

LA CURCUMINA RIDUCE LA DEPRESSIONE NEI PAZIENTI OBESI CON DIABETE DI TIPO 2: UNO STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO.

Studio scientifico

Metha Yaikwawong¹, Laddawan Jansarikit¹, Siwanon Jirawatnotai^{1,2,3} and Somlak Chuengsamarn⁴
Nutrients 2024, 16 (15), 2414; <https://doi.org/10.3390/nu16152414>

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

² Siriraj Center of Research Excellence for Precision Medicine and Systems Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

³ Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

⁴ Division of Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok 26120, Thailand

La curcumina ha una lunga storia di impiego per la sua attività antinfiammatoria. Questo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha coinvolto 227 partecipanti obesi con diabete di tipo 2. La gravità della depressione è stata valutata utilizzando il Patient Health Questionnaire. Biomarcatori per i livelli di serotonina, biomarcatori pro-infiammatori e antiossidanti sono stati misurati all'inizio e a intervalli di 3 mesi fino al completamento di un anno intero. Dopo 12 mesi, il gruppo di integrazione con curcumina ha migliorato significativamente la gravità della depressione. È stato dimostrato che il gruppo che assumeva curcumina aveva livelli di serotonina più alti, rispetto al gruppo placebo mostrando la capacità della curcumina di essere un potenziale trattamento per i sintomi depressivi.

ABSTRACT

Il diabete di tipo 2 e la depressione si verificano contemporaneamente in modo bidirezionale. Gli integratori di curcumina mostrano effetti antidepressivi che possono attenuare la depressione modulando i neurotrasmettitori e riducendo i percorsi di stress ossidativo e infiammatorio. Questo studio mirava a valutare l'efficacia della curcumina nel migliorare la gravità della depressione nei pazienti obesi con diabete di tipo 2. È stato quindi condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha coinvolto 227 partecipanti. L'endpoint primario (aspetto grave della patologia, segni e sintomi, che si prende in considerazione per valutare il raggiungimento dell'obiettivo dello studio clinico) era la gravità della depressione valutata utilizzando il Patient Health

Questionnaire-9. I biomarcatori sono stati misurati al basale e a intervalli di 3, 6, 9 e 12 mesi. I biomarcatori valutati erano i livelli di serotonina, di malondialdeide di citochine pro-infiammatorie (interleuchina-1 beta, interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale-alfa), l'attività degli antiossidanti (stato antiossidante totale, glutazione perossidasi e superossido dismutasi). Dopo 12 mesi, il gruppo che assumeva curcumina ha mostrato un miglioramento significativo della gravità della depressione ($p = 0,000001$). Questo gruppo aveva livelli più alti di serotonina ($p < 0,0001$) e livelli più bassi di interleuchina-1 beta, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale-alfa ($p < 0,001$ per tutti e tre) rispetto al gruppo placebo. I valori misurati dello stato antiossidante totale, dell'attività della glutazione perossidasi e dell'attività della superossido dismutasi erano elevati nel gruppo che assumeva curcumina, mentre i livelli di malondialdeide erano più elevati nel gruppo placebo ($p < 0,001$ per tutti i biomarcatori). Questi risultati suggerivano quindi che la curcumina potrebbe avere effetti antidepressivi sui pazienti obesi con diabete di tipo 2.

Parole chiave: diabete di tipo 2; curcumina; depressione; serotonina; obesità.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è una condizione patologica cronica caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue dovuti a disfunzione delle cellule β e compromissione della funzione dell'insulina. È riconosciuto come un importante problema di salute pubblica globale ^[1,2]. La percentuale di pazienti nel mondo affetti da T2DM è in aumento, in particolare nelle regioni più sviluppate come l'Europa occidentale, dove l'incidenza sta aumentando rapidamente. Questa patologia colpisce entrambi i sessi in egual modo, con un'incidenza più elevata della sua comparsa che si verifica in genere intorno ai 55 anni. Le proiezioni stimano che entro il 2030 la percentuale globale di pazienti affetti da T2DM sarà di 7079 individui ogni 100.000, indicando una tendenza al rialzo persistente a livello globale ^[3]. Rispetto alle loro controparti della stessa età, i pazienti con T2DM sono significativamente più soggetti a disabilità e condizioni di disoccupazione ^[4]. Il disturbo depressivo maggiore (MDD) è una condizione clinica definita da una combinazione di almeno cinque sintomi, in cui devono essere presenti umore depresso o perdita di interesse o piacere ^[5]. Altri sintomi includono cambiamenti significativi di peso, insonnia o ipersonnia, agitazione o ritardo psicomotorio, perdita di energia, sentimenti di inutilità o colpa eccessiva, funzione cognitiva ridotta e pensieri ricorrenti di morte ^[5]. Circa il 3,8% della popolazione mondiale soffre di depressione, con il 5% degli adulti colpiti. Questo numero equivale a circa 280 milioni di persone in tutto il mondo ^[6]. I soggetti colpiti da MDD sono soprattutto di sesso femminile, di mezza età, di stato celibe, con basso reddito e disabilità. Inoltre, una storia familiare di depressione, esperienze infantili negative, altri disturbi di salute mentale e condizioni mediche croniche come il diabete di tipo 2 aumentano il rischio di sviluppare la MDD ^[5,7]. La depressione clinicamente significativa include non solo la MDD ma anche il disturbo depressivo sotto soglia, che può portare a

