasopressin. Neuroendocrinology 2000; 71: 366–374.
304. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmächer T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. Neuroendocrinology 2001;73:243-7.
305. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, Schweiger U, Weber B, Pflaum CD, Heuser I. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. Horm Metab Res 1996; 28(12):714-717
306. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. Journal of Affective Disorders 2008;107:221–5.
307. Gecici, O., Kuloglu, M., Atmaca, M., Tezcan, A.E., Tunckol, H., Emul, H. M.,et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. *Psychiatry Clin. Neurosci 200;* 59:736–738.
308. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. Biochem Biophys Res Commun 2000;279:909– 13.
309. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach Nat Rev Neurosci 2001;2:551–60.
310. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. Curr Opin Pharmacol 2002; 2:665–8.
311. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. Gut 2005;54:18–24.
312. Rodrı´guez A, Go´mez-Ambrosi J, Catala V, Gil MJ, Becerril S, Sa´inz N et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes International Journal of Obesity 2009; 33:541–552
313. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after dietinduced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002;346:1623–30.
314. Barim AO, Aydin S, Colak R, Dag E, Deniz O. Sahin I. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. Clinical Biochemistry 2009;42:1076–81.
315. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P, Wikarek T, Gruszka W, Dabrowski P, Chudek J, Zahorska-Markiewicz B. Are plasma ghrelin and PYY concentrations associated with obesity-related depression? Endokrynol Pol 2010; 61:174-7.
316. Kristensson E., Sundqvist M., Hakanson R. et al. "High gastrin cell activity and low ghrelin cell activity in high anxiety Wistar Kyoto rats," *Journal of Endocrinology* 2007; 193(2):245–250.
317. Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T. et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. Neuroendocrinology 2001;74:143–147.
318. Mujica-Parodi, L.R., Renelique, R., Taylor, M.K (2009). Higher body fat percentage is associated with increased cortisol reactivity and impaired cognitive resilience in response to acute emotional stress. *Int.J.Obes.(Lond.)* 33, 157–165. doi: 10.1038/ijo.2008.218
319. Hautanen, A., Raikkonen, K., Adlercreutz, H. Associations between pituitary-adreno cortical function and abdominal obesity, hyperinsulinaemia and dyslipidaemia in normotensive males. *J. Intern.Med. 1997;* 241:451–461.
320. Benson, S., Arck, P.C., Tan, S., Mann, K., Hahn, S., Janssen, O.E., Schedlowski, M., Elsenbruch, S. Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women. Psychoneuroendocrinology 2009; 34:181—189.

321. Abiles, V., Rodriguez-Ruiz, S., Abiles, J., Mellado, C., Garcia, A., Perez de la Cruz, A., Fernandez-Santaella, M.C. Psychological characteristics of morbidly obese candidates for bariatric surgery. Obes. Surg. 2010; 20:161—167.
322. Bulfin L.J, Clarke MA., Buller K.M, Spencer, S.J. Anxiety and hypothalamic—pituitary—adrenal axis responses to psychological stress are attenuated in male rats made lean by large litter rearing. Psychoneuroendocrinology 2011;36:1080—1091
323. Klaassens ER. Bouncing back - trauma and the HPA-axis in healthy adults. European Journal of Psychotraumatology 2010;1:5844.
324. Liao S, Lee M, Lee Y, Huang T. Hyperleptinemia in Subjects With Persistent Partial Posttraumatic Stress Disorder After a Major Earthquake. Psychosomatic Medicine 2004; 66:23–8.
325. Juruena, M.F., Cleare, A.J. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev.Bras.Psiquiatr*. 2007; 29(Suppl.1):19–26.
326. Adipose-cell size and immunoreactive insulin levels in obese and normal-weight adults. Stern JS, Batchelor BR, Hollander N, Cohn CK, Hirsch J. Lancet.1972; 2(7784):948-51.
327. Platt, A.M., Egan, A.M., Berquist, M. J., Dreyer, M.L., Babar,G., Ugrasbul ,F. Health related quality of life, depression and metabolic parameters in overweight insulin resistant adolescents. *J. Pediatr.HealthCare 2013;* 27: 120–126.
328. Pulkki-Raback, L., Elovainio, M., Kivimaki, M., Mattsson, N., Raitakari, O.T., Puttonen, S., et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in child-hood and adulthood: a prospective cohort study. *HealthPsychol. 2009;* 28, 108–116
329. Shen, Q., Bergquist-Beringer, S. The Relationship between major depression and insulin resistance: does it vary by gender or race/ethnicity among young adults aged 20-39years. *J. Diabetes*. 2013; 5(4):471-81
330. Kan,C., Silva, N., Golden, S.H., Rajala, U., Timonen, M., Stahl, D.,etal.A systematic review and metaanalysis of the association between depression and insulin resistance. *DiabetesCare* 2013; 36:480–489.
331. De Souza, C.T., Araujo, E.P., Bordin, S., Ashimine, R., Zollner, R.L., Boschero, A.C., et al. Consumption of a fat-rich diet acti- vates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology 2005;*146:4192–4199.doi:10.1210/en. 2004-1520
332. Kim, B., Feldman, E.L. Insulin resistance in the nervous system. *TrendsEndocrinol. Metab.2012;* 23, 133–141.
333. Labouebe, G., Liu, S., Dias, C., Zou, H., Wong, J.C., Karunakaran, S., et al. Insulin induces long-term depression of ventral tegmental area dopamine neu rons via endocannabinoids. *Nat. Neurosci. 2013;*16, 300–308.
334. Chapman, C.D., Frey, W.H., Craft, S., Danielyan, L., Hallschmid, M., Schioth, H.B. et al. Intra nasal treatment of central ner- vous system dysfunction in humans. *Pharm.Res*. 2013; 30:2475–2484.
335. Kemp,D.E., Ismail-Beigi, F., Ganocy, S.J., Conroy, C., Gao, K., Obral, S., et al. Use of insulin sensitizers for the treatment of major depressive disorder: a pilot study of pioglitazone for major depression accompanied by abdominal obesity. *J. Affect.Disord. 2012;* 136, 1164–1173.
336. Rao, ML, Vartzopoulos D, Fels K. Thyroid function in anxious and depressed patients. Pharmacopsychiatry. 1989; 22(2):66-70.
337. Willenbring, M. L., Levine, A. S., Morley, J. E. Stress-induced eating and food preference in humans: A pilot study. Int. J. Eat.Disord 1986; 5:855–864.
338. Oliver G, Wardle J. Perceived effects of stress on food choice. Physiol Behav 1999; 66 (3):511–5.

