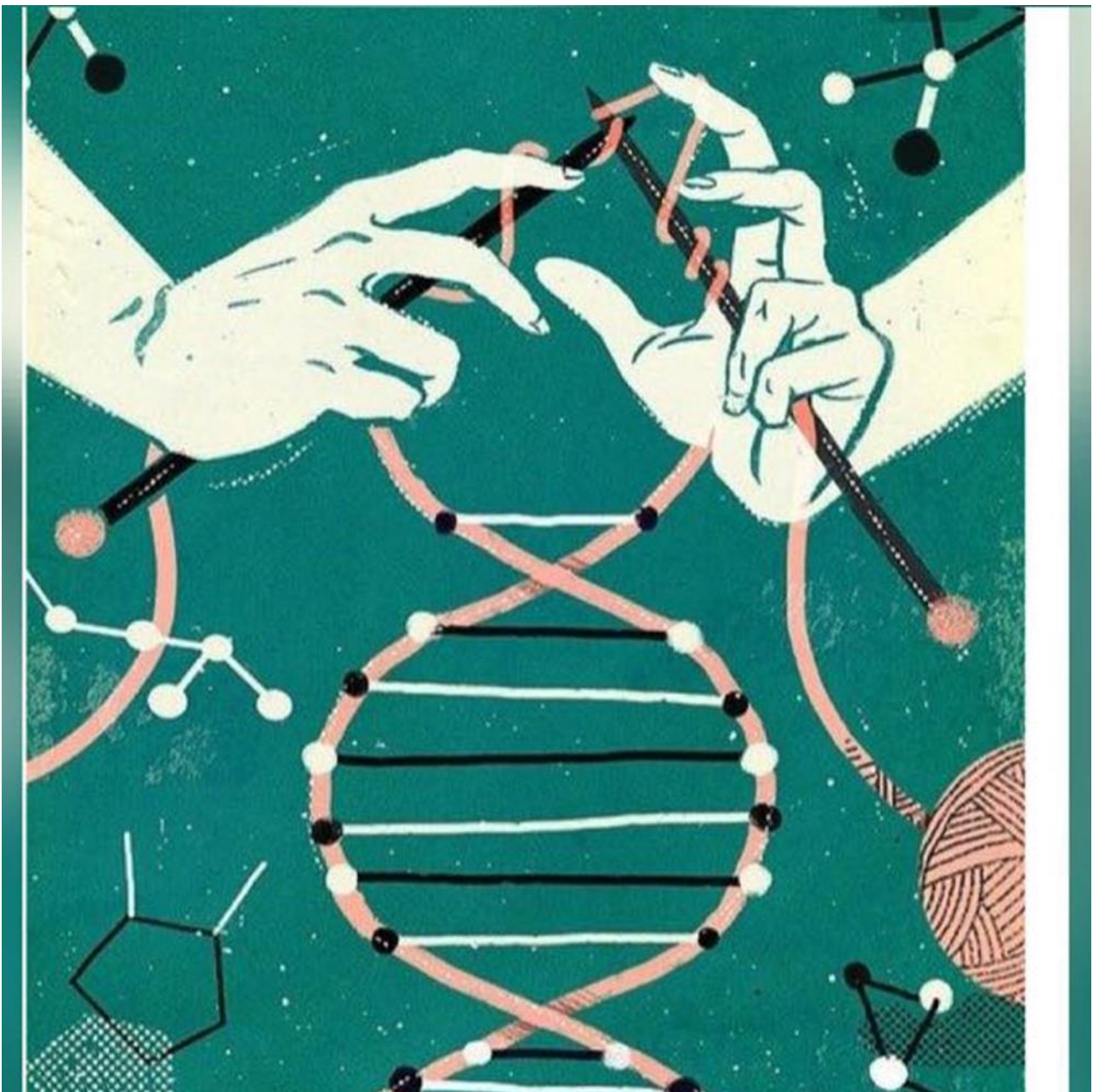


SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

RASSEGNA N. 44 FEBBRAIO 2024



Care colleghe e cari colleghi SIPNEI

Siamo un gruppo di soci, che vengono da percorsi differenti ma accomunati dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e migliorarci ogni giorno; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti Sipnei della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia in funzione di adulti più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali è arricchito da articoli correlati.

Contributi a cura di:

Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino

Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda e Milano

Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma

Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)

Dott. Lisa Gaiarsa - osteopata, Vicenza

Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)

Dott. Federica Lavista - medico psicoterapeuta, Torino

Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)

Arch. Silvia Moneti - architetto e insegnante, Cesena

Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza

Dott. Rosario Savino - medico neuropsichiatra infantile, Napoli

Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona

Dott. Rossana Terni - psicologa psicoterapeuta, Vicenza e Napoli

Rassegna a cura di: Ornella Righi e Vera Gandini

La depressione infantile è caratterizzata da umore triste o irritabile, diminuzione dell'autostima, disturbi del sonno, anedonia, diminuzione della capacità di divertimento, ritiro sociale o riduzione delle relazioni sociali e compromissione del rendimento scolastico. Questo disturbo tende a ripresentarsi per tutta la vita ed è associato a gravi complicazioni, tra cui autolesionismo e suicidio. La sua prevalenza aumenta notevolmente nel passaggio dall'infanzia all'adolescenza. Nella sua forma più grave, la depressione può portare a tentativi di suicidio che costituiscono una delle principali cause di morte tra gli adolescenti in Europa. La fisiopatologia di questa condizione rimane poco chiara e molti pazienti presentano una resistenza al trattamento (fino al 60%). A differenza degli adulti, la depressione è difficile da diagnosticare nei bambini perché i sintomi non sono specifici e le manifestazioni possono sovrapporsi a quelle normalmente osservate in questa fase della vita. La nostra rassegna è volta ad approfondire la possibilità di identificare dei biomarcatori da utilizzare come indicatori specifici della depressione in età pediatrica che potrebbero favorire la diagnosi e diventare predittori della risposta antidepressiva.

Il primo articolo, in particolare, ha riassunto gli studi disponibili sui biomarcatori molecolari nella depressione infantile e adolescenziale, concentrandosi principalmente sui neurotrasmettitori, sui fattori infiammatori, neurotrofici, neuroendocrini e metabolomici.

Il secondo articolo si occupa del ruolo dell'attività fisica come intervento terapeutico per i bambini e gli adolescenti, da integrare alla terapia tradizionale. Diversi studi hanno dimostrato che questo tipo di intervento, agendo attraverso diversi meccanismi d'azione, può ridurre i sintomi depressivi nell'età pediatrica e rappresentare uno strumento di prevenzione per tale condizione.