compromissione delle capacità funzionali dei soggetti che richiedono quindi assistenza. L'incidenza della depressione è significativamente maggiore negli individui con diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale (19,1% contro 10,7%)^[8]. La MDD e diabete di tipo 2 possono andare di pari passo. Gli individui affetti da entrambe le patologie hanno maggiori probabilità di andare incontro alla perdita di lavoro, alla mancata osservanza delle cure mediche e ad un rischio maggiore di mortalità rispetto agli individui con una sola delle due condizioni^[9]. La MDD aumenta il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 e allo stesso modo il diabete di tipo 2 aumenta il rischio di episodi nuovi o ricorrenti di MDD, indicando una relazione bidirezionale^[10]. Gli antidepressivi sono il trattamento primario per la MDD ma sono associati a effetti avversi, tra cui problematiche a livello cardiometabolico e all'aumento di peso^[11]. Gli studi suggeriscono che i percorsi che coinvolgono l'istamina e la serotonina, che regolano l'appetito, contribuiscono a questi effetti correlati al peso^[12,13,14,15]. La curcumina è il principale curcuminoide presente nella curcuma, una radice rizomatosa della famiglia dello zenzero (Zingiberaceae). Nota per il suo colore giallo brillante, la curcuma è talvolta chiamata "zafferano indiano". Il suo utilizzo risale a oltre 4000 anni fa nell'Asia meridionale, dove ancora oggi viene utilizzata sia come spezia per cucinare che come componente sacro nei rituali religiosi^[16]. È stato dimostrato che la curcumina possiede proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e antiapoptotiche^[17,18,19]. Gli effetti antidepressivi della curcumina sono stati esaminati in vari modelli animali mediante il test del nuoto forzato, il test della sospensione per la coda e la valutazione dello stress cronico^[20,21,22]. Questi effetti antidepressivi sono dovuti principalmente a due meccanismi: la stimolazione della neurogenesi ippocampale^[23] e l'aumento dei livelli di serotonina, dopamina e noradrenalina nel cervello mediante l'inibizione dell'enzima monoamino ossidasi^[21,24]. Precedenti studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la curcumina, a dosi comprese tra 250 e 1000 mg al giorno per 10-12 settimane, poteva essere utile per gestire ansia e depressione, in particolare in soggetti obesi e pazienti con diabete di tipo 2 con depressione^[25,26,27,28]. Nonostante questi risultati incoraggianti, il numero di studi clinici randomizzati che indagano gli effetti della curcumina sulla depressione è limitato e gli studi esistenti presentano notevoli limitazioni. Pertanto, il presente studio mirava a valutare l'efficacia dell'integrazione di curcumina nel migliorare la gravità della depressione in pazienti obesi con diabete di tipo 2. L'attenzione è stata focalizzata sull'aumento dei livelli di serotonina grazie agli effetti antinfiammatori e antiossidanti della curcumina. Questo studio clinico, in doppio cieco e controllato con placebo, è stato progettato per valutare la fattibilità dell'uso della curcumina come intervento terapeutico.

METODI

Progettazione dello studio e partecipanti

Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto presso l'HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center, Srinakharinwirot University, Thailandia, e a coinvolto 260 pazienti affetti da diabete di tipo 2. In uno studio della durata complessiva di 12 mesi, i partecipanti hanno seguito protocolli standardizzati di dieta ed

esercizio fisico per la fase preparatoria iniziale di 3 mesi prima di essere poi randomizzati per il periodo di studio principale di 12 mesi. Sono state fornite raccomandazioni standard sullo stile di vita, tra cui una terapia nutrizionale medica e delle linee guida per l'attività fisica, durante un workshop individuale di 20-30 minuti. Il criterio di inclusione era il fatto che i pazienti avessero età ≥ 35 anni a cui era stato diagnosticato il diabete di tipo 2 negli ultimi 12 mesi. I pazienti dovevano avere un indice di massa corporea ≥ 23 kg/m² e glicemia ben controllata (emoglobina glicata [HbA1c] < 6,5% e glicemia a digiuno [FPG] < 110 mg/dL). Le diagnosi hanno seguito le linee guida dell'American Diabetes Association 2017^[29]. I criteri di esclusione erano la presenza di diabete di tipo 1, la ridotta tolleranza al glucosio, la sindrome metabolica, il diabete gestazionale, l'ipertensione incontrollata e la dislipidemia. Sono stati esclusi anche i pazienti che assumevano farmaci antidiabetici diversi dalla metformina. Nessuno dei pazienti ha ricevuto un'iniezione di insulina. I pazienti con ipertensione e dislipidemia sono stati gestiti stabilmente con farmaci antipertensivi e antidislipidemici e non sono stati consentite modifiche a queste terapie farmacologiche durante lo studio. I campioni di sangue sono stati raccolti dopo il digiuno notturno al basale e durante le visite a 0, 3, 6, 9 e 12 mesi. Sono stati esclusi i pazienti con HbA1c $\geq 7,0\%$ o FPG ≥ 130 mg/dL (se presenti in due controlli consecutivi) durante il periodo di intervento. Per valutare la dieta seguita e l'esercizio fisico svolto quotidianamente, i soggetti hanno completato un registro alimentare di tre giorni e un questionario all'inizio e a 12 settimane. I dati sono stati analizzati utilizzando il software Computer Dietary Guidance System (CDGSS 3.0). La sperimentazione è stata approvata dal Comitato etico della Facoltà di medicina presso l'Università di Srinakharinwirot (numero di approvazione: SWUEC-176/58F) e registrata presso il Thai Clinical Trials Registry (TCTR20140303003). Lo studio ha aderito alla Dichiarazione di Helsinki ed è stato ottenuto il consenso informato da tutti i partecipanti.

Procedure di randomizzazione

Dopo lo screening, il consenso e dopo aver fornito le istruzioni sulla dieta e sullo stile di vita da seguire, tutti i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo trattato con curcumina (intervento) o al gruppo trattato con placebo (controllo). Un ricercatore ha eseguito uno schema di randomizzazione fisso utilizzando numeri casuali generati dal computer per determinare le assegnazioni di gruppo. I dettagli dell'assegnazione sono stati sigillati in buste opache numerate consecutivamente, che il ricercatore ha aperto in sequenza. I partecipanti sono stati poi informati sul loro gruppo di appartenenza.

