



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διατροφικές Θεραπείες σε ψυχικές διαταραχές

Ιωάννης Κοντολέων
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κωνσταντίνος Μπονότης, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

Nutritional therapies in mental disorders

Ioannis Kontoleon
Dietitian - Nutritionist

THREE MEMBER ADVISORY COMMITTEE

Konstantinos Bonotis, Assistant Professor of Psychiatry University of Thessaly,
Supervisor

Spyridon Potamianos, Emeritus Professor of Gastroenterology, Tri-Member
Member

Andreas Kapsoritakis, Professor of Pathology-Gastroenterology. Department of
Pathology, Member of the Three-Member Committee

Larisa, 2023

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η υλοποίηση αυτής της πτυχιακής πραγματοποιήθηκε με την συμβολή και την υποστήριξη ενός αριθμού ατόμων στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Μπονότη Κωνσταντίνο, διότι με βοήθησε στην εύρεση του θέματος της πτυχιακής, τον χρόνο που αφιέρωσε, καθώς και την στήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της πτυχιακής. Ακόμη, την τριμελή επιτροπή για τον χρόνο που αφιέρωσε. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου που με στηρίζουν σε όλα τα βήματα των φοιτητικών μου χρόνων.

Περίληψη

Με την αύξηση των ψυχικών διαταραχών παγκοσμίως, αλλά και την συνεπακόλουθη προσπάθεια για την εύρεση εναλλακτικών ή επικουρικών θεραπειών, έχει δημιουργηθεί ένα ερευνητικό ενδιαφέρον για τις δυνατότητες των διατροφικών θεραπειών στο πλαίσιο της διατροφικής ψυχιατρικής. Αυτή η ανασκόπηση εξετάζει τον ρόλο της διατροφής στην πρόληψη και τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών. Περιγράφονται οι μοριακοί μηχανισμοί που συνδέουν τη διατροφή με την ψυχική υγεία, όπως ο κερκάρδιος ρυθμός, ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου, η φλεγμονή και ο οξειδωτικός στρες. Επίσης, αναφέρονται οι διατροφικές ελλείψεις που σχετίζονται με τέσσερις κοινές ψυχικές διαταραχές: κατάθλιψη, ψύχωση, διπολική διαταραχή και αγχώδης διαταραχή. Τέλος, παρουσιάζονται διάφορες διατροφικές θεραπείες που μπορούν να βελτιώσουν τη συμπτωματολογία και την ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως η λήψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, βιταμίνης D, προβιοτικών, λίθιου και αμινοξέων και πρότυπα διατροφής. Συνολικά, τα αποτελέσματα φαίνεται να υποστηρίζουν τις διατροφικές θεραπείες για αυτές τις διαταραχές, αν και υπήρχαν και αρκετά μικτά αποτελέσματα μεταξύ των μελετών που εξέταζαν τις ίδιες διατροφικές θεραπείες για την ίδια διαταραχή. Αυτό το γεγονός μπορεί να αποδοθεί στη πολυσύνθετη φύση της διατροφικής ψυχιατρικής, στις εγγενείς δυσκολίες της μελέτης της και σε ζητήματα σχεδιασμού των ερευνών. Διαπιστώνεται μια ξεκάθαρη ανάγκη για μελέτες που θα εξετάζουν την επίδραση των διατροφικών παρεμβάσεων σε ανθρώπους με ψυχικές διαταραχές ή αυξημένα συμπτώματα. Είναι σημαντική η εστίαση σε μελέτες που έχουν ως κύριο στόχο τη βελτίωση των συμπτωμάτων ψυχικής υγείας, και όχι μόνο στη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ διατροφής και ψυχικής υγείας. Προτείνεται ότι οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάζουν διάφορους συνδυασμούς τροφίμων, ομάδων συστατικών και πληθυσμών, και να επικεντρώνονται στη διερεύνηση των διατροφικών θεραπειών ως μονοθεραπείες για τις ψυχικές διαταραχές, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη ασφάλειά τους όσο και την αποτελεσματικότητά τους.

Λέξεις-Κλειδιά

Διατροφική θεραπεία, διατροφή, κατάθλιψη, ψύχωση, αγχώδης διαταραχή, διπολική διαταραχή.

Abstract

With the increase in mental disorders worldwide, but also the consequent effort to find alternative or complementary treatments, a research interest has been created in the possibilities of nutritional treatments in the context of nutritional psychiatry. This review examines the role of nutrition in the prevention and treatment of mental disorders. Molecular mechanisms linking nutrition to mental health are described, such as circadian rhythm, the gut-brain axis, inflammation and oxidative stress. Also listed are nutritional deficiencies associated with four common mental disorders: depression, psychosis, bipolar disorder, and anxiety disorder. Finally, various nutritional treatments that can improve patients' symptoms and quality of life are presented, such as the intake of omega-3 fatty acids, vitamin D, probiotics, lithium, and amino acids and dietary patterns. Overall, the results seem to support nutritional treatments for these disorders, although there were quite mixed results among studies looking at the same nutritional treatments for the same disorder. This fact can be attributed to the complex nature of eating psychiatry, the inherent difficulties of studying it, and research design issues. There is a clear need for studies examining the effect of nutritional interventions in people with mental disorders or elevated symptoms. It is important to focus on studies that primarily aim to improve mental health symptoms, rather than just investigating associations between diet and mental health. It is suggested that future studies should examine various combinations of foods, groups of ingredients and populations, and focus on investigating nutritional therapies as monotherapies for mental disorders, taking into account both their safety and efficacy.