Infine, il terzo lavoro indaga la relazione tra microbiota intestinale e depressione in età pediatrica. La disbiosi intestinale, associata all'attivazione di una complessa risposta pro-infiammatoria, potrebbe svolgere un ruolo importante nella patogenesi della depressione infantile.

La depressione è un'entità complicata con natura eterogenea e genesi multifattoriale. I lavori presentati evidenziano l'urgenza di studi volti a comprendere meglio la fisiologia e l'eziologia della depressione infantile e che contribuiscano alla diagnosi e alla terapia nei bambini e negli adolescenti.

Buona lettura!

ARTICOLO 1

Child Psychiatry Hum Dev. 2023 Feb;54(1):266-281

Biomarkers in Child and Adolescent Depression

Zwolińska W, Dmitrzak-Węglarz M, Słopeń A..

doi: 10.1007/s10578-021-01246-y. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34590201; PMCID: PMC9867683.

ABSTRACT

Despite the significant prevalence of Major Depressive Disorder in the pediatric population, the pathophysiology of this condition remains unclear, and the treatment outcomes poor. Investigating tools that might aid in diagnosing and treating early-onset depression seems essential in improving the prognosis of the future disease course. Recent studies have focused on searching for biomarkers that constitute biochemical indicators of MDD susceptibility, diagnosis, or treatment outcome. In comparison to increasing evidence of possible biomarkers in adult depression, the studies investigating this subject in the youth population are lacking. This narrative review aims to summarize research on molecular and biochemical biomarkers in child and adolescent depression in order to advocate future directions in the research on this subject. More studies on depression involving the youth population seem vital to comprehend the natural course of the disease and identify features that may underlie commonly observed differences in treatment outcomes between adults and children.

ABSTRACT TRADOTTO

Biomarcatori della depressione nei bambini e negli adolescenti

Nonostante la significativa prevalenza del disturbo depressivo maggiore nella popolazione pediatrica, la fisiopatologia di questa condizione rimane poco chiara e i risultati del trattamento sono scarsi. La ricerca di strumenti che potrebbero aiutare nella diagnosi e nel trattamento della depressione ad esordio precoce sembra essenziale per migliorare la prognosi del futuro decorso della malattia. Studi recenti si sono concentrati sulla ricerca di biomarcatori che costituiscano indicatori biochimici della suscettibilità, della diagnosi o dell'esito del trattamento del disturbo depressivo maggiore. In confronto alla crescente evidenza di possibili biomarcatori nella depressione adulta, mancano studi che indagano questo argomento nella popolazione giovanile. Questa revisione narrativa mira a riassumere la ricerca sui biomarcatori molecolari e biochimici nella depressione infantile e adolescenziale al fine di sostenere le direzioni future nella ricerca su questo argomento. Ulteriori studi sulla depressione che coinvolgano la popolazione giovanile sembrano vitali per comprendere il decorso naturale della malattia e identificare le caratteristiche che possono essere alla base delle differenze comunemente osservate nei risultati del trattamento tra adulti e bambini.

COMMENTO

Sono tantissime le persone che soffrono di depressione e la percentuale negli ultimi anni, sembra essere in costante aumento, come confermato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Purtroppo, una percentuale allarmante riguarda i più giovani. La depressione nei bambini e nei ragazzi, infatti, sta aumentando sempre di più. È importante comprendere che la depressione è una cosa molto diversa dalla semplice tristezza che chiunque può provare in qualsiasi fase della vita. La tristezza e l'infelicità sono emozioni naturali, soprattutto in risposta a situazioni problematiche. Per i bambini e gli adolescenti, tali situazioni possono comprendere la morte di un genitore, il divorzio, l'allontanamento di un amico, le difficoltà di adattamento a scuola e nei rapporti di amicizia. Talvolta, tuttavia, le sensazioni di tristezza sono sproporzionate rispetto all'evento o persistono più a lungo di quanto previsto. Alcuni bambini diventano depressi anche in assenza di avvenimenti negativi, come avviene spesso in caso di familiarità per disturbi dell'umore.

La depressione compare nel 2% dei bambini e nel 5% degli adolescenti.

I sintomi che si possono considerare campanelli d'allarme sono:

- perdita di interesse ed entusiasmo verso le attività che, fino a poco tempo prima, venivano svolte con piacere (come lo sport, la televisione o il gioco con gli amici),
- costante sensazione di tristezza,
- eccessi di rabbia,
- scarsa capacità di concentrarsi e il basso rendimento scolastico,
- sentimenti di inutilità e colpa,
- mancanza di fiducia in sé stessi,
- modificazioni nel sonno, con ipersonnia, ovvero la sonnolenza diurna, o insonnia,
- alterazione nell'alimentazione, con inappetenza o iperalimentazione
- stanchezza, poca motivazione o difficoltà ad iniziare attività,
- molti bambini lamentano problemi fisici, come mal di stomaco o cefalee.

I bambini depressi spesso sono deboli o fisicamente inattivi. I bambini più piccoli presentano spesso iperattività e comportamento aggressivo.

La tendenza alla depressione può essere ereditaria, ma oltre a una tendenza genetica (vulnerabilità), diversi fattori sembrano contribuire, fra cui esperienze di vita avverse (lutto, abuso, lesioni, violenza domestica o aver vissuto un disastro naturale). Talvolta, la causa è in parte riconducibile a un altro disturbo, come l'ipotiroidismo o l'abuso di sostanze. Gli studi hanno anche indicato che la carenza di alcuni nutrienti alimentari come l'acido folico, la vitamina B12, la vitamina B6, gli acidi grassi omega-3, lo zinco, il selenio e il magnesio potrebbero essere associati al rischio di depressione. Altri recenti studi si sono concentrati sulla ricerca di biomarcatori che costituiscono indicatori biochimici della suscettibilità, della diagnosi o dell'esito del trattamento del disturbo depressivo.

I biomarcatori più promettenti, che sono stati studiati nella depressione, derivano da tecnologie "-omiche" che coinvolgono genomica, proteomica, trascrittomica, metabolomica ed epigenetica.