Protocollo di intervento

Ai partecipanti è stato chiesto di assumere tre capsule di curcumina o di placebo due volte al giorno, per un totale di sei capsule al giorno, per 12 mesi. Ogni capsula di curcumina conteneva 250 mg di curcuminoidi. La Government Pharmaceutical Organization of Thailand ha prodotto le capsule di curcumina e di placebo. È stato poi chiesto ai partecipanti di restituire tutte le capsule inutilizzate durante le visite di follow-up a 3, 6, 9 e 12 mesi e

sono stati registrati i conteggi delle capsule .

Preparazione delle capsule di curcuminoidi

I rizomi di curcuma (*Curcuma longa* Linn.) provenienti dalla provincia di Kanchanaburi, Thailandia, sono stati essiccati e macinati in una polvere fine. La polvere è stata sottoposta a estrazione con etanolo ed evaporazione a bassa pressione per produrre un estratto semisolido di etanolo comprendente oleoresina e curcuminoidi. La successiva rimozione dell'oleoresina ha prodotto un estratto di curcuminoidi contenente dal 75% all'85% di curcuminoidi totali. È stata utilizzata la cromatografia su strato sottile ad alta prestazione per quantificare i rapporti tra curcumina, demetossicurcumina e bisdemetossicurcumina presenti nell'estratto. Seguendo gli standard delle Good Manufacturing Procedures, l'estratto, standardizzato per contenere 250 mg di curcuminoidi, è stato incapsulato.

Risultati dello studio

Il risultato primario è stato valutato utilizzando la versione thailandese convalidata del Patient Health Questionnaire (PHQ-9) a nove domande (un questionario breve, a nove domande, per la diagnosi e monitoraggio della depressione) ^[30,31]. I punteggi del PHQ-9 variavano da 0 (mai) a 3 (quasi ogni giorno), con punteggi totali che andavano da 0 a 27. La gravità della depressione è stata categorizzata come segue: 0-4 (minima), 5-9 (lieve), 10-14 (moderata), 15-19 (moderatamente grave) e 20-27 (grave). Gli esiti secondari includevano la valutazione dei livelli sierici di serotonina per valutare il grado di depressione ^[32,33]. Inoltre, è stata misurata la concentrazione di citochine pro-infiammatorie (interleuchina-1 beta [IL-1 β], interleuchina-6 [IL-6] e fattore di necrosi tumorale alfa [TNF- α]) e le attività antiossidanti (stato antiossidante totale, superossido dismutasi e glutatione perossidasi). Gli effetti avversi della curcumina sono stati monitorati attraverso i livelli di creatinina ($\geq 1,2$ mg/dL) e i livelli di aspartato transaminasi e alanina transaminasi (≥ 3 volte il limite superiore della norma per entrambi). Sono stati inoltre registrati i sintomi riferiti dai pazienti ^[34].

Raccolta dati e metodi di misurazione

Le misurazioni sono state condotte al basale (pretrattamento) e a 3, 6, 9 e 12 mesi dopo l'intervento. I dati di base includevano informazioni demografiche, anamnesi medica, farmaci assunti, peso corporeo e altezza. I campioni di sangue sono stati prelevati dalla vena antecubitale alle 8:00 del mattino dopo un digiuno notturno, con i pazienti in posizione sdraiata. I livelli di serotonina sierica sono stati quantificati utilizzando un kit immunoenzimatico commerciale (Serotonin ELISA Fast Track; Labor Diagnostika Nord, Nordhorn, Germania) ed eseguiti in duplicato secondo il protocollo del produttore. L'analisi ha utilizzato un lettore di micropiastre impostato a 450 nm, con un sistema analitico immunoenzimatico da 10,2 a 2500 ng/mL e un coefficiente di variazione del 9,7%.

L'intervallo di riferimento normale per la serotonina sierica era da 70 a 270 ng/mL. I campioni di plasma per i test IL-1 β , IL-6 e TNF- α sono stati congelati e conservati a -70 °C fino all'analisi. Tutti i soggetti sono stati monitorati per eventuali cambiamenti nei parametri

di rischio cardiometabolico, inclusi FPG e HbA1c, per oltre 1 anno. Questi biomarcatori sono stati misurati utilizzando procedure standard. L'insulinoresistenza è stata valutata utilizzando l'Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) ^[35]. I livelli delle citochine pro-infiammatorie IL-1 β , IL-6 e TNF- α sono stati misurati secondo il protocollo del produttore (Abcam, Cambridge, Regno Unito). Lo stato antiossidante totale nel siero è stato determinato utilizzando un nuovo metodo automatizzato da Erel, che misura la capacità antiossidante contro le reazioni dei radicali idrossilici ^[36]. Le attività sieriche della superossido dismutasi e della glutatione perossidasi sono state analizzate mediante colorimetro utilizzando kit commerciali (kit RANSOD e RANSEL; RANDOX Laboratory, Crumlin, Regno Unito). Queste analisi sono state eseguite con un analizzatore automatico (Alcyon 300; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Dimensione del campione

Il calcolo della dimensione del campione si basava sui dati di Chuengsamarn et al. ^[37] e impiegava una deviazione standard di 160. Erano necessari almeno 113 soggetti per gruppo di trattamento per rilevare una differenza significativa. Dopo aver tenuto conto di un tasso di abbandono del 5%, sono stati selezionati 269 soggetti in due gruppi di dimensioni simili per garantire un'adeguata potenza statistica.