339. Michaud, C., Kahn, J. P., Musse, N., Burlet, C., Nicolas, J. P., MeJean, L. Relationships between a critical life event and eating behaviour in high-school students. Stress Med 1990; 6:57–64.
340. Weinstein, S. E., Shide, D. J., Rolls, B. J. Changes in food intake in response to stress in men and women: Psychological factors. Appetite 1997; 28:7–18
341. Popper, R., Meiselman, H. L., Smits, H.,Hirsch, E. Eating in combat: A survey of U.S. marines. Military Med 1990; 154:619–623
342. Stone, A. A., Brownell, K. The stress-eating paradox: Multiple daily measurements in adult males and females. Psychol. Health 1994; 9:425–436
343. Bellisle, F., Louis–Sylvestre, J., Linet, N., Rocaboy, B., Dalle, B., Cheneau, F., et al. Anxiety and food intake in men. Psychosom. Med 1990; 52:452–457
344. Torres, SJ., Caryl A. Nowson, CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. Nutrition 2007; 23:887–894;
345. Heatherton TF, Herman CP, Polivy J. Effects of physical threat and ego threat on eating behavior. J Pers Soc Psychol 1991; 60:138–43.
346. Stone, A. A.; Brownell, K.: The stress-eating paradox: Multiple daily measurements in adult males and females. Psychol. Health 1994; 9:425–436.
347. Prentice AM, Jebb SA. Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link. Obes Rev 2003;4:187–94
348. Dallman, M.F.Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21:159–165
349. Gibson, E.L. Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological pathways. *Physiol.Behav.* 2006; 89: 53–61.
350. Cartwright M, Wardle J, Steggles N, Simon AE, Croker JE, Jarvis MJ. Stress and dietary practices in adolescents. Health Psychol 2003;22:362–9.
351. Wardle J, Steptoe A, Oliver G, Lipsey Z. Stress, dietary restraint and food intake. J Psychosom Res 2000; 48:195–202.
352. Oliver G, Wardle J, Gibson EL. Stress and food choice: a laboratory study. Psychosom Med 2000; 62: 853–865
353. Finger, B.C., Dinan, T.G.,Cryan, J.F. The temporal impact of chronic intermittent psychosocial stress on high-fat diet-induced alterations in body weight. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:729–741.
354. Maniam, J., Morris, M.J. Palatable cafeteria diet ameliorates anxiety and depression-like symptoms following an adverse early environment. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35:717–728.
355. Ng DM, Jeffery RW. Relationships between perceived stress and health behaviors in a sample of working adults. Health Psychol 2003; 22:638–42.
356. McCann BS, Warnick GR, Knopp RH. Changes in plasma lipids and dietary intake accompanying shifts if perceived workload and stress. Psychosom Med 1990; 52:97–108.
357. Hryhorczuk C, SharmaS., Fulton, SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. Frontiers in neuroscience 2013; 7: 177
358. Inoue K, Zorrilla EP, Tabarin A, Valdez GR, Iwasaki S, Kiriike N, Koob GF. Reduction of anxiety after restricted feeding in the rat: implication for eating disorders. Biol Psychiatry. 2004; 55(11):1075-81.
359. Blundell JE, Stubbs RJ, Golding C, Croden F, Alam R, Whybrow S, Le Noury J, Lawton CL. Resistance and susceptibility to weight gain: individual variability in response to a high-fat diet. Physiol Behav 2005; 86: 614–622.
360. Zellner, DA, Loaiza, S., Gonzalez, Z., Pita, J., Morales, J., Pecora, D., Wolf, A. Food selection changes under stress. Physiology & Behavior 2006; 87:789–793