Keywords

Nutritional therapy, diet, depression, psychosis, anxiety disorder, bipolar disorder.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	1
Λέξεις-Κλειδιά	4
Abstract	5
Keywords	5
Πίνακας Περιεχομένων	6
Εισαγωγή.....	7
Κεφάλαιο 1. Μοριακοί μηχανισμοί μεταξύ διατροφής και ψυχικής υγείας.....	9
1.1 Ο ρόλος των θρεπτικών συστατικών στον εγκέφαλο	9
1.2 Κιρκάδιος ρυθμός και ομοιόσταση.....	12
1.3 Άξονας εντέρου-εγκεφάλου.....	14
1.4 Φλεγμονή και οξειδωτικό στρες	16
Κεφάλαιο 2. Διατροφικές παρεμβάσεις και κατάθλιψη	18
2.1 Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.....	18
2.2 Βιταμίνη D	20
2.3 Προβιοτικά	21
2.4 Μέταλλα.....	22
2.5 Διατροφικά πρότυπα	24
Κεφάλαιο 3. Διατροφικές παρεμβάσεις και ψύχωση.....	27
3.1 Λιπαρά.....	27
3.2 Αμινοξέα.....	28
3.3 Βιταμίνες	28
Κεφάλαιο 4. Διατροφικές παρεμβάσεις και διπολική διαταραχή.....	30
4.1 Λίθιο	30
4.2 Βιταμίνες Β και D.....	32
4.3 Λιπαρά οξέα	33
Κεφάλαιο 5. Διατροφικές παρεμβάσεις, άγχος και αγχώδεις διαταραχές	37
5.1 Ωμέγα 3, βιταμίνες και μέταλλα	37
5.2 Διατροφικά πρότυπα και τάσεις	38
Συζήτηση και συμπεράσματα	40
Περιορισμοί και προτάσεις.....	44
Βιβλιογραφία	47

Εισαγωγή

Επί του παρόντος, περίπου ένας στους τέσσερις Ευρωπαίους αναφέρει ότι πάσχει από κάποια ψυχική διαταραχή, το οποίο μεταφράζεται σε περίπου 186,5 εκατομμύρια προσβεβλημένους ανθρώπους (Statista, 2020). Αν και η συχνότητα εμφάνισης ψυχικών διαταραχών είναι υψηλή σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες, ο επιπολασμός των ψυχικών διαταραχών αυξάνεται σταθερά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες στις περισσότερες χώρες του πλανήτη (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022). Επιπλέον, οι ψυχικές διαταραχές είναι από τις κύριες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως. Μερικές από τις κοινές διαταραχές ψυχικής υγείας είναι οι διαταραχές διάθεσης, η διαταραχή μετατραυματικού στρες, οι διαταραχές πανικού, οι διατροφικές διαταραχές, η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας και ο αυτισμός. Ωστόσο, οι τέσσερις πιο κοινές ψυχικές διαταραχές που προκαλούν αναπηρίες είναι η μείζων κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, η ψύχωση και η αγχώδης διαταραχή (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022).

Συνήθως, οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές αντιμετωπίζονται με συνταγογραφούμενα φάρμακα, αλλά πολλά από αυτά προκαλούν παρενέργειες. Για παράδειγμα, το λίθιο συνήθως συνταγογραφείται για τη διπολική διαταραχή, αλλά οι υψηλές δόσεις λιθίου που συνήθως συνταγογραφούνται προκαλούν παρενέργειες όπως μειωμένα συναισθήματα, απώλεια μνήμης, τρέμουλο ή αύξηση βάρους (Malhi et al., 2017). Αυτές οι παρενέργειες μπορεί να είναι τόσο σοβαρές και δυσάρεστες που πολλοί ασθενείς παύουν να συμμορφώνονται στην αγωγή τους και, σε περιπτώσεις σοβαρής τοξικότητας από φάρμακα, η κατάσταση μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή.

Ως εκ τούτου, έχει υπάρξει σημαντικό ενδιαφέρον για την διερεύνηση εναλλακτικών θεραπειών, που θα μπορούσαν να προλάβουν να συμβάλλουν στην πρόληψη των ψυχικών διαταραχών ή στη διαχείριση τους. Μια από αυτές είναι και η διατροφή, της οποίας ο ρόλος εξετάζεται από το πεδίο της διατροφικής ψυχιατρικής. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η διατροφή έχει σχέσεις με την ψυχική υγεία. Αρχικά, έχει παρατηρηθεί ότι ο επιπολασμός των ψυχικών διαταραχών έχει αυξηθεί στις ανεπτυγμένες χώρες, γεγονός που συνδέεται με την επιδείνωση της δυτικής διατροφής (Steel et al., 2014). Έχει βρεθεί ότι οι

διατροφικές ελλείψεις σχετίζονται με ορισμένες ψυχικές διαταραχές (Marx et al., 2017). Οι πιο συχνές διατροφικές ελλείψεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με ψυχικές διαταραχές είναι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, οι βιταμίνες Β, τα μέταλλα και τα αμινοξέα που είναι πρόδρομοι νευροδιαβιβαστές (Marx et al., 2017). Διάφορες μελέτες συνδέουν την υψηλή κατανάλωση ψαριών με χαμηλή επίπτωση ψυχικών διαταραχών. Αυτό το χαμηλότερο ποσοστό επίπτωσης έχει αποδειχθεί ότι είναι άμεσο αποτέλεσμα της πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (Sánchez-Villegas et al., 2020; Øverland et al., 2020). Ένα έως δύο γραμμάρια ωμέγα-3 λιπαρών οξέων που λαμβάνονται καθημερινά είναι η γενικά αποδεκτή δόση για υγιή άτομα, αλλά για ασθενείς με ψυχικές διαταραχές, υπάρχουν συστάσεις για 9,6 g (Freeman et al., 2006). Επίσης, οι δυτικές δίαιτες συνήθως υπολείπονται σε φρούτα και λαχανικά, γεγονός που συμβάλλει περαιτέρω σε ανεπάρκειες βιταμινών και μετάλλων.

Η παρούσα ανασκόπηση θα επικεντρωθεί στους μοριακούς μηχανισμούς μεταξύ της διατροφής και της ψυχικής υγείας, στις διατροφικές ελλείψεις που σχετίζονται με ψυχικές διαταραχές και στην περιγραφή του πώς μπορούν να εφαρμοστούν οι διατροφικές θεραπείες είτε ως επικουρικές θεραπείες είτε ως μονοθεραπείες στις ψυχικές διαταραχές. Οι ψυχικές διαταραχές και οι θεραπείες που καλύπτονται σε αυτή την ανασκόπηση δεν περιλαμβάνουν το ευρύ και πολύπλοκο φάσμα των διαταραχών, αλλά επικεντρώνονται στις τέσσερις πιο κοινές διαταραχές προκειμένου να τονιστούν οι εναλλακτικές ή συμπληρωματικές διατροφικές επιλογές που μπορούν να συμβάλλουν στη θεραπεία των ασθενών.