Analisi statistica

I dati demografici di base sono presentati come media \pm SEM per le variabili continue e come conteggi e percentuali per le variabili categoriali. Le variabili continue sono state confrontate utilizzando test t di Student a due code e le variabili categoriali sono state confrontate utilizzando test del chi-quadrato, con significatività impostata a $p < 0,05$. Le variabili di esito a 3, 6 e 9 mesi sono riportate come media \pm SEM e sono state analizzate su base intention-to-treat. Per i confronti all'interno del gruppo, sono stati utilizzati test t per campioni accoppiati o test dei ranghi con segno di Wilcoxon, a seconda della normalità dei dati. Le differenze tra i gruppi a 3, 6, 9 e 12 mesi sono state valutate utilizzando test t per campioni accoppiati o test dei ranghi con segno di Wilcoxon, a seconda dei casi. Le variabili categoriali sono state confrontate utilizzando il test esatto di Fisher. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con R (versione 4.1.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), mantenendo una soglia di significatività di $p < 0,05$.

RISULTATI

Arruolamento dei partecipanti e caratteristiche basali

Duecentosessanta partecipanti sono stati inizialmente arruolati e assegnati in modo casuale al gruppo placebo o al gruppo curcumina. Le caratteristiche basali dei 227 soggetti erano comparabili, senza differenze significative tra i due gruppi .

Trattamento con curcumina e gravità della depressione

I punteggi PHQ-9, che valutano la gravità della depressione, e i livelli di serotonina erano significativamente più bassi nel gruppo curcumina rispetto al gruppo placebo a 3, 6, 9 e 12 mesi. Il gruppo curcumina ha mostrato un netto miglioramento (20,4%) rispetto al gruppo placebo (2,63%; $p < 0,000001$).

Risultati del controllo glicemico

I livelli degli indicatori diabetici come HbA1c e FPG erano significativamente più bassi nel gruppo curcumina rispetto al gruppo placebo a 6, 9 e 12 mesi .

Risultati di resistenza all'insulina, stress antinfiammatorio e antiossidante

HOMA-IR, un marcatore clinico per la resistenza all'insulina, è stato analizzato sia nelle coorti trattate con placebo che in quelle trattate con curcumina. Rispetto al gruppo placebo, il gruppo curcumina ha mostrato livelli di HOMA-IR significativamente ridotti a tutti gli intervalli di follow-up (3, 6, 9 e 12 mesi). Inoltre, i livelli dei biomarcatori pro-infiammatori IL-1 β , IL-6 e TNF- α erano significativamente più bassi nel gruppo curcumina rispetto al gruppo placebo alle visite di 6, 9 e 12 mesi. Il gruppo curcumina ha anche mostrato aumenti significativi nello stato antiossidante totale, nell'attività della glutatione perossidasi e nell'attività della superossido dismutasi agli intervalli di 3, 6, 9 e 12 mesi . Al contrario, la malondialdeide, un marcatore dello stress ossidativo, era significativamente più bassa nel gruppo curcumina rispetto al gruppo placebo alle visite di 6, 9 e 12 mesi .

Risultati della misurazione del peso

Il peso corporeo medio e l'indice di massa corporea erano significativamente più bassi nel gruppo trattato con curcumina rispetto al gruppo placebo a 3, 6, 9 e 12 mesi .

L'effetto della curcumina su maschi e femmine

Il confronto delle medie tra i sessi non mostra alcuna differenza significativa tra maschi e femmine per alcun parametro come PHQ-9, serotonina e BMI.

Effetti avversi

Gli effetti avversi lievi sono stati dolore addominale, diarrea e mal di testa. Nessuno dei pazienti è stato escluso a causa di effetti avversi. Per valutare i potenziali effetti avversi della curcumina, sono stati eseguiti test di funzionalità renale ed epatica. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi curcumina e gruppo placebo per l'aspartato transaminasi, l'alanina transaminasi o la creatinina. Non è stata osservato alcun caso di ipoglicemia nel gruppo curcumina. Nel complesso, questi risultati suggeriscono che l'estratto di curcumina può essere utilizzato in sicurezza per almeno 12 mesi.

DISCUSSIONE

Il disturbo depressivo maggiore è caratterizzato da tristezza persistente, anedonia, ideazione suicidaria e sintomi sia somatici che cognitivi. Gli individui con MDD in genere sperimentano una riduzione della qualità della vita a causa del disturbo, condizioni patologiche coesistenti, problemi di socialità e compromissione delle attività che si svolgono nel quotidiano^[38]. La depressione aumenta il rischio di sviluppare T2DM, che può portare a complicazioni come iperglicemia, insulino-resistenza e problemi vascolari. Al contrario, una diagnosi di T2DM aumenta il rischio e la gravità degli episodi depressivi a causa di fattori eziologici condivisi come disregolazione autonoma e neuroormonale e processi infiammatori^[39]. Per identificare un trattamento sicuro, ben tollerato e accessibile per alleviare la depressione nei pazienti con T2DM, è stata valutata la curcumina estratta con etanolo. Nel nostro studio in doppio cieco controllato con placebo, i soggetti hanno consumato 1500 mg/giorno di curcumina (estratta dalla radice della curcuma). La gravità della depressione è stata valutata utilizzando la versione thailandese del questionario PHQ-9. I risultati ottenuti indicavano che il consumo di curcumina riduceva significativamente i punteggi PHQ-9, dimostrando un notevole miglioramento rispetto al placebo alla fine del periodo di trattamento di 12 mesi. Inoltre, i livelli di serotonina erano significativamente elevati nel gruppo trattato con curcumina. Il trattamento con curcumina ha mostrato significativi effetti antinfiammatori nei modelli in vivo^[40,41]. Questo studio ha rivelato che l'assunzione di curcumina per 6 mesi riduceva significativamente i livelli di IL-1 β , IL-6 e TNF- α . L'efficacia della curcumina nel ridurre i livelli di queste citochine pro-infiammatorie, IL-1 β ^[42], IL-6^[43] e TNF- α ^[44], è ben documentata. Queste citochine influenzano la sintesi della serotonina, il trasporto, il metabolismo e la sensibilità dei recettori, tutti fattori cruciali nei disturbi dell'umore come la depressione^[45,46]. Lo stress ossidativo, definito da uno squilibrio tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno e la difesa antiossidante, interrompe il metabolismo della serotonina e la neurotrasmissione. Le specie reattive dell'ossigeno compromettono direttamente la sintesi della serotonina e gli enzimi del metabolismo, tra cui la triptofano idrossilasi e la monoamino ossidasi^[47,48]. L'interazione tra stress ossidativo e serotonina è implicata in varie condizioni neurologiche e psichiatriche^[49]. È stato dimostrato che la curcumina riduce i livelli di malondialdeide e migliora le attività degli enzimi antiossidanti, come la superossido dismutasi, la catalasi e la glutazione perossidasi^[50,51]. I risultati dello studio hanno indicato maggiori capacità antiossidanti totali, maggiore attività della glutazione perossidasi e della superossido dismutasi dopo 3 mesi di trattamento con curcumina. Al contrario, i livelli di malondialdeide, che sono indicativi di perossidazione lipidica e stress ossidativo^[52], sono stati ridotti dopo 6 mesi di somministrazione di curcumina. Inoltre, il trattamento con curcumina può avere effetti antidiabetici, come dimostrato dalle riduzioni dei livelli di FPG e HbA1c osservate in questo studio dopo 3 mesi di trattamento. I miglioramenti dei parametri antinfiammatori e antiossidanti hanno probabilmente contribuito all'aumento osservato nei livelli di serotonina nel gruppo trattato con curcumina, portando a una riduzione della gravità della depressione. Gli antidepressivi convenzionali, sebbene efficaci, possono indurre