Si presuppone che i soggetti depressi presentino livelli più bassi di serotonina, dopamina e norepinefrina nei circuiti neuronali. Il polimorfismo 5-HTTLPR è stato ampiamente studiato come potenziale predittore di depressione. L'espressione alterata dei geni che codificano per le proteine coinvolte nel metabolismo delle monoammine, come 5-HTT o TPH, potrebbe servire come indicatore di un aumento del rischio di depressione o di resistenza al trattamento antidepressivo. Gli studi condotti sulla popolazione giovanile suggeriscono

che l'allele 5-HTTLPR potrebbe favorire la depressione, soprattutto tra le adolescenti. Esistono anche prove concrete a sostegno del ruolo della disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nella fisiopatologia della depressione. Considerata la popolazione pediatrica, è essenziale sottolineare che l'attività dell'asse HPA differisce a seconda del periodo dello sviluppo, con maggiori risposte nell'adolescenza e un'attività più debole nell'infanzia. L'iperattività fisiologica dell'asse HPA nell'adolescenza si traduce in livelli di cortisolo più elevati e a una maggiore attivazione dell'asse HPA rispetto all'età adulta, il che è particolarmente importante dato che l'adolescenza è il periodo in cui aumenta la prevalenza della depressione, soprattutto tra le ragazze. Sebbene non tutti gli adolescenti sviluppino sintomi depressivi, l'aumento fisiologico dell'attività dell'asse HPA in questo periodo potrebbe comportare una maggiore vulnerabilità ai disturbi dell'umore. Sulla base di diversi studi, è stato dimostrato che, rispetto ai coetanei di controllo, i soggetti depressi tendevano ad avere una risposta circadiana disregolata con ipercortisolemia persistente.

Un'altra ipotesi che spiega la patogenesi della depressione è associata a possibili processi infiammatori disadattivi che si verificano nel sistema nervoso centrale a causa di stress psicologico o fisico cronico. È noto che lo stress cronico induce neuroinfiammazione; le citochine proinfiammatorie aumentano l'attività dell'indoleammina 2,3-diossigenasi (IDO), che si traduce in una ridotta biodisponibilità del triptofano, un precursore della serotonina. La letteratura indica che i livelli ematici aumentati di IL-6, TNF- α e proteina C-reattiva sono importanti biomarcatori di infiammazione nei pazienti con disturbo depressivo maggiore. A sostegno dell'ipotesi neuroinfiammatoria della depressione, alcuni autori hanno riportato che l'espressione post mortem di TNF- α , IL-1 β e IL-6 era significativamente aumentata nella corteccia prefrontale di adolescenti vittime di suicidio. Altri studi hanno evidenziato che livelli pretrattamento di TNF- α , IL-1 β e IL-6 erano significativamente più alti nei non-responders alla terapia farmacologica rispetto al gruppo di pazienti che avevano risposto al trattamento, il che indica che i livelli basali di citochine proinfiammatorie nel disturbo depressivo maggiore infantile potrebbe aiutare a prevedere la resistenza al trattamento con fluoxetina. Inoltre la neuroinfiammazione cronica innesca la morte neuronale e impedisce la produzione di BDNF, portando alla degenerazione dei circuiti neuronali legati alla regolazione dell'umore. Il BDNF è una proteina della famiglia delle neurotrofine che svolge un ruolo essenziale nello sviluppo neurologico promuovendo la proliferazione dei neuroni e la sinaptogenesi. La teoria neurotrofica della depressione presuppone che i fattori di stress ambientale e le mutazioni epigenetiche diminuiscano la sintesi di BDNF nel cervello, con conseguente diminuzione della plasticità sinaptica, e aumento della degenerazione neuronale. Si ritiene che tali alterazioni causino cambiamenti strutturali specifici nelle aree del cervello coinvolte nella regolazione dell'umore (atrofia della corteccia prefrontale e il restringimento dell'ippocampo). Questa teoria è supportata da studi che mostrano un livello ridotto di BDNF nei campioni cerebrali post mortem di pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore.

Nonostante gli studi dedicati alla depressione pediatrica, ulteriori approfondimenti sembrano vitali per comprendere il decorso naturale della malattia e identificare le caratteristiche che possono essere alla base delle differenze comunemente osservate nei risultati del trattamento tra adulti e bambini.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Psychoneuroendocrinology. 2022 Feb;136:105625

Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis.

Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, Kieling C, Fisher HL, Kohrt BA, Mondelli V.

doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105625. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34920399; PMCID: PMC8783058.

ABSTRACT

Introduction: Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been implicated in the development of major depressive disorder (MDD) in adulthood. Less work has focused on the role of the HPA axis in depression in adolescence and young adulthood globally. The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of worldwide research investigating the relationship between cortisol, a measure of HPA axis activity, and MDD in adolescence and young adulthood.

Method: We searched MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, Lilacs, African Journals Online, and Global Health for studies which examined the relationship between cortisol and MDD in global youth (10-24 years old).

Results: Twenty-six studies were included in the systematic review and 14 were eligible for the meta-analysis, but only one study included young adults in their sample. Results from the meta-analysis demonstrated that elevated morning, but not evening, cortisol levels was prospectively associated with later MDD development in adolescence and young adulthood. However, morning cortisol levels did not significantly differ between healthy controls and individuals with MDD in cross-sectional studies. Afternoon cortisol and cortisol stress response also did not differ between adolescents with MDD and healthy controls. Qualitative synthesis of the three studies examining nocturnal cortisol showed higher nocturnal cortisol was both longitudinally and cross-sectionally associated with MDD in adolescence.

Conclusion: Our findings suggest elevated morning cortisol precedes depression in adolescence. Despite this, we did not find any differences in other cortisol measures in association with MDD in cross-sectional studies. Taken together, these findings suggest that elevated morning and nocturnal cortisol are risk factors for depression in adolescence rather than a biomarker of existing MDD. This supports a role for the hyperactivity of the HPA axis in the development of MDD in adolescence. Most of the studies were from high-income-countries (HICs) and thus further work would need to be conducted in low- and middle-income countries (LMICs) to understand if our findings are generalisable also to these populations.

2.

Child Psychiatry Hum Dev. 2024 Feb;55(1):127-136

Anxiety and Depression from Childhood to Young Adulthood: Trajectories and Risk Factors

LoParo D, Fonseca AC, Matos APM, Craighead WE.

doi: 10.1007/s10578-022-01391-y. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35763175.

ABSTRACT

This study aimed to (1) evaluate how population levels of anxiety and depression grow and correlate from middle childhood through early adulthood, and (2) determine whether sex, family socioeconomic status, parental education, academic achievement, learning disabilities, or externalizing symptoms predict anxiety and/or depression levels and growth trajectory. We used two longitudinal samples (N = 445, 448) of Portuguese children. Mean depression levels increased from mid-childhood through adolescence before stabilizing in early adulthood and were most strongly predicted by academic achievement and learning disabilities. Mean anxiety levels increased until adolescence before decreasing across early adulthood and were most strongly predicted by academic achievement, learning disabilities, and externalizing symptoms. Quadratic models of growth fit best for both depression and anxiety, and depression and anxiety growth trajectories were strongly correlated. Though anxiety and depression trajectories differ in pattern and predictors, the two are highly interrelated and pathways to comorbid anxiety and depression should be characterized.