Κεφάλαιο 1. Μοριακοί μηχανισμοί μεταξύ διατροφής και ψυχικής υγείας

1.1 Ο ρόλος των θρεπτικών συστατικών στον εγκέφαλο

Τα ανθρώπινα κύτταρα έχουν ποικίλες απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά με βάση το μεταβολισμό και τις λειτουργίες τους. Τα εγκεφαλικά κύτταρα προστατεύονται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ο οποίος φιλτράρει τη διέλευση των θρεπτικών ουσιών που παίζουν ρόλο στην υγεία του εγκεφάλου.

Ένα παράδειγμα είναι τα λιπαρά οξέα, των οποίων οι επιδράσεις έχουν διερευνηθεί εκτενώς. Τα δύο κύρια πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) που επηρεάζουν τα εγκεφαλικά κύτταρα είναι το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA). Το DHA είναι ένα σημαντικό δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων της εγκεφαλικής μεμβράνης, υπεύθυνο για τη διατήρηση της ακεραιότητας, της ρευστότητας και της λειτουργίας των νευρωνικών μεμβρανών. Το EPA, από την άλλη πλευρά, είναι πρόδρομος των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και αναστέλλει τις προσταγλανδίνες, τις θρομβοξάνες και τα λευκοτριένια. Θεωρείται ότι ρυθμίζει θετικά τόσο τις μεταβολικές όσο και τις ανοσολογικές διεργασίες, σε αντίθεση με τους πρόδρομους ωμέγα-6 PUFA του αραχιδονικού οξέος (AA), που είναι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές. Τα ωμέγα-3 PUFAs έχει επίσης αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη νευροενδοκρινική ρύθμιση της σεροτονινεργικής και ντοπαμινεργικής νευροενδοκρινικής μετάδοσης. Επιπλέον, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) επηρεάζουν την εγκεφαλική δραστηριότητα και τις συμπεριφορές ύπνου, και μπορεί να επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης (DiNicolantonio and O'Keefe, 2020).

Οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα μπορούν να έχουν θετικό αντίκτυπο στην ποιότητα και τη διάρκεια του ύπνου ρυθμίζοντας την έκφραση των νευροδιαβιβαστών και των νευροτροποποιητών. Η τρυπτοφάνη, ένα απαραίτητο αμινοξύ, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον επειδή χρησιμεύει ως πρόδρομος σε βιοενεργούς μεταβολίτες που σχετίζονται με τον ύπνο, όπως η σεροτονίνη και η μελατονίνη. Η γλυκίνη, ένα μη απαραίτητο αμινοξύ, μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του ύπνου μειώνοντας τη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος και παίζοντας διεγερτικό και ανασταλτικό ρόλο στη νευροδιαβίβαση μέσω υποδοχέων γλουταμινικού τύπου N-μεθυλ-d-ασπαρτικού και υποδοχέων γλυκίνης, αντίστοιχα. Η L-ορνιθίνη, ένα άλλο μη

απαραίτητο, μη πρωτεϊνογόνο αμινοξύ, μπορεί να επηρεάσει άμεσα το κεντρικό νευρικό σύστημα ανακουφίζοντας από το στρες και βελτιώνοντας τα συμπτώματα ύπνου και κόπωσης. Αυτό επιτυγχάνεται μειώνοντας την επαγόμενη από το στρες ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), μειώνοντας τη συγκέντρωση κορτικοστερόνης στον ορό και μετριάζοντας την απόκριση στρες που προκαλείται από τον υποδοχέα GABA (Godos et al., 2020).

Η γλυκόζη, η οποία προέρχεται από υδατάνθρακες, είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο. Τα άτομα με διαταραχές διάθεσης μπορεί να τρώνε πάρα πολλούς υδατάνθρακες επειδή η κατανάλωση τους ενισχύει την παραγωγή σεροτονίνης στον εγκέφαλο. Οι υδατάνθρακες διαφέρουν ως προς το πόσο γρήγορα και μακροχρόνια απορροφώνται, ανάλογα με τις πηγές τροφής και τη σύνθεσή τους. Αυτό επηρεάζει την απόκριση της ινσουλίνης και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Το γλυκαιμικό φορτίο και ο δείκτης των τροφίμων συνδέονται με μια οξεία φλεγμονώδη απόκριση: όταν καταναλώνεται μια τροφή με υδατάνθρακες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, η έκκριση ινσουλίνης αυξάνεται γρήγορα για να μετακινήσει τη γλυκόζη στα κύτταρα μέσω διαφορετικών μεταφορέων GLUT, διατηρώντας τη γλυκόζη στο αίμα σταθερή (Mergenthaler et al., 2013). Η ινσουλίνη βοηθά επίσης τα αμινοξέα να εισέλθουν στους σκελετικούς μύες, αλλά όχι την τρυπτοφάνη, η οποία ως επί το πλείστον συνδέεται με την αλβουμίνη του πλάσματος. Αυτό καθιστά την τρυπτοφάνη πιο διαθέσιμη στον μεγάλο μεταφορέα ουδέτερου αμινοξέος στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπου μετατρέπεται σε σεροτονίνη. Ωστόσο, η κατανάλωση πολλών απλών υδατανθράκων μπορεί να επιδεινώσει τη μνήμη που σχετίζεται με τον υπόκαμπο. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη νευροφλεγμονή στον υπόκαμπο, η οποία είναι κοινή σε καταστάσεις υψηλού σακχάρου/χαμηλών λιπαρών. Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση πιο σύνθετων υδατανθράκων ως φυτικών ινών από λαχανικά, φρούτα, όσπρια και δημητριακά ολικής αλέσεως μπορεί να ωφελήσει την ψυχική υγεία (Zhang et al., 2021). Αυτός ο τύπος υδατανθράκων δεν διασπάται από τις ανθρώπινες αμυλάσες και πέπτεται από βακτήρια του εντέρου, παράγοντας λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), όπως οξικό, προπιονικό και βουτυρικό. Αυτά τα μόρια έχουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα που μπορούν επίσης να φτάσουν στον εγκέφαλο μέσω οδών που περιλαμβάνουν την άμεση σηματοδότηση του κεντρικού νευρικού συστήματος και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Zhang et al., 2021).