un aumento di peso influenzando neurotrasmettitori come la serotonina e l'istamina, che regolano l'appetito e il metabolismo ^[53,54]. Al contrario, questo studio ha mostrato una significativa riduzione del peso corporeo e dell'indice di massa corporea nel gruppo trattato con curcumina, potenzialmente collegato a una maggiore sensibilità all'insulina, a un migliore controllo glicemico e a una riduzione dei fattori di rischio cardiometabolico ^[55]. Inoltre, è stata osservata una significativa riduzione dell'IMC nel gruppo trattato con curcumina. L'effetto della curcumina sulla riduzione dell'IMC può variare ^[56,57,58]. Tuttavia, la comprensione della sua efficacia nel raggiungere livelli di IMC più bassi è incompleta e sono necessarie ulteriori ricerche per una comprensione completa. Potrebbe essere possibile che in alcuni casi una significativa perdita di peso possa aver avuto un effetto positivo sulla gravità della depressione; tuttavia, non si ha alcuna prova diretta a supporto di ciò in questo studio. Per quanto riguarda la sicurezza, la somministrazione orale di curcumina è ben documentata come sicura. Studi sull'uomo suggeriscono che la curcumina può essere tollerata a dosi elevate fino a 8000 mg/giorno senza evidente tossicità ^[59]. Ciò concorda con i risultati di questa indagine, che ha utilizzato una dose di 1500 mg/giorno senza produrre gravi effetti collaterali. Vari studi clinici randomizzati hanno indicato che la curcumina ha il potenziale per migliorare la gravità della depressione ^[25,26,27,28]. Tuttavia, questi studi sono stati spesso limitati da piccole dimensioni del campione (30-80 partecipanti), brevi periodi di intervento (10-12 settimane) e una scarsità di dati sulla sicurezza, sull'infiammazione e sullo stress ossidativo. Questo studio è stato specificamente progettato per affrontare le limitazioni delle indagini precedenti arruolando un'ampia coorte di 227 soggetti e avendo un periodo di follow-up prolungato di 12 mesi. I risultati hanno dimostrato che l'estratto di curcumina ha migliorato efficacemente la gravità della depressione nei pazienti obesi con diabete di tipo 2. Questi risultati suggeriscono che le proprietà antinfiammatorie della curcumina potrebbero aumentare i livelli di serotonina nel siero. In particolare, le citochine pro-infiammatorie come TNF- α , IL-1 β e IL-6 possono attivare l'indoleammina 2,3-diossigenasi, un enzima che degrada il triptofano, un precursore della serotonina ^[60]. Gli effetti antiossidanti della curcumina possono anche aumentare i livelli di serotonina nel siero. Lo stress ossidativo è un fattore significativo nello sviluppo della depressione, interrompendo la risposta allo stress, causando neuroinfiammazione e alterando i livelli di serotonina ^[61]. L'effetto proposto della curcumina sulla riduzione della depressione è stato presentato nella **Figura 1**. Tuttavia, questo studio presenta delle limitazioni. Queste includono il fatto che si sia utilizzato una dose singola, che impedisce l'analisi delle potenziali relazioni dose-risposta. Inoltre, il fatto che si tratti di uno studio randomizzato controllato monocentrico può limitare la possibilità che il risultato ottenuto nello studio possa essere esteso alla popolazione generale.