3.

Exp Gerontol. 2023 Feb;172:112072

The relationship between nutrition and depression in the life process: A mini-review

Ekinci GN, Sanlier N.

doi: 10.1016/j.exger.2022.112072. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36565729

ABSTRACT

Depression is one of the leading health problems, and >300 million people have a major depressive disorder and this number is getting increasing. Depression complicates the management of existing chronic diseases and the management of complications that may arise. A person's mental state can affect their food preferences, and food preferences can also affect their mental state. In this paper, depression and eating behavior, diet quality, folic acid, vitamin B12, vitamin B6, vitamin D, omega-3 fatty acids, magnesium, selenium, zinc and copper, prebiotics and probiotics are discussed. Research on the subject emphasizes that diet quality may also affect the occurrence of depression. However, studies also indicated that dietary nutrients such as folic acid, vitamin B12, vitamin B6, omega-3 fatty acids, zinc, selenium, and magnesium might be associated with the risk of depression.

ARTICOLO 2

BMC Public Health. 2023 Oct 4;23(1):1918.

Effect of exercise intervention on depression in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis.

Li J, Zhou X, Huang Z, Shao T.

doi: 10.1186/s12889-023-16824-z. PMID: 37794338; PMCID: PMC10552327

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effect of different exercise interventions on depressive symptoms in children and adolescents.

Methods: Randomized controlled trials (RCT) published until May 2023 were screened in four databases. The Cochrane collaboration tool was used to assess the risk of bias for quality evaluation. Stata 16.0 software was used for both a pairwise meta-analysis and a series of frequentist network meta-analyses (NMA).

Results: A total of 35 RCTs and 5393 participants were included. Aerobic exercise had the most significant effect on depressive symptoms (66.2%), followed by group training (62.5%), resistance exercise (59.0%), and aerobic combined with resistance exercise (57.9%). Furthermore, children and adolescents younger than 15 years showed significant improvement in depressive symptoms (SMD=-0.41, 95% CI (-0.63, -0.19), $P < 0.01$). The study also found a significant improvement in depression among healthy, obesity, and depressed populations (SMD=-0.25, 95% CI (-0.41, -0.08), $P < 0.01$); SMD=-0.15, 95% CI (-0.31, -0.00), $P < 0.01$; SMD=-0.75, 95% CI (-1.32, -0.19), $P < 0.01$). Additionally, 30 min of exercise had a significant effect (SMD=-0.14, 95% CI (-0.81, -0.01), $P < 0.01$), and 40-50 min of exercise had the best effect (SMD=-0.17, 95% CI (-0.33, -0.02), $P < 0.01$). Lastly, exercise frequency of three times per week was significant in children and adolescents (SMD=-0.42, 95% CI (-0.66, -0.18), $P < 0.01$).

Conclusion: Exercise significantly improves depressive symptoms in children and adolescents, with aerobic exercise having the most significant effect. A 12-week, three-times-a-week, 40-50-minute exercise intervention was found to be more effective in younger children and adolescents.

ABSTRACT TRADOTTO

Effetto dell'intervento dell'esercizio sulla depressione nei bambini e negli adolescenti: una revisione sistematica e una meta-analisi di rete

Obiettivi: Valutare l'effetto di diversi interventi di esercizio sui sintomi depressivi nei bambini e negli adolescenti.

Metodi: gli studi randomizzati controllati (RCT) pubblicati fino a maggio 2023 sono stati screenati in quattro database. Lo strumento di collaborazione Cochrane è stato utilizzato per valutare il rischio di pregiudizio per la valutazione della qualità. Il software Stata 16.0 è stato utilizzato sia per una meta-analisi a coppie che per una serie di meta-analisi di rete frequentiste (NMA).

Risultati: sono stati inclusi un totale di 35 RCT e 5393 partecipanti. L'esercizio aerobico ha avuto l'effetto più significativo sui sintomi depressivi (66,2%), seguito dall'allenamento di gruppo (62,5%), dall'esercizio di resistenza (59,0%) e dall'aerobico combinato con l'esercizio di resistenza (57,9%). Inoltre, i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 15 anni hanno mostrato un miglioramento significativo dei sintomi depressivi (SMD=-0,41, IC 95% (-0,63, -0,19), $P < 0,01$). Lo studio ha anche trovato un miglioramento significativo della depressione tra le popolazioni sane, obese e depresse (SMD=-0,25, IC 95% (-0,41, -0,08), $P < 0,01$); SMD=-0,15, IC 95% (-0,31, -0,00), $P < 0,01$; SMD=-0,75, IC 95% (-1,32, -0,19), $P < 0,01$). Inoltre, 30 minuti di esercizio hanno avuto un effetto significativo (SMD=-0,14, IC 95% (-0,81, -0,01), $P < 0,01$) e 40-50 minuti di esercizio hanno avuto l'effetto migliore (SMD=-0,17, IC 95% (-0,33, -0,02), $P < 0,01$). Infine, la frequenza di esercizio di tre volte alla settimana è stata significativa nei bambini e negli adolescenti (SMD=-0,42, IC 95% (-0,66, -0,18), $P < 0,01$).

Conclusione: l'esercizio fisico migliora significativamente i sintomi depressivi nei bambini e negli adolescenti, con l'esercizio aerobico che ha l'effetto più significativo. Un intervento di esercizio di 12 settimane, tre volte a settimana, per 40-50 minuti è risultato più efficace nei bambini più piccoli e negli adolescenti.

COMMENTO

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), circa 150 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di depressione. La prevalenza della depressione nei bambini e negli adolescenti è di circa il 5-8%. I bambini con depressione hanno maggiori probabilità di avere deficit nello sviluppo cognitivo e di avere un rendimento scolastico inferiore, oltre ad essere a rischio per l'abitudine al fumo, l'abuso di sostanze, l'obesità e il suicidio. Gli studi evidenziano come l'incidenza della depressione nell'età pediatrica sia aumentata a causa dell'uso diffuso dei dispositivi elettronici e della riduzione della partecipazione alle attività all'aperto.

Gli interventi clinici per la depressione sono rappresentati principalmente dalla psicoterapia e dai farmaci. Sebbene di dimostrata efficacia, il 50% di pazienti ha sperimentato almeno un nuovo episodio depressivo dopo 6-12 mesi di trattamento; inoltre i farmaci antidepressivi possono avere effetti avversi tra cui un aumento del rischio di comportamento suicidario e un alto tasso di interruzione anticipata della terapia tra i pazienti.