Όσο για τα μικροθρεπτικά συστατικά, οι βιταμίνες της ομάδας μπορεί να βελτιώσουν τη γνωστική απόδοση, να διατηρήσουν τη μνήμη κατά τη γήρανση και να ενισχύσουν τις

εγκεφαλικές και γνωστικές λειτουργίες μειώνοντας τα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Η βιταμίνη D μπορεί να παίζει ρόλο στην πρόληψη νευροεκφυλιστικών διαταραχών, ενώ η άλφα-τοκοφερόλη, μια ένωση της ομάδας της βιταμίνης E, εμπλέκεται στην προστασία των νευρικών μεμβρανών από την οξειδωτική βλάβη. Μεταξύ των μετάλλων, το μαγγάνιο, ο ψευδάργυρος και ο άργυρος εμπλέκονται σε ενζυμικούς μηχανισμούς που προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες. Ο σίδηρος είναι σημαντικός για την οξυγόνωση, την παραγωγή ενέργειας και τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και μυελίνης. Το ασβέστιο, το κάλιο και το μαγνήσιο ρυθμίζουν τον ύπνο μέσω της σωστής λειτουργίας των διαύλων ιόντων (Berg and Smedslund, 2011).

Οι βιοδραστικές ενώσεις έχουν μελετηθεί εκτενώς για τον πιθανό ρόλο τους στην πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης και στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών. Η μελέτη MIND Diet Study ήταν μία από τις πρώτες μελέτες που έδειξαν ότι η συχνή κατανάλωση τροφών πλούσιων σε πολυφαινόλες, όπως μούρα, ξηροί καρποί, πράσινα φυλλώδη λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως, συσχετίστηκε με σημαντική καθυστέρηση στη γνωστική έκπτωση (Morris et al., 2015). Εκτός από τα επιδημιολογικά δεδομένα, η μελέτη PREDIMED βρήκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης περιεκτικότητας σε πολυφαινόλες στα σούρα και των βελτιωμένων βαθμολογιών στα τεστ λεκτικής γλώσσας (Valls-Pedret et al., 2012). Περαιτέρω, οι πολυφαινόλες μπορούν να αλλάξουν τη λειτουργία του εγκεφάλου με τρεις τρόπους: (1) έξω από το κεντρικό νευρικό σύστημα βελτιώνοντας την εγκεφαλική ροή αίματος, (2) σε επίπεδο αιματοεγκεφαλικού φραγμού με ρύθμιση των δραστηριοτήτων μεταφορέων, όπως μεταφορείς που εξαρτώνται από πρωτεΐνες ανθεκτικούς σε πολλαπλά φάρμακα που ελέγχουν την εισροή και εκροή διαφόρων βιομορίων και (3) μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα επηρεάζοντας άμεσα τη δραστηριότητα των νευρώνων και των νευρογλοιακών κυττάρων (Godos et al., 2020).

Οι θειούχες ενώσεις που ονομάζονται γλυκοσινολικά, που βρίσκονται κυρίως σε πράσινα φυλλώδη λαχανικά, είναι ανενεργές ενώσεις που μετατρέπονται σε διαφορετικές δραστικές ενώσεις, όπως ισοθειοκυανικά ή ινδόλες. Αυτές οι ενώσεις επηρεάζουν τους νευρώνες, κυρίως ενισχύοντας την αντιοξειδωτική οδό Nrf2 και μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (Connolly et al., 2021).

Τέλος, τα καροτενοειδή είναι λιποδιαλυτές ενώσεις που βρίσκονται κυρίως σε πορτοκαλί και κόκκινα λαχανικά, αλλά και στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Έχουν ανάλογες επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία (Davinelli et al., 2021).

1.2 Κιρκάδιος ρυθμός και ομοιόσταση

Ο κιρκάδιος κύκλος ελέγχει και συντονίζει πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης, την απελευθέρωση ορμονών, την ισορροπία γλυκόζης και την παραγωγή θερμότητας. Αυτές οι διεργασίες ακολουθούν κιρκάδιους ρυθμούς που είναι κύκλοι 24 ωρών. Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες του τρόπου ζωής μπορούν να επηρεάσουν τον κιρκάδιο κύκλο, όπως οι ορμόνες, η σωματική δραστηριότητα, τα θρεπτικά συστατικά και τα πρότυπα τους, η κατάσταση διατροφής και νηστείας, η κατάσταση ύπνου-εγρήγορσης και η θερμοκρασία. Δεδομένου ότι ο κιρκάδιος ρυθμός επηρεάζει τις μεταβολικές διεργασίες και το ενεργειακό ισοζύγιο, τυχόν αρνητικές επιπτώσεις των παραπάνω παραγόντων μπορεί να προκαλέσουν ενεργειακή ανισορροπία και να αυξήσουν τον κίνδυνο ψυχικών ασθενειών (Walker et al., 2020).

Η φυσιολογία νηστείας-ανατροφής βασίζεται στην ικανότητα του 24ωρου κύκλου για κατανάλωση της τροφής όταν είναι διαθέσιμη και για αποθήκευση και χρήση της κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης ημέρας χωρίς να επηρεάζεται η φυσική κατάσταση και η ζωτικότητα. Η περίοδος νηστείας θεωρείται ότι είναι μια περίοδος επισκευής και ανανέωσης των συστατικών του οργανισμού, καθώς η θεωρία της φυσιολογίας της νηστείας δηλώνει ότι ορισμένες βιοχημικές διεργασίες ενεργοποιούνται όταν χρησιμοποιούνται αποθηκευμένοι πόροι και όχι κατά τη διάρκεια της περιόδου σίτισης (Walker et al., 2020). Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που συνδέει τον κιρκάδιο ρυθμό, τον ύπνο και το μεταβολισμό είναι η αδιπονεκτίνη, μια ορμόνη που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η σχέση μεταξύ της αδιπονεκτίνης και του κιρκάδιου συστήματος είναι αμφίδρομη και η έκφρασή της έχει αποδειχθεί ότι είναι κιρκαδική περιοδική. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξάνονται σημαντικά ως απάντηση στη διαλείπουσα νηστεία και τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συνδεθεί με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο περιορισμός του ύπνου μπορεί να μειώσει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Τέλος, τα χαμηλότερα επίπεδα περιφερικής αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με άγχος, διαταραχές της διάθεσης και συναισθηματικές διαταραχές που σχετίζονται με το στρες, υποδηλώνοντας πολλαπλή επίδραση της αδιπονεκτίνης στην ψυχική υγεία (Cornelissen, 2018).

Ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) είναι μια κρίσιμη νευροτροφίνη που ρυθμίζει τις λειτουργίες του εγκεφάλου ως διαμορφωτής

νευροδιαβιβαστών, προάγει την επιβίωση και την ανάπτυξη των νευρώνων και συμμετέχει στη νευρωνική πλαστικότητα. Διαδραματίζει επίσης βασικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ενέργειας, καθώς οι υποδοχείς τόσο για το BDNF όσο και για την ινσουλίνη συνδέονται με τις ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης PI3-κινάσης/Akt και MAP κινάσης. Έχει διαπιστωθεί ότι η διαλείπουσα νηστεία αυξάνει την έκφραση του BDNF σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου και το BDNF μεσολαβεί, τουλάχιστον εν μέρει, στη νευρογένεση που προκαλείται από διαλείπουσα νηστεία, ενισχύει τη συναπτική πλαστικότητα, αυξάνει την αντίσταση των νευρώνων σε τραυματισμούς και ασθένειες και μπορεί να ρυθμίζει τις συμπεριφορικές και μεταβολικές αποκρίσεις στη νηστεία, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, του περιφερικού μεταβολισμού της γλυκόζης και του αυτόνομου ελέγχου του καρδιαγγειακού και του γαστρεντερικού συστήματος (De Cabo and Mattson, 2019). Τα μειωμένα επίπεδα του BDNF στον ορό έχουν συνδεθεί με την αϋπνία και τη στέρηση ύπνου και έχει αποδειχθεί ότι άτομα με τρέχοντα συμπτώματα κατάθλιψης και αϋπνίας έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα BDNF ορού (Monteiro et al., 2017). Σημαντικές αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου κατά τη διάρκεια της αλλαγής ημέρας-νύχτας μπορεί να οδηγήσουν σε ειδικές ταξινομημένες διαμορφώσεις για την ώρα της ημέρας που σχετίζονται όχι μόνο με τη ρυθμική πρόσληψη τροφής και τη διατροφική δομή αλλά και με το βιολογικό ρολόι, υποδηλώνοντας επίσης μια αλληλεπίδραση μεταξύ μικροοργανισμών και κιρκάδιων γονιδίων που σχετίζονται με το συναίσθημα και το φυσιολογικό στρες (Gu et al., 2020).

Οι βιοδραστικές ενώσεις παίζουν ρόλο στη ρύθμιση του κιρκάδιου ρυθμού και, ως εκ τούτου, στη ρύθμιση των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η επιγαλλοκατεχίνη-3-γαλλική (EGCG), μια φλαβονόλη που βρίσκεται σε αφθονία στο πράσινο τσάι, έχει μελετηθεί για το ρόλο της στη ρύθμιση των γονιδίων του κιρκάδιου ρολογιού όπως το Clock, το Bmal1 και το Cry1, τα οποία μπορούν στη συνέχεια να ρυθμίζουν γονίδια όπως το Sirt1 και το PGC1α, που ελέγχουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων στον λιπώδη ιστό (Arola-Arnal et al., 2019). Ο κιρκάδιος ρυθμός επηρεάζεται από τις πολυφαινόλες. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών πλούσιων σε πολυφαινόλες εντός ή εκτός εποχής μπορεί να αλλάξει τα αποτελέσματα που εξαρτώνται από τη φωτοπερίοδο, οδηγώντας σε διαφορετική ρύθμιση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά λιπαρών οξέων και τη λιπόλυση στους σκελετικούς μύες. Ομοίως, η κατανάλωση εποχιακών φρούτων και λαχανικών μπορεί να επηρεάσει το σύστημα της λεπτήνης ανάλογα με τη φωτοπερίοδο στην οποία καταναλώνονται (Bruno and Ghiadoni, 2018).

1.3 Άξονας εντέρου-εγκεφάλου

Σε υγιείς ενήλικες, η εντερική μικροχλωρίδα είναι γενικά σταθερή με την πάροδο του χρόνου, με βακτηριακές φυλές όπως τα Firmicutes και Bacteroidetes να κυριαρχούν στο μικροβίωμα του εντέρου. Ωστόσο, αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου που χαρακτηρίζονται από υπερβολική παρουσία προαιρετικών αναερόβιων (όπως *Escherichia coli*), προφλεγμονώδους *Ruminococcus* ή μη βακτηριακών μικροβίων μπορεί να οδηγήσουν σε παθολόγες καταστάσεις. Ως εκ τούτου, η ποικιλομορφία και η ισορροπία των στελεχών της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι σημαντικοί δείκτες της συνολικής υγείας. Ο τύπος, η ποιότητα και η προέλευση των τροφίμων μπορούν επίσης να διαμορφώσουν το προφίλ της μικροχλωρίδας του εντέρου και να επηρεάσουν τη σύνθεση και τη λειτουργία του. Η υψηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών και προβιοτικών ρυθμίζει τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Τα υγιεινά διατροφικά πρότυπα, όπως η μεσογειακή διατροφή και άλλες δίαιτες πλούσιες σε φυτά, έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ποικιλότητα μικροβίων (Ribeiro et al., 2022).

Η τρέχουσα έρευνα υπογραμμίζει την ανταλλαγή σημάτων που επηρεάζονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου που ανιχνεύονται και μεταδίδονται από το έντερο στο νευρικό σύστημα μέσω νευρικών, ενδοκρινικών και φλεγμονωδών μηχανισμών. Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει βρεθεί ότι επηρεάζει άμεσα τον μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών, με επιπτώσεις στη λειτουργία του εντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, μέσω της παραγωγής μορίων όπως των SCFAs, των δευτερογενών χολικών οξέων και των μεταβολιτών τρυπτοφάνης, καθώς και του φυλλικού οξέος (Gheorghe et al., 2019). Αυτά τα σήματα μπορούν να διαδοθούν μέσω αλληλεπιδράσεων με τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα και τα κύτταρα της εντεροχρωμαφίνης, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν κεντρικές αποκρίσεις (όπως ο έλεγχος της απελευθέρωσης σεροτονίνης) μέσω νευρικής σηματοδότησης μεγάλης απόστασης μέσω πνευμονογαστρικών ή προσαγωγών νευρικών ινών που εκτείνονται στις εντερικές λάχνες (Gheorghe et al., 2019).