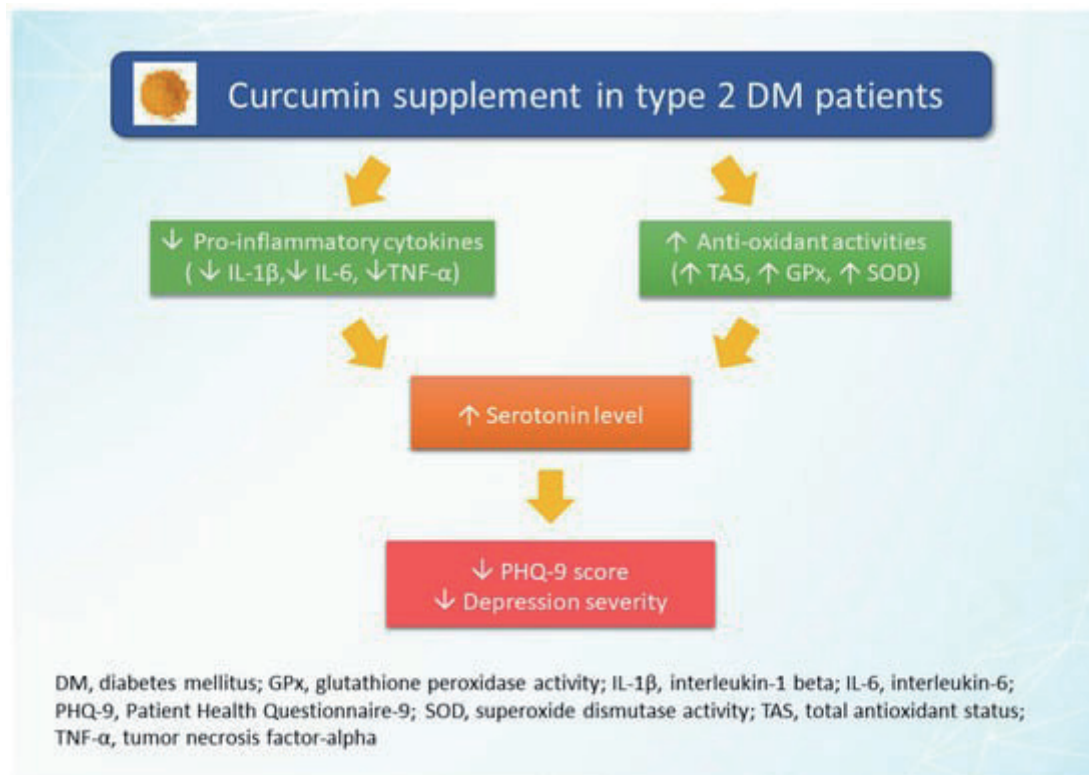


Fig 1: L'effetto della curcumina che è stato proposto per la riduzione della depressione.

CONCLUSIONI

Gli integratori di curcumina mostrano potenziali effetti antidepressivi sui pazienti con diabete di tipo 2 e obesità, aumentando i livelli di serotonina, riducendo l'infiammazione e mitigando lo stress ossidativo. Il nostro studio ha dimostrato che la curcumina può alleviare efficacemente la gravità della depressione nei soggetti che hanno partecipato allo studio.

Materiale supplementare: Le seguenti informazioni di supporto possono essere scaricate all'indirizzo: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu16152414/s1>

Contributi degli autori: S.C. ha progettato lo studio, ha esaminato e selezionato tutti i soggetti reclutati, ha ricercato e analizzato i dati, ha rivisto e modificato il manoscritto. M.Y. ha ricercato, analizzato i dati e scritto il manoscritto. L.J. ha ricercato i dati. S.J. ha rivisto e modificato il manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamenti: Questa ricerca è stata supportata economicamente da un finanziamento congiunto tra Thailand Research Fund (numero di sovvenzione 022/2012) e Thai Traditional

Medical Knowledge Fund, Ministry of Public Health, Thailand (numero di sovvenzione 29/2013)(a S.C.).

Dichiarazione del comitato etico: Questo studio è iniziato dopo aver ottenuto l'approvazione del comitato etico della facoltà di medicina della Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailandia, (numero di serie SWUECFB-4/2556, approvato il 22 febbraio 2013). Il consenso informato scritto è stato ottenuto dai partecipanti dopo averli informati sui benefici e sui rischi dello studio. I partecipanti allo studio hanno scelto autonomamente di partecipare alla sperimentazione. Lo studio è stato registrato in Thai clinical trials registry (ID TCTR: TCTR20140303003).

Dichiarazione di consenso informato: Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti coinvolti nello studio.

Ringraziamenti: Gli autori ringraziano la Thai Government Pharmaceutical Organization per aver donato l'estratto di curcumina e il placebo.

Conflitti di interessi: Tutti gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare. I finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione.

Bibliografia

1. Chan, J.C.; Lim, L.-L.; Wareham, N.J.; Shaw, J.E.; Orchard, T.J.; Zhang, P.; Lau, E.S.; Eliasson, B.; Kong, A.P.; Ezzati, M. The Lancet Commission on diabetes: Using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020, 396, 2019–2082. [Google Scholar] [CrossRef]
2. Sun, H.; Saeedi, P.; Karuranga, S.; Pinkepank, M.; Ogurtsova, K.; Duncan, B.B.; Stein, C.; Basit, A.; Chan, J.C.; Mbanya, J.C. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022, 183, 109119. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Abdul Basith Khan, M.; Hashim, M.J.; King, J.K.; Govender, R.D.; Mustafa, H.; Al Kaabi, J. Epidemiology of Type 2 Diabetes—Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J. Epidemiol. Glob. Health* 2020, 10, 107–111. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Okoro, C.A.; Denny, C.H.; Greenlund, K.J.; Benjamin, S.M.; Strine, T.W.; Balluz, L.S.; Mokdad, A.H. Risk factors for heart disease and stroke among diabetic persons, by disability status. *J. Diabetes Its Complicat.* 2005, 19, 201–206. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition Text Revision (DSM-IV-TR); American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2000. [Google Scholar]
6. World Health Organization. Depressive Disorder (Depression). Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed on 11 May 2024).
7. Kessler, R.C.; Berglund, P.; Demler, O.; Jin, R.; Koretz, D.; Merikangas, K.R.; Rush, A.J.; Walters, E.E.; Wang, P.S. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003, 289, 3095–3105. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
8. Roy, T.; Lloyd, C.E. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 2012, 142, S8–S21. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
9. Bădescu, S.V.; Tătaru, C.; Kobylynska, L.; Georgescu, E.L.; Zahiu, D.M.; Zăgrean, A.M.; Zăgrean, L. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J. Med. Life* 2016, 9, 120–125. [Google Scholar] [PubMed]
10. Mezuk, B.; Eaton, W.W.; Albrecht, S.; Golden, S.H. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2008, 31, 2383–2390. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
11. Gill, H.; Gill, B.; El-Halabi, S.; Chen-Li, D.; Lipsitz,