Come evidenziano gli articoli presentati in questa rassegna, negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse per l'utilizzo dell'esercizio fisico come trattamento per la depressione, in aggiunta alle terapie tradizionali.

Con l'espressione di "esercizio fisico" ci si riferisce ad attività fisiche pianificate, strutturate, ripetitive e intenzionali volte a migliorare o mantenere una o più componenti della forma fisica. Diversi studi hanno dimostrato che questo tipo di intervento può ridurre i sintomi depressivi nei bambini e negli adolescenti. L'esercizio fisico agisce attraverso diversi meccanismi d'azione con effetti antidepressivi: migliora l'umore rilasciando dopamina e serotonina, induce cambiamenti nella neuroplasticità e nel fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), riduce i sintomi dello stress diminuendo il cortisolo, oltre a promuovere il metabolismo corporeo e il dispendio energetico. L'esercizio fisico può distrarre bambini e adolescenti da stimoli sfavorevoli e portare a miglioramenti significativi dell'umore depresso durante e dopo l'attività e può facilitare le relazioni sociali e il sostegno reciproco; inoltre, avere successo nell'attività fisica può aumentare la fiducia in se stessi.

Come emerge dall'articolo principale e dal primo correlato, sono stati indagati diversi tipi di esercizio fisico, sia in termini di trattamento che di prevenzione della depressione nell'età pediatrica: attività aerobica, di resistenza, esercizi di gruppo. Se l'articolo principale dimostra che l'attività aerobica è la più efficace, il primo articolo correlato evidenzia la superiorità dell'esercizio di resistenza. Entrambi concordano sull'importanza della costanza degli interventi, che devono essere effettuati non meno di 2 e non più di 5 volte alla settimana non con una durata di 30-60 minuti, per un periodo di 12 settimane. L'aderenza a lungo termine all'esercizio fisico è necessaria per alleviare la depressione. L'ippocampo, l'area del cervello più colpita in modo persistente nei pazienti depressi, diminuisce di volume di circa il 5%. Gli studi hanno mostrato che l'esercizio che dura più di 6 settimane può aumentare il volume delle parti sinistra e destra dell'ippocampo e delle regioni corticali, ma, dopo l'interruzione dell'allenamento, il volume dell'ippocampo dei soggetti è tornato ai livelli basali. Il secondo lavoro correlato conferma come l'esercizio fisico aerobico si riflette positivamente sui sintomi depressivi degli adolescenti, modificandone anche la composizione del microbiota fecale.

Gli altri articoli correlati completano l'importanza di una modifica dello stile di vita per prevenire e trattare la depressione nei giovani, suggerendo ai professionisti della salute di intervenire sulla sedentarietà, sul consumo di cibo spazzatura e sulle carenze nutrizionali e sull'abitudine al fumo.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Front Psychiatry. 2023 Jun 2;14:1199510

Erratum in: Front Psychiatry. 2023 Oct 10;14:1304302.

Comparing the efficacy of different types of exercise for the treatment and prevention of depression in youths: a systematic review and network meta-analysis

Zhang Y, Li G, Liu C, Guan J, Zhang Y, Shi Z.. doi: 10.3389/fpsy.2023.1199510.

PMID: 37333923; PMCID: PMC10272399.

ABSTRACT

Purpose: Depression disorder is the most commonly diagnosed type of mental illness among youths. Although a plethora of evidence suggests a positive relationship between exercise and lower levels of depression in youths, the findings regarding the variation in magnitude of this relationship are inconclusive with respect to the preventive and therapeutic effects of different types of exercise. This network meta-analysis aimed to determine the best type of exercise for the treatment and prevention of depression in youths.

Methods: A comprehensive search of databases, including PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, PsychINFO, ProQuest, Wanfang, and CNKI, was conducted to identify relevant research on exercise interventions for depression in youth populations. The risk of bias in the included studies was evaluated using Cochrane Review Manager 5.4 according to the Cochrane Handbook 5.1.0 Methodological Quality Evaluation Criteria. The network meta-analysis was performed using STATA 15.1 to calculate the standardized mean difference (SMD) of all concerned outcomes. The node-splitting method was used to test the local inconsistency of the network meta-analysis. Funnel plots were used to evaluate the potential impact of bias in this study.

Result: Utilizing data extracted from 58 studies (10 countries, 4,887 participants), we found that for depressed youths, exercise is significantly better than usual care in reducing anxiety (SMD = -0.98, 95% CI [-1.50, -0.45]). For non-depressed youths, exercise is significantly better than usual care in reducing anxiety (SMD = -0.47, 95% CI [-0.66, -0.29]). In the treatment of depression, resistance exercise (SMD = -1.30, 95% CI [-1.96, -0.64]), aerobic exercise (SMD = -0.83, 95% CI [-1.10, -0.72]), mixed exercise (SMD = -0.67, 95% CI [-0.99, -0.35]), and mind-body exercise (SMD = -0.61, 95% CI [-0.84, -0.38]) all showed significant efficacy over usual care. For the prevention of depression, resistance exercise (SMD = -1.18, 95% CI [-1.65, -0.71]), aerobic exercise (SMD = -0.72, 95% CI [-0.98, -0.47]), mind-body exercise (SMD = -0.59, 95% CI [-0.93, -0.26]), and mixed exercise (SMD = -1.06, 95% CI [-1.37, -0.75]) were all significantly effective compared to usual care. According to the test of the surface under the cumulative ranking score (SUCRA), the ranking of exercises for the treatment of depression in depressed youths is as follows: resistance exercise (94.9%) > aerobic exercise (75.1%) > mixed exercise (43.8%) > mind-body exercise (36.2%) > usual care (0%). For the prevention of depression in non-depressed youths, resistance exercise (90.3%) > mixed exercise

(81.6%) > aerobic exercise (45.5%) > mind-body exercise (32.6%) > usual care (0%). Resistance exercise thus had the best comprehensive effect on both the treatment and prevention of depression in youths (clusterank value = 1914.04). Subgroup analyses show that a frequency of 3-4 times per week, a duration of 30-60 min, and a length of more than 6 weeks were found to be the most effective interventions for depression ($P > 0.001$).

Conclusion: This study provides compelling evidence that exercise is a viable intervention for improving depression and anxiety in young individuals. In addition, the study emphasizes the importance of selecting the appropriate type of exercise to optimize treatment and prevention. Specifically, the results suggest that resistance exercise, performed 3-4 times per week, with sessions lasting 30-60 min and a length of more than 6 weeks, yields optimal results for the treatment and prevention of depression in young individuals. These findings have significant implications for clinical practice, particularly given the challenges associated with implementing effective interventions and the economic burden of treating and preventing depression in young people. However, it is worth noting that additional head-to-head studies are necessary to confirm these findings and strengthen the evidence base. Nevertheless, this study provides valuable insights into the role of exercise as a potential treatment and preventative measure for depression in young people.