Η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει ρόλο στη ρύθμιση των πεπτιδίων του εντέρου, τα οποία αποτελούν μέρος της σύνθετης οδού που χαρακτηρίζει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Το νευροπεπτίδιο Y, ένα από τα πιο άφθονα πεπτίδια στον εγκέφαλο, ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από την περιφερειακή σηματοδότηση και μπορεί να ρυθμίσει την απελευθέρωση του

GABA. Ένας άλλος μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει το πεπτίδιο-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη, μια ορμόνη ινκρετίνης που ρυθμίζει τον άξονα HPA και τη συνολική απόκριση στο στρες, καθώς επίσης παίζει ρόλο στη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης στο αίμα αυξάνοντας την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη απελευθέρωση ινσουλίνης και αναστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Η χολοκυστοκινίνη είναι ένα πεπτίδιο που ελέγχει τη γαστρική κένωση, τη συστολή της χοληδόχου κύστης, την απελευθέρωση παγκρεατικών ενζύμων και την καταστολή της όρεξης. Σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος, έχει αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο στη συμπεριφορά που μοιάζει με άγχος ενεργοποιώντας τους υποδοχείς CCK2 στις μεταϊχμιακές περιοχές (Dockray, 2014). Η γκρελίνη ορού, γνωστή για τα λιπογενή της αποτελέσματα και τον ρόλο της στην απόκριση στο στρες, έχει συσχετιστεί με αλλαγές σε ορισμένα στελέχη βακτηρίων του εντέρου, όπως η αρνητική συσχέτιση με τα κοινά στελέχη *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* και απευθείας με τα είδη *Bacteroides/Prevotella*. Ο παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης παίζει βασικό ρόλο στην απόκριση στο στρες μεσολαβώντας στον νευρικό έλεγχο της απελευθέρωσης της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης από τα κορτικοτροφικά της υπόφυσης, η οποία ρυθμίζει την οξεία έκκριση κορτιζόλης αλλά μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη διαταραχών που σχετίζονται με το στρες (όπως η αγχώδης διαταραχή και κατάθλιψη) όταν εκτίθενται σε χρόνια στρες. Το σύστημα του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης επηρεάζει επίσης ορισμένες λειτουργίες εντός του γαστρεντερικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της κινητικότητας του εντέρου και της διαπερατότητας του (Kritas et al., 2014). Είναι ενδιαφέρον ότι ο αυξημένος παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης μπορεί να σχετίζεται με αλλαγές στην εντερική μικροβιακή κοινότητα και έχει βρεθεί μια αντίθετη σχέση μεταξύ των αλλαγών στη σηματοδότηση του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (όπως η ενεργοποίηση του HPA με τη μεσολάβηση του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης) και αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου (Filaretova and Bagaeva, 2016).

Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες συνδέσεις μεταξύ του εγκεφάλου και της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι ο μετασχηματισμός των πολυφαινολών από το τελευταίο, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μικρότερων ενώσεων στην κυκλοφορία του αίματος που μπορεί να είναι ενεργές στο επίπεδο του νευρικού συστήματος. Ο χημικός μετασχηματισμός των φλαβανολών έχει μελετηθεί εκτενώς. Οι κύριοι μεταβολίτες του παχέος εντέρου των φλαβανολών, δηλαδή οι φαινυλ-γ-βαλερολακτόνες, διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι διαθέσιμοι στα νευρωνικά κύτταρα, όπου μπορεί να παρεμβαίνουν στη συγκρότηση

ολιγομερούς αμυλοειδούς-β που σχετίζεται με τη νόσο του Αλτσχάιμερ (Guzzi et al., 2017). Επιπλέον, μερικοί άλλοι μικροί μεταβολίτες του παχέος εντέρου μελετώνται για την ικανότητά τους να ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση σε νευρωνικό επίπεδο. Σε μια πρόσφατη μελέτη ανθρώπινης παρέμβασης, η οξεία συμπλήρωση με εκχύλισμα σταφυλιού και βατόμουρου βρέθηκε ότι βελτιώνει τη γνωστική απόδοση, με σημαντικό αντίκτυπο σε συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες όπως η μνήμη εργασίας και η προσοχή (Philip et al., 2019).

Μια εξασθενημένη εντερική μικροχλωρίδα, που χαρακτηρίζεται από μειωμένο αριθμό ειδών και επικράτηση επιβλαβών βακτηριακών ειδών έναντι άλλων (γνωστή ως «δυσβίωση»), μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου. Αυτή η διαταραχή επιτρέπει σε βακτηριακά συστατικά όπως λιποπολυσακχαρίτες να περάσουν και να συνδεθούν με κυκλοφορούντα μονοκύτταρα και μακροφάγα, τα οποία στη συνέχεια διεγείρουν την έκκριση κυτοκινών (TNF-α, IL-1, IL-6) και αυξάνουν τη φλεγμονή. Τα SCFAs μπορούν να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση δεσμεύοντας σε υποδοχείς G-πρωτεΐνης που βρίσκονται σε πολλαπλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των νευρικών ινών, των εντεροενδοκρινικών κυττάρων, των νευρογλοιακών κυττάρων στον εγκέφαλο και των λιποκυττάρων, τα οποία καταστέλλουν νευροφλεγμονώδεις αποκρίσεις, όπως φλεγμονή που προκαλείται από λιποσακχαρίτες στη μικρογλοία (Kim and Shin, 2018). Υπάρχουν επίσης στοιχεία για άμεση αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της προώθησης της μικρογλοιακής ενεργοποίησης. Οι νευροδιαβιβαστές του εντέρου, όπως η σεροτονίνη, έχουν προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες, παίζοντας ρόλο στη ρύθμιση των ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων (Kim and Shin, 2018).