361. Choi, Mi-K., Kim, YS., Lim, H., Kim, S.Association of high-fat intake with serum adiponectin, C-reactive protein and tumor necrotic factor-alpha in Korean adults. Asia life sciences 2016; 25(1):97-110
362. Петрова С; Ангелова К., Байкова Д., Дулева, В., Йорданов, Б., Ватралова, К и др. Препоръки за здравословно хранене на населението в България 18-65 год. София, 2006.
363. Балабански, Л. Нови данни за храненето и епидемиологията на социалнозначимите обмени заболявания. София, МА-ЦНИМЗ, 1991
364. Carlson O, Martin, B., Stote, KS., Golden, E., Maudsley, S., Najjaret, S.S, al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. Metabolism 2007; 56:1729–1734
365. Физиологични норми за хранене на населението в България (2005). Наредба № 23, ДВ, бр. 63; стр. 8-13.
366. Байкова Д, Йорданов Бл., Петрова, Ангелова, К., С., Дулева, В., Овчарпва Д и др. Национално проучване на храненето и хранителния статус на населението в България, 2004 г.
367. Gómez-Pinilla, F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(7):568–578.
368. Heerstrass DW, Ocké MC, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Seidell JC Underreporting of energy, protein and potassium intake in relation to body mass index. Int. J. Epidemiol. 1998; 27(2):186-93.
369. Drewnowski A, Popkin BM: The nutrition transition: new trends in the global diet. Nutr Rev 1997, 55:31–43.
370. Sanhueza C, Ryan L, Foxcroft DR. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. J Hum Nutr Diet 2013; 26:56-70.
371. Davison, K.M., Kaplan, B. J. "Food intake and blood cholesterol levels of community-based adults with mood disorders," *BMC Psychiatry* 2012, 12.
372. Bystritsky, A., Khalsa, S.S., Michael E. Cameron, M.E, Schiffman, J. Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. 2013; 38(1): 30-57

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Д. Вындева, Д. Попова. Проучване на хранителния прием и статус на пациентки с тревожно-депресивни симптоми. Наука Диететика. 2014, бр. 3-4: 48-53.
2. D Popova, D Vandeva, F Tzurakova, G Georgiev. Leptin is associated with anxiety in women within a wide range of weight. Archives of the Balkan Medical Union. 2016, 51(1): 29-33.
3. Д. Вындева, Д. Попова. Влияние на когнитивни и емоционални фактори върху хранителния прием. Наука Диететика. 2016, бр. 1-2: 7-10.
4. Д. Вындева, Д. Попова. Стрес свързани промени в нивата на някои хормони и невроендокринни медиатори, влияещи върху апетита и настроението. Наука Ендокринология. 2016, бр. 2: 74-77

УЧАСТИЯ В МЕДИЦИНСКИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Национални медицински форуми

1. Д. Вындева, Д. Попова. Тревожност при хранителни разстройства. 12 – та Конференция на Колегиум частна психиатрия. 22-23 март 2013, София, България, орална презентация
2. Д.Вындева, Д. Попова, Г.Кирилов. Проучване върху лептин и грелин при жени с тревожно-депресивни симптоми и промени в теглото. Първи Национален конгрес за млади гастроентеролози 27-28 март, 2015 София, България
3. Д.Вындева, Д.Попова. Когнитивни и емоционални фактори в контрола на апетита. Х-ти Национален конгрес по хранене с международно участие, 27-30 май, 2015, Варна, Българаия; орална презентация
4. Д. Вындева, Д. Попова. Оценка на хранителни нарушения при жени преживели психоемоционален стрес. IV Национална конференциа на БУЛСПЕН с международно участие, 28-30 октомври, 2016,София, България; орална презентация

Международни медицински форуми

1. D. Vandeva, D. Popova, F. Tzurakova , G. Kirilov . Study on stress related changes in obese females. 21 st European congress on obesity, 28-31 may, 2013 , Sofia, Bulgaria, oral presentation
2. Popova D., Vundeva D., Strahilova B., Curakova F., Michaylov R.,Dimitrova E. Nutritional assessment in patients with chronic malnutrition and anxiety. 20 th International congress on Nutrition, 15-20 September, 2013 Granada, Spain
3. Vandeva, D. Popova, F. Tzurakova, G. Kirilov . Role of leptin and ghrelin in stress-related psychopathological symptoms in female patients. XVI ENEA congress , 10-13 September, 2014 Sofia, Bulgaria, oral presentation of poster
4. D. Vandeva, D. Popova, G. Kirilov. Nutritional assessment in females with stress-related psychopathological symptoms and weight changes. 37 th ESPEN congress, 5-8 September, 2015 Lisboa, Portugal.

НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. “Метаболитни и хранително-регулационни нарушения при жени с тревожно-депресивни състояния и хроничен стрес” с договор № 5-Д/2012 за финансиране на научни изследвания в конкурс “Млад изследовател” към Медицински Университет – София