Systematic review

registration: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=374154, identifier: 374154.

2.

Psychiatry Res. 2023 Jan;319:115005

Exercise effect on the gut microbiota in young adolescents with subthreshold depression: A randomized psychoeducation-controlled Trial

Wang R, Cai Y, Lu W, Zhang R, Shao R, Yau SY, Stubbs B, McIntyre RS, Su KP, Xu G, Qi L, So KF, Lin K.

doi: 10.1016/j.psychres.2022.115005. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36565548.

ABSTRACT

This 3-month randomized psychoeducation-controlled trial (RCT) of exercise was undertaken in young adolescents with subthreshold depression to examine the impact on gut microbiota. Participants (aged 12-14 years) were randomly assigned to an exercise or a psychoeducation-controlled group. The exercise intervention arm took moderate-intensity exercise, comprised of 30 min of running per day, 4 days a week for 3 months. Psychoeducation intervention consisted of 6 sessions of group activity including gaming, reading, and singing. The gut microbiota was assessed by metagenomic sequencing. After 3-month moderate-intensity exercise, the intervention group increased the relative abundance of Coprococcus, Blautia, Dorea, Tyzzerella at the genus level, as well as Tyzzerella nexilis, Ruminococcus obeum at species level when compared to the psychoeducation-controlled group. Moreover, EggNOG analyses showed that the defense and signal transduction mechanism were highly enriched after the active intervention, and

changes were correlated with improvements in depressive symptoms measured by Chinese Patient Depression Questionnaire 9. The KEGG pathway of neurodegenerative diseases was depleted in the microbiome in young adolescents with subthreshold depression after exercise intervention. This 3-month RCT suggests that at both the genus and species levels, aerobic group exercise intervention improved in depressive symptoms and revealed changes in gut microbiota suggesting beneficial effects

3.

Nutrients. 2023 May 15;15(10):2306

Need for Multidimensional and Multidisciplinary Management of Depressed Preadolescents and Adolescents: A Review of Randomized Controlled Trials on Oral Supplementations (Omega-3, Fish Oil, Vitamin D₃)

Pruneti C, Guidotti S.

doi: 10.3390/nu15102306. PMID: 37242190; PMCID: PMC10223121.

ABSTRACT

Background: Depression is a serious health problem with a high cost for public administration. Epidemiological studies report that one in five children have a mental disorder and about 50% of mental health problems exacerbate in childhood and adolescence. Moreover, the antidepressant efficacy in children and adolescents is poorly demonstrated and can cause severe behavioral adverse events such as suicidal ideation. (2) *Methods:* This systematic literature review examined oral supplementations (Omega-3, fish oil, Vitamin D₃) to treat depressed children, preadolescents, and adolescents. MEDLINE, Scopus, Embase, and PsycInfo were searched for articles published in the last five years. Six studies met the eligibility criteria. The inclusion criteria encompassed children, preadolescents, and adolescents, a diagnosis of depression, and an intervention of oral supplementations such as Omega-3, fish oil, and Vitamin D₃. (3) *Results:* Most of the studies demonstrated that dietary intervention provides positive outcomes in terms of depression symptoms. (4) *Conclusions:* Overall, the results demonstrate a positive effect for oral supplementation suggesting an increase intake of Omega-3, fish oil, and Vitamin D₃. However, only a few studies assess the effectiveness of diet recommendations, as a monotherapy or combined treatment, for the management of depression at developmental ages. Thus, there is still a need to further investigate these aspects and to look more specifically at adolescents and preadolescents.

4.

Nutr Neurosci. 2023 Sep;26(9):807-827

Junk food consumption and psychological distress in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis

Malmir H, Mahdavi FS, Ejtahed HS, Kazemian E, Chaharrahi A, Mohammadian Khonsari N, Mahdavi-Gorabi A, Qorbani M.

ABSTRACT

Background: Available evidence indicates that junk foods, defined as unhealthy foods with high-calorie and low-nutrient value, negatively affect mental and metabolic health of children. This study aimed to conduct a meta-analysis to clarify the association between junk food consumption and psychological distress in children and adolescents. **Methods:** A systematic literature search of relevant documents published in PubMed, Web of Science, and SCOPUS was conducted up to 2022. All observation studies which assessed association of junk foods and psychological distress in children and adolescents were included. Random-effect model was used to pool odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) from individual studies. Subgroup meta-analysis was performed based on junk foods categories (sweet drinks, sweet snacks and snacks). **Results:** Data of 17 included articles on junk foods consumption in relation to depression, stress, anxiety, sleep dissatisfaction and happiness in children and adolescents were included in this systematic review. According to random effect model, the pooled OR in the highest vs. the lowest category of junk foods was 1.62 (95% CI: 1.35-1.95) for depression, 1.34 (95% CI: 1.16-1.54) for stress, 1.24 (95% CI: 1.03-1.50) for anxiety, 1.17 (95% CI: 1.05-1.30) for sleep dissatisfaction and 0.83 (95% CI: 0.75-0.92) for happiness. In subgroup meta-analysis, there were significant associations between different types of junk foods and psychological distress ($P < 0.05$). **Conclusion:** This meta-analysis showed that junk foods consumption was associated with increased odds of psychological distress in children and adolescents. These findings support the current recommendation of decreasing junk foods intake.

5.

Front Public Health. 2024 Jan 5;11:1268339

Unhealthy behaviors associated with mental health disorders: a systematic comparative review of diet quality, sedentary behavior, and cannabis and tobacco use

Johnstad PG

doi: 10.3389/fpubh.2023.1268339. PMID: 38249418; PMCID: PMC10797041

ABSTRACT

Background: There are well-established literatures documenting the associations between mental disorders and unhealthy behaviors such as poor diet quality, sedentary behavior, and cannabis and tobacco use. Few studies have attempted to understand the respective findings in light of each other, however.

Objective: The purpose of this review was to assemble comparable data for each behavior-disorder association and assess the associations in terms of their overall strength. The review aimed to include a representative, but not exhaustive, range of studies that would allow for explorative comparisons.

Methods: Eligible studies were identified via Pubmed searches and citation searching, restricted to publications no older than 2015 written in English. To obtain comparable data,

only studies that reported findings as odds ratios were included, and risk of bias related to study samples, behavioral measurement disparities, and control variables was assessed via sensitivity analyses. Findings for each disorder were compared on the basis of different measures of central tendency.