1.4 Φλεγμονή και οξειδωτικό στρες

Η χαμηλού βαθμού φλεγμονή, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία προφλεγμονωδών κυτοκινών στην κυκλοφορία του αίματος χωρίς κλινικά συμπτώματα, καθώς και από παραμέτρους οξειδωτικού στρες και αντιοξειδωτική ικανότητα, μπορεί να παίζει ρόλο σε πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των ψυχικών διαταραχών. Οι κυτοκίνες είναι

διαλυτά μόρια σηματοδότησης που μπορούν να επηρεάσουν την παθοφυσιολογία των ψυχικών διαταραχών επηρεάζοντας τη σύνθεση, την απελευθέρωση και την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών, καθώς και ρυθμίζοντας την έκφραση του BDNF. Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών που διερευνά τη πιθανή σχέση μεταξύ παθολογικών αλλαγών στα πρότυπα ύπνου, κατάθλιψη και αγχώδεις διαταραχές και ασθενειών που σχετίζονται με φλεγμονή που περιλαμβάνουν αυξημένη απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών (Toor et al., 2021; Peirce and Alviña, 2015). Από την άλλη πλευρά, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι μια ανεπάρκεια αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β1 (TGF-β1), μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη καταθλιπτικών διαταραχών. Είναι ενδιαφέρον ότι ο TGF-β1 παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου και η ανεπάρκειά του είναι κεντρική στην παθοφυσιολογία των γνωστικών ελλειμμάτων. Οι διακυμάνσεις στα επίπεδα βουτυρικού λόγω της μικροχλωριακής ανισοροπίας του εντέρου μπορεί να επηρεάσουν τη σύνθεση του TGF-β1 και την απελευθέρωση από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου (Karlan et al., 2015).

Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να επηρεάσουν τη φλεγμονώδη κατάσταση ενεργοποιώντας τη μικρογλοία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μειώνοντας τη συναπτική πλαστικότητα και τη νευρογένεση του ιππόκαμπου, αλλάζοντας την παραγωγή νευροδιαβιβαστών και τη γονιδιακή μεταγραφή και προκαλώντας επιγενετικές αλλαγές που οδηγούν σε βραχυπρόθεσμες και μακροχρόνιες ανισοροπίες στους νευρώνες. Η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές έχουν επίσης συνδεθεί με υψηλότερη φλεγμονή και διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας και μπορεί να σχετίζονται με διαταραχές ύπνου (Prather et al., 2015).

Υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ της ψυχικής υγείας, της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Η κακή ποιότητα ύπνου, η κατάθλιψη και το άγχος μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα IL-6 (Prather et al., 2015). Τα διατροφικά πρότυπα και η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών μπορούν επίσης να επηρεάσουν την έκφραση φλεγμονωδών δεικτών, οι οποίοι με τη σειρά τους επηρεάζουν τη φλεγμονή. Αρκετοί διατροφικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τη συστηματική φλεγμονή μέσω της έκκρισης και ρύθμισης των προ- ή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και της οδού σηματοδότησης NF-κB. Τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια και τα δημητριακά ολικής αλέσεως έχουν νευροπροστατευτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς

τους σε βιταμίνες και πολυφαινόλες. Ομοίως, τα MUFA από εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο και ορισμένα PUFA όπως τα ωμέγα-3 από τα ψάρια έχουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα που βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία (Karlan et al., 2015). Αντίθετα, τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, πρόσθετα σάκχαρα, υδρογονωμένα λίπη και συντηρητικά μπορεί να αυξήσουν την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών, επιδεινώνοντας τόσο τη φλεγμονή όσο και τη γνωστική λειτουργία. Τα γεύματα υψηλού γλυκαιμικού φορτίου και η κατανάλωση επεξεργασμένων προϊόντων κρέατος έχουν επίσης συνδεθεί με την παραγωγή φλεγμονωδών βιοδεικτών. Τέλος, οι φαινυλ-γ-αλερολακτόνες, που παράγονται από τον μετασχηματισμό της μικρογλωρίδας του εντέρου των φλαβανολών, μπορεί να έχουν νευροπροστατευτική δράση σε στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης για νευροεκφυλιστικές διαταραχές μέσω ενός αντιφλεγμονώδους μηχανισμού, μειώνοντας την υπερ-ενεργοποίηση των γλοιακών με ολιγομερές αμυλοειδές-β (Muscaritoli et al., 2021).

Κεφάλαιο 2. Διατροφικές παρεμβάσεις και κατάθλιψη

2.1 Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων με ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) ως πρόληψη ή θεραπεία για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για παράδειγμα, οι Grosso et al. (2014) πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση 19 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που διερεύνησαν την επίδραση των PUFAs ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία καταθλιπτικών διαταραχών. Διαπιστώθηκε σημαντικό κλινικό όφελος, που αφορούσε πρωτίστως το EPA και λιγότερο το DHA.

Παρομοίως, οι Mocking et al. (2016) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που εξέτασαν τις επιδράσεις της συμπλήρωσης με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ως επικουρική θεραπεία στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα ωμέγα-3 είχαν ευεργετική επίδραση στα καταθλιπτικά συμπτώματα, ειδικά για υψηλότερες δόσεις EPA και σε συμμετέχοντες που έπαιρναν αντικαταθλιπτικά. Οι συγγραφείς διερεύνησαν επίσης τους πιθανούς μηχανισμούς και τους συντονιστές των ωμέγα-3 PUFAs στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η νευροδιαβίβαση και η γονιδιακή έκφραση. Το άρθρο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συμπλήρωση με ωμέγα-3 PUFAs μπορεί να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής συμπληρωματική θεραπεία, αν και δε μπόρεσαν να καταλήξουν σε συμπεράσματα για την ιδανική δοσολογία, διάρκεια και σύνθεση των ωμέγα-3 PUFAs.

Ωστόσο, στη μετα-ανάλυση των Luo et al. (2020) συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα διαφορετικών δόσεων ωμέγα-3 PUFAs στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή στην πρώιμη περίοδο θεραπείας (έως 9 εβδομάδες). Οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 PUFAs για ενήλικες ασθενείς χωρίς συννοσηρότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο οι υψηλές δόσεις όσο και οι χαμηλές δόσεις ήταν ανώτερες από το εικονικό φάρμακο και ότι οι υψηλές δόσεις PUFAs είχαν μεγαλύτερη επίδραση από τις χαμηλές δόσεις PUFAs.

Στην ανασκόπηση των Reily et al. (2023) εξετάστηκε η χρήση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 στην πρόληψη και θεραπεία των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους σε νέους. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα συμπληρώματα ωμέγα-3 μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους στη νεολαία, αλλά τα στοιχεία ήταν ανάμικτα. Οι συγγραφείς συζήτησαν επίσης τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους τα συμπληρώματα

ωμέγα-3 μπορούν να ασκήσουν τα αποτελέσματά τους, όπως μέσω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους και του ρόλου τους στη νευροδιαβίβαση.