- O.; Rosenblat, J.D.; Van Rheenen, T.E.; Rodrigues, N.B.; Mansur, R.B.; Majeed, A.; et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity* 2020, 28, 2064–2072. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Salvi, V.; Mencacci, C.; Barone-Adesi, F. Antidepressant induced weight gain associated with anti-histaminergic activity. *BMJ* 2018, 362, k3222. [Google Scholar] [CrossRef]
 13. Nutt, D.J.; Forshall, S.; Bell, C.; Rich, A.; Sandford, J.; Nash, J.; Argyropoulos, S. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 9, S81–S86. [Google Scholar] [CrossRef]
 14. Lee, S.; Paz-Filho, G.; Mastronardi, C.; Licinio, J.; Wong, M.-L. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl. Psychiatry* 2016, 6, e759. [Google Scholar] [CrossRef]
 15. Schwartz, T.L.; Meszaros, Z.S.; Khan, R.; Nihalani, N. How to control weight gain when prescribing antidepressants. *Curr. Psychiatry* 2007, 6, 43. [Google Scholar]
 16. Kunnumakkara, A.B.; Bordoloi, D.; Padmavathi, G.; Monisha, J.; Roy, N.K.; Prasad, S.; Aggarwal, B.B. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *Br. J. Pharmacol.* 2017, 174, 1325–1348. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 17. Julie, S.; Jurenka, M. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent. *Altern. Med. Rev.* 2009, 14, 141–153. [Google Scholar]
 18. Ak, T.; Gülçin, I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem.-Biol. Interact.* 2008, 174, 27–37. [Google Scholar] [CrossRef]
 19. Menon, V.P.; Sudheer, A.R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. In *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*; Aggarwal, B.B., Surh, Y.-J., Shishodia, S., Eds.; Springer US: Boston, MA, USA, 2007; pp. 105–125. [Google Scholar]
 20. Xu, Y.; Ku, B.-S.; Yao, H.-Y.; Lin, Y.-H.; Ma, X.; Zhang, Y.-H.; Li, X.-J. The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 518, 40–46. [Google Scholar] [CrossRef]
 21. Kulkarni, S.K.; Bhutani, M.K.; Bishnoi, M. Antidepressant activity of curcumin: Involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology* 2008, 201, 435–442. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 22. Wang, R.; Xu, Y.; Wu, H.-L.; Li, Y.-B.; Li, Y.-H.; Guo, J.-B.; Li, X.-J. The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 578, 43–50. [Google Scholar] [CrossRef]
 23. Xu, Y.; Ku, B.; Cui, L.; Li, X.; Barish, P.A.; Foster, T.C.; Ogle, W.O. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res.* 2007, 1162, 9–18. [Google Scholar] [CrossRef]
 24. Xia, X.; Cheng, G.; Pan, Y.; Xia, Z.; Kong, L. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 110, 356–363. [Google Scholar] [CrossRef]
 25. Esmaily, H.; Sahebkar, A.; Iranshahi, M.; Ganjali, S.; Mohammadi, A.; Ferns, G.; Ghayour-Mobarhan, M. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. *Chin. J. Integr. Med.* 2015, 21, 332–338. [Google Scholar] [CrossRef]
 26. Lopresti, A.L.; Maes, M.; Maker, G.L.; Hood, S.D.; Drummond, P.D. Curcumin for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo controlled study. *J. Affect. Disord.* 2014, 167, 368–375. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 27. Asadi, S.; Gholami, M.S.; Siassi, F.; Qorbani, M.; Sotoudeh, G. Beneficial effects of nano-curcumin supplement on depression and anxiety in diabetic patients with peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother. Res.* 2020, 34, 896–903. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 28. Shafabakhsh, R.; Mobini, M.; Raygan, F.; Aghadavod, E.; Ostadmohammadi, V.; Amirani, E.; Mansournia, M.A.; Asemi, Z. Curcumin administration and the effects on psychological status and markers of inflammation and oxidative damage in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Clin. Nutr. ESPEN* 2020, 40, 77–82. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clin. Diabetes* 2017, 35, 5–26. [Google Scholar] [CrossRef]
 30. Lotrakul, M.; Sumrithe, S.; Saipanish, R. Reliability and validity of the Thai version of the PHQ-9. *BMC Psychiatry* 2008, 8, 46. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 31. Kroenke, K.; Spitzer, R.L. *The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure*; Slack Incorporated: Thorofare, NJ, USA, 2002; Volume 32, pp. 509–515. [Google Scholar]
 32. Saldanha, D.; Kumar, N.; Ryali, V.; Srivastava, K.; Pawar, A.A. Serum Serotonin Abnormality in Depression. *Med. J. Armed Forces India* 2009, 65, 108–112. [Google Scholar] [CrossRef]
 33. Trujillo-Hernández, P.E.; Sáenz-Galindo, A.; Saucedo-Cárdenas, O.; Villarreal-Reyna, M.d.L.A.; Salinas-Santander, M.A.; Carrillo-Cervantes, A.L.; Torres-Obregón, R.; Esparza-González, S.C. Depressive Symptoms are Associated with low Serotonin Levels in Plasma but are not 5-HT₁PR Genotype Dependent in Older Adults. *Span. J. Psychol.* 2021, 24, e28. [Google Scholar] [CrossRef]
 34. Chainani-Wu, N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of tumeric (*Curcuma longa*). *J. Altern. Complement. Med.* 2003, 9, 161–168. [Google Scholar] [CrossRef]
 35. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell

- function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28, 412–419. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Erel, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin. Biochem.* 2004, 37, 277–285. [Google Scholar] [CrossRef]
 37. Chuengsamarn, S.; Rattanamongkolgul, S.; Jirawatnotai, S. Association between serum uric acid level and microalbuminuria to chronic vascular complications in Thai patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Its Complicat.* 2014, 28, 124–129. [Google Scholar] [CrossRef]
 38. Marx, W.; Penninx, B.W.J.H.; Solmi, M.; Furukawa, T.A.; Firth, J.; Carvalho, A.F.; Berk, M. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2023, 9, 44. [Google Scholar] [CrossRef]
 39. Semenkovich, K.; Brown, M.E.; Svrakic, D.M.; Lustman, P.J. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. *Drugs* 2015, 75, 577–587. [Google Scholar] [CrossRef]
 40. Jiang, H.; Wang, Z.; Wang, Y.; Xie, K.; Zhang, Q.; Luan, Q.; Chen, W.; Liu, D. Antidepressant-like effects of curcumin in chronic mild stress of rats: Involvement of its anti-inflammatory action. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013, 47, 33–39. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 41. Fan, C.; Song, Q.; Wang, P.; Li, Y.; Yang, M.; Yu, S.Y. Neuroprotective effects of curcumin on IL-1 β -induced neuronal apoptosis and depression-like behaviors caused by chronic stress in rats. *Front. Cell. Neurosci.* 2019, 12, 516. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 42. Afrin, R.; Arumugam, S.; Rahman, A.; Wahed, M.I.I.; Karuppagounder, V.; Harima, M.; Suzuki, H.; Miyashita, S.; Suzuki, K.; Yoneyama, H.; et al. Curcumin ameliorates liver damage and progression of NASH in NASH-HCC mouse model possibly by modulating HMGB1-NF- κ B translocation. *Int. Immunopharmacol.* 2017, 44, 174–182. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 43. Ghandadi, M.; Sahebkar, A. Curcumin: An effective inhibitor of interleukin-6. *Curr. Pharm. Des.* 2017, 23, 921–931. [Google Scholar] [CrossRef]
 44. Mokgalaboni, K.; Ntamo, Y.; Ziqubu, K.; Nyambuya, T.M.; Nkambule, B.B.; Mazibuko-Mbeje, S.E.; Gabuza, K.B.; Chellan, N.; Tiano, L.; Dlodla, P.V. Curcumin supplementation improves biomarkers of oxidative stress and inflammation in conditions of obesity, type 2 diabetes and NAFLD: Updating the status of clinical evidence. *Food Funct.* 2021, 12, 12235–12249. [Google Scholar] [CrossRef]
 45. Miller, A.H.; Raison, C.L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16, 22–34. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 46. Haroon, E.; Raison, C.L.; Miller, A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012, 37, 137–162. [Google Scholar] [CrossRef]
 47. Khanzode, S.D.; Dakhale, G.N.; Khanzode, S.S.; Saoji, A.; Palasodkar, R. Oxidative damage and major depression: The potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep.* 2003, 8, 365–370. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 48. Rawdin, B.; Mellon, S.; Dhabhar, F.; Epel, E.; Puterman, E.; Su, Y.; Burke, H.; Reus, V.; Rosser, R.; Hamilton, S. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain Behav. Immun.* 2013, 31, 143–152. [Google Scholar] [CrossRef]
 49. Gorąca, A.; Huk-Kolega, H.; Piechota, A.; Kleniewska, P.; Ciejka, E.; Skibska, B. Lipoic acid—biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol. Rep.* 2011, 63, 849–858. [Google Scholar] [CrossRef]
 50. Benameur, T.; Soleti, R.; Panaro, M.A.; La Torre, M.E.; Monda, V.; Messina, G.; Porro, C. Curcumin as prospective anti-aging natural compound: Focus on brain. *Molecules* 2021, 26, 4794. [Google Scholar] [CrossRef]
 51. Abrahams, S.; Haylett, W.L.; Johnson, G.; Carr, J.A.; Barden, S. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. *Neuroscience* 2019, 406, 1–21. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 52. Bajpai, A.; Verma, A.K.; Srivastava, M.; Srivastava, R. Oxidative stress and major depression. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014, 8, CCO4–CCO7. [Google Scholar] [CrossRef]
 53. Fava, M. Weight gain and antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 61, 37–41. [Google Scholar] [PubMed]
 54. Serretti, A.; Mandelli, L.; Laura, M. Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2010, 71, 979. [Google Scholar] [CrossRef]
 55. Lean, M.E.J.; Powrie, J.K.; Anderson, A.S.; Garthwaite, P.H. Obesity, Weight Loss and Prognosis in Type 2 Diabetes. *Diabet. Med.* 1990, 7, 228–233. [Google Scholar] [CrossRef]
 56. Panahi, Y.; Kianpour, P.; Mohtashami, R.; Jafari, R.; Simental-Mendía, L.E.; Sahebkar, A. Efficacy and safety of phytosomal curcumin in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Drug Res.* 2017, 67, 244–251. [Google Scholar] [CrossRef]
 57. Saadati, S.; Sadeghi, A.; Mansour, A.; Yari, Z.; Poustchi, H.; Hedayati, M.; Hatami, B.; Hekmatdoost, A. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2019, 19, 133. [Google Scholar] [CrossRef]
 58. Rahmani, S.; Asgari, S.; Askari, G.; Keshvari, M.; Hatamipour, M.; Feizi, A.; Sahebkar, A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytother. Res.* 2016, 30, 1540–1548. [Google Scholar] [CrossRef]
 59. Hsieh, C. Phase I clinical trial of curcumin, a

- chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001, 21, e2900. [Google Scholar]
60. Chaves Filho, A.J.M.; Lima, C.N.C.; Vasconcelos, S.M.M.; de Lucena, D.F.; Maes, M.; Macedo, D. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2018, 80, 234–249. [Google Scholar] [CrossRef]
61. Correia, A.S.; Cardoso, A.; Vale, N. Oxidative stress in depression: The link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants* 2023, 12, 470. [Google Scholar] [CrossRef]