Results: From 3,682 records, 294 studies were included. The review found evidence of associations between each of the four unhealthy behaviors and psychosis, depression, anxiety, bipolar disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and post-traumatic stress disorder (PTSD), while personality disorder was only investigated in relation to cannabis and tobacco use. In overall comparison, the associations were generally of similar strength, and only the association between cannabis use and personality disorder was exceptional in terms of being significantly stronger than its counterparts across disorders and across behaviors. Analyses of bias risk identified some influence from behavioral measurement disparities and lack of adequate statistical control, but findings were generally robust across a range of sensitivity analyses.

Conclusion: This explorative and comparative review found that poor diet quality, sedentary behavior, and cannabis and tobacco use are about equally strongly associated with a range of different mental disorders. Given the general nature of these associations, we should probably understand them to reflect a general and shared etiology. However, the findings in this review should be regarded as tentative until confirmed by more comprehensive investigations.

ARTICOLO 3

Front Immunol. 2022 Aug 19;13:964910

Changes in fecal microbiota composition and the cytokine expression profile in school-aged children with depression: A case-control study

Ling Z, Cheng Y, Chen F, Yan X, Liu X, Shao L, Jin G, Zhou D, Jiang G, Li H, Zhao L, Song Q.

doi: 10.3389/fimmu.2022.964910. PMID: 36059521; PMCID: PMC9437487.

ABSTRACT

Depression in childhood negatively affects the growth and development, school performance, and peer or family relationships of affected children, and may even lead to suicide. Despite this, its etiology and pathophysiology remain largely unknown. Increasing evidence supports that gut microbiota plays a vital role in the development of childhood depression. However, little is known about the underlying mechanisms, as most clinical studies investigating the link between gut microbiota and depression have been undertaken in adult cohorts. In present study, a total of 140 school-aged children (6-12 years) were enrolled, including 92 with depression (male/female: 42/50) and 48 healthy controls (male/female: 22/26) from Lishui, Zhejiang, China. Illumina sequencing of the V3-V4 region of the 16S rRNA gene was used to investigate gut microbiota profiles while Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Panel was employed to explore host immune response. We found that, compared with healthy controls, children with depression had greater bacterial richness and altered β -diversity. Pro-inflammatory genera such

as *Streptococcus* were enriched in the depression group, whereas anti-inflammatory genera such as *Faecalibacterium* were reduced, as determined by linear discriminant analysis effect size. These changes corresponded to altered bacterial functions, especially the production of immunomodulatory metabolites. We also identified the presence of a complex inflammatory condition in children with depression, characterized by increased levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-17 and decreased levels of anti-inflammatory cytokines such as IFN- γ . Correlation analysis demonstrated that the differential cytokine abundance was closely linked to changes in gut microbiota of children with depression. In summary, key functional genera, such as *Streptococcus* and *Faecalibacterium*, alone or in combination, could serve as novel and powerful non-invasive biomarkers to distinguish between children with depression from healthy ones. This study was the first to demonstrate that, in Chinese children with depression, gut microbiota homeostasis is disrupted, concomitant with the activation of a complex pro-inflammatory response. These findings suggest that gut microbiota might play an important role in the pathogenesis of depression in school-aged children, while key functional bacteria in gut may serve as novel targets for non-invasive diagnosis and patient-tailored early precise intervention in children with depression.

ABSTRACT TRADOTTO

Cambiamenti nella composizione del microbiota fecale e nel profilo di espressione delle citochine nei bambini in età scolare con depressione: uno studio caso-controllo

La depressione nell'infanzia influisce negativamente sulla crescita e lo sviluppo, sulle prestazioni scolastiche e sulle relazioni tra pari o familiari dei bambini affetti e può persino portare al suicidio. Nonostante questo, la sua eziologia e fisiopatologia rimangono in gran parte sconosciute. Prove crescenti sostengono che il microbiota intestinale svolge un ruolo vitale nello sviluppo della depressione infantile. Tuttavia, si sa poco sui meccanismi sottostanti, poiché la maggior parte degli studi clinici che studiano il legame tra microbiota intestinale e depressione sono stati intrapresi in coorti di adulti. Nel presente studio, sono stati arruolati un totale di 140 bambini in età scolare (6-12 anni), di cui 92 con depressione (maschio/femmina: 42/50) e 48 controlli sani (maschio/femmina: 22/26) di Lishui, Zhejiang, Cina. Il sequenziamento Illumina della regione V3-V4 del gene 16S rRNA è stato utilizzato per studiare i profili del microbiota intestinale mentre il pannello Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex è stato impiegato per esplorare la risposta immunitaria dell'ospite. Abbiamo scoperto che, rispetto ai controlli sani, i bambini con depressione avevano una maggiore ricchezza batterica e una β -diversità alterata. I generi pro-infiammatori come *Streptococcus* erano più ricchi nel gruppo della depressione, mentre i generi anti-infiammatori come *Faecalibacterium* erano ridotti, come determinato dalla dimensione dell'effetto dell'analisi discriminante lineare. Questi cambiamenti corrispondevano ad alterazioni delle funzioni batteriche, in particolare alla produzione di metaboliti immunomodulatori. Abbiamo anche identificato la presenza di una condizione infiammatoria complessa nei bambini con depressione, caratterizzata da un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie come IL-17 e da una diminuzione dei livelli di citochine anti-infiammatorie come IFN- γ . L'analisi di correlazione ha dimostrato che l'abbondanza differenziale di citochine era strettamente legata ai cambiamenti nel microbiota intestinale dei bambini con depressione. In sintesi, i generi funzionali chiave, come *Streptococcus* e *Faecalibacterium*, da soli o in combinazione, potrebbero servire come nuovi e potenti biomarcatori non invasivi per distinguere tra i bambini con

depressione da quelli sani. Questo studio è stato il primo a dimostrare che, nei bambini cinesi con depressione, l'omeostasi del microbiota intestinale è interrotta, in concomitanza con l'attivazione di una complessa risposta pro-infiammatoria. Questi risultati suggeriscono che il microbiota intestinale potrebbe svolgere un ruolo importante nella patogenesi della depressione nei bambini in età scolare, mentre i batteri funzionali chiave nell'intestino possono servire come nuovi bersagli per la diagnosi non invasiva e l'intervento preciso precoce su misura per il paziente nei bambini con depressione.

COMMENTO

Studi recenti supportano fortemente l'esistenza di un legame tra disbiosi intestinale e depressione attraverso l'asse microbiota-intestino-cervello. È interessante notare che il trapianto di microbiota fecale derivato da pazienti con depressione in topi privi di germi può indurre un comportamento simile alla depressione alterando il metabolismo dell'ospite, mentre il trapianto da ospiti sani migliora i sintomi depressivi.

Il primo articolo presentato ha valutato le alterazioni del microbiota intestinale del disturbo depressivo con la finalità di valutare la riproducibilità e la specificità di potenziali biomarcatori microbici intestinali, utili per la diagnosi non invasiva. Lo studio ha identificato, nel microbiota di pazienti pediatriche con depressione, un aumento di diversi generi pro-infiammatori come *Streptococcus* e una riduzione di generi anti-infiammatori come *Faecalibacterium*. Questi generi differenziali, da soli o in combinazione, potrebbero servire come biomarcatori non invasivi per distinguere i pazienti pediatriche con depressione da quelli sani.

Le molecole e i metaboliti derivati dal "microbiota della depressione" e la perdita di specie che producono prodotti metabolici anti-infiammatori possono promuovere l'infiammazione nel sistema nervoso centrale, contribuendo all'insorgenza della depressione.

Inoltre, nei pazienti pediatriche con depressione sono stati osservati un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie come IL-17 e una diminuzione dei livelli di citochine antinfiammatorie come IFN- γ .

La stretta correlazione identificata tra il microbiota fecale alterato e l'infiammazione sistemica nell'ospite suggerisce che il microbiota intestinale potrebbe svolgere un ruolo nella fisiopatologia della depressione nell'infanzia.

Gli articoli correlati aprono ad un'altra considerazione: depressione e obesità tendano a co-occorrere all'interno degli individui. La depressione aumenta il rischio di obesità e la relativa sindrome metabolica e viceversa. L'infiammazione cronica di basso grado rappresenta un meccanismo sottostante condiviso che contribuisce alla fisiologia della depressione e dei disturbi metabolici.

Il secondo lavoro correlato prende in considerazione le forme atipiche del disturbo depressivo maggiore che colpiscono più tipicamente soggetti più giovani. Le alterazioni nella composizione del microbioma, nel sistema immunitario e nello stato metabolico determinate dall'esposizione allo stress materno e nelle prime età della vita potrebbero rappresentare un meccanismo di origine comune, che insorgono già durante lo sviluppo precoce, per entrambe le condizioni, disturbo depressivo maggiore e obesità.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Transl Psychiatry. 2023 Dec 8;13(1):379

Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression

Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Zhang Y, Sun N, Zhang K.

doi: 10.1038/s41398-023-02670-5. PMID: 38065935; PMCID: PMC10709466.

ABSTRACT

Studies investigating gut microbiota composition in depressive disorder have yielded mixed results. The aim of our study was to compare gut microbiome between people with depressive disorder and healthy controls. We did a meta-analysis and meta-regression of studies by searching PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, Ovid, Cochrane Library, ProQuest, and PsycINFO for articles published from database inception to March 07, 2022. Search strategies were then re-run on 12 March 2023 for an update. We undertook meta-analyses whenever values of alpha diversity and Firmicutes, Bacteroidetes (relative abundance) were available in two or more studies. A random-effects model with restricted maximum-likelihood estimator was used to synthesize the effect size (assessed by standardized mean difference [SMD]) across studies. We identified 44 studies representing 2091 patients and 2792 controls. Our study found that there were no significant differences in patients with depressive disorder on alpha diversity indices, Firmicutes and Bacteroidetes compared with healthy controls. In subgroup analyses with regional variations (east/west) as a predictor, patients who were in the West had a lower Chao1 level (SMD -0.42[-0.74 to -0.10]). Subgroup meta-analysis showed Firmicutes level was decreased in patients with depressive disorder who were medication-free (SMD -1.54[-2.36 to -0.72]), but Bacteroidetes level was increased (SMD -0.90[0.07 to 1.72]). In the meta-regression analysis, six variables cannot explain the 100% heterogeneity of the studies assessing by Chao1, Shannon index, Firmicutes, and Bacteroidetes. Depleted levels of *Butyricoccus*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter*, *Romboutsia*, and enriched levels of *Eggerthella*, *Enterococcus*, *Flavonifractor*, *Holdemania*, *Streptococcus* were consistently shared in depressive disorder. This systematic review and meta-analysis found that psychotropic medication and dietary habit may influence microbiota. There is reliable evidence for differences in the phylogenetic relationship in depressive disorder compared with controls, however, method of measurement and method of patient classification (symptom vs diagnosis based) may affect findings. Depressive disorder is characterized by an increase of pro-inflammatory bacteria, while anti-inflammatory butyrate-producing genera are depleted.

2.

Neuropharmacology. 2023 Sep 1;235:109568

Microbiome and immuno-metabolic dysregulation in patients with major depressive disorder with atypical clinical presentation

Refisch A, Sen ZD, Klassert TE, Busch A, Besteher B, Danyeli LV, Helbing D, Schulze-Späte U, Stallmach A, Bauer M, Panagiotou G, Jacobsen ID, Slevogt H, Opel N, Walter M.

doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109568. Epub 2023 May 12. PMID: 37182790.

Depression is highly prevalent (6% 1-year prevalence) and is the second leading cause of disability worldwide. Available treatment options for depression are far from optimal, with response rates only around 50%. This is most likely related to a heterogeneous clinical presentation of major depression disorder (MDD), suggesting different manifestations of underlying pathophysiological mechanisms. Poorer treatment outcomes to first-line antidepressants were reported in MDD patients endorsing an "atypical" symptom profile that is characterized by preserved reactivity in mood, increased appetite, hypersomnia, a heavy sensation in the limbs, and interpersonal rejection sensitivity. In recent years, evidence has emerged that immunometabolic biological dysregulation is an important underlying pathophysiological mechanism in depression, which maps more consistently to atypical features. In the last few years human microbial residents have emerged as a key influencing variable associated with immunometabolic dysregulations in depression. The microbiome plays a critical role in the training and development of key components of the host's innate and adaptive immune systems, while the immune system orchestrates the maintenance of key features of the host-microbe symbiosis. Moreover, by being a metabolically active ecosystem commensal microbes may have a huge impact on signaling pathways, involved in underlying mechanisms leading to atypical depressive symptoms. In this review, we discuss the interplay between the microbiome and immunometabolic imbalance in the context of atypical depressive symptoms. Although research in this field is in its infancy, targeting biological determinants in more homogeneous clinical presentations of MDD may offer new avenues for the development of novel therapeutic strategies for treatment-resistant depression. This article is part of the Special Issue on "Microbiome & the Brain: Mechanisms & Maladies".