Μια άλλη πρόσφατη ανασκόπηση (Accinni et al., 2022) αφορούσε στην αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 ως μονοθεραπεία στη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Για ακόμα μια φορά, βρέθηκε ότι τα ωμέγα-3 μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στα συμπτώματα κατάθλιψης στη μείζων καταθλιπτική διαταραχή, και μπορούν να αποτελέσουν τη βάση αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τη θεραπεία αυτής της διαταραχής.

2.2 Βιταμίνη D

Η βιβλιογραφία για τη θεραπεία της κατάθλιψης παρουσιάζει παραδείγματα παρεμβάσεων που στηρίζονται στη βιταμίνη D.

Σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών αξιολογήθηκε η επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D στις βαθμολογίες των συμπτωμάτων της κατάθλιψης μεταξύ ατόμων με κλινικά διαγνωσμένη μείζονα κατάθλιψη. Η συμπλήρωση βιταμίνης D μείωσε σημαντικά τις βαθμολογίες των συμπτωμάτων της κατάθλιψης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με μέτριο μέγεθος επίδρασης. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D και σε δοκιμές με υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερη διάρκεια συμπληρωμάτων βιταμίνης D (Vellekkatt et al., 2019).

Ωστόσο, οι περισσότερες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις δεν κατέληξαν στα ίδια ευρήματα. Για παράδειγμα, οι Gowda et al. (2015) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που αξιολόγησαν την επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D στη μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ενήλικες. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κατάθλιψη, αλλά οι περισσότερες από τις μελέτες περιελάμβαναν συμμετέχοντες με χαμηλά επίπεδα κατάθλιψης και επαρκή κατάσταση βιταμίνης D κατά την έναρξη. Οι συγγραφείς σημείωσαν επίσης ότι οι μελέτες διέφεραν ως προς τη δοσολογία, τη διάρκεια και τη σύνθεση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D.

Σε μια άλλη ανασκόπηση με τον ίδιο στόχο, δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D στις βαθμολογίες κατάθλιψης μετά την παρέμβαση, αλλά η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων ήταν χαμηλή. Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν επίσης αναλύσεις υποομάδας και ευαισθησίας, αλλά δεν αποδείχθηκαν σημαντικές διαφορές. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα συμπτώματα κατάθλιψης και ότι απαιτούνται περισσότερες δοκιμές με ασθενείς με κατάθλιψη (Li et al., 2014).

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της συμπλήρωσης βιταμίνης D στα συμπτώματα κατάθλιψης δεν κατέληξε στη διαπίστωση της συνολικής επίδρασης της βιταμίνης D στα συμπτώματα της κατάθλιψης, αλλά αξίζει να σημειωθεί η σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Κάποια στοιχεία υποδείκνυαν ότι η βιταμίνη D είχε μέτρια επίδραση στα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με κλινικά σημαντική κατάθλιψη ή καταθλιπτική διαταραχή, αλλά όχι σε αυτούς χωρίς κλινικά σημαντική κατάθλιψη. Ενδεχομένως να απαιτείται περισσότερη έρευνα υψηλής ποιότητας για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της βέλτιστης δοσολογίας των συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την κατάθλιψη (Shaffer et al., 2014).

2.3 Προβιοτικά

Τα προβιοτικά μπορεί να προσφέρουν μια πιθανή διατροφική θεραπεία για τη μείζων καταθλιπτική διαταραχή αποκαθιστώντας την ισορροπία της μικροχλωρίδας του εντέρου και επηρεάζοντας τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου.

Αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις των προβιοτικών στη μείζων καταθλιπτική διαταραχή, με ανάμεικτα αποτελέσματα. Ορισμένες μελέτες ανέφεραν σημαντικές βελτιώσεις στα συμπτώματα της κατάθλιψης, ενώ άλλες δεν βρήκαν καμία επίδραση ή ασαφή στοιχεία. Μια μετα-ανάλυση από τους Zhang et al. (2023) συμπεριέλαβε 13 κλινικές δοκιμές με 786 συμμετέχοντες και διαπίστωσε ότι τα προβιοτικά μείωσαν σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με μέτριο μέγεθος επίδρασης. Ωστόσο, η ανάλυση υποομάδας αποκάλυψε ότι μόνο οι παράγοντες που περιέχουν προβιοτικά είχαν σημαντική αντικαταθλιπτική δράση, ενώ τα πρεβιοτικά και τα

συνβιοτικά όχι. Τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτες ουσίες που διεγείρουν την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων στο έντερο, ενώ τα συνβιοτικά είναι συνδυασμοί πρεβιοτικών και προβιοτικών. Η μετα-ανάλυση διαπίστωσε επίσης ότι τα προβιοτικά ήταν αποτελεσματικά τόσο για την ήπια όσο και για τη μέτρια κατάθλιψη, αλλά όχι για τη σοβαρή κατάθλιψη. Επιπλέον, μερικές από αυτές τις δοκιμές με χαμηλότερο ποσοστό γυναικών έδειξαν ισχυρότερες επιδράσεις των προβιοτικών στην κατάθλιψη.

Μια άλλη μετα-ανάλυση από τους Wallace et al. (2021) συμπεριέλαβε 10 κλινικές δοκιμές με 1.374 συμμετέχοντες και ανέφερε ότι τα προβιοτικά βελτίωσαν σημαντικά τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με μικρό μέγεθος επίδρασης. Ωστόσο, αυτή η μετα-ανάλυση δεν έκανε διαφοροποίηση μεταξύ πρεβιοτικών, προβιοτικών και συνβιοτικών και δεν πραγματοποίησε αναλύσεις υποομάδας με βάση τη σοβαρότητα της κατάθλιψης ή το φύλο. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι τα προβιοτικά μπορεί να έχουν ρόλο ως συμπληρωματική θεραπεία για τη μείζων καταθλιπτική διαταραχή.

Οι Johnson et al. (2021) πραγματοποίησε μια ανασκόπηση σχετικά με το ρόλο και τις δυνατότητες των προβιοτικών στον τομέα της ψυχικής υγείας, ειδικά σε σχέση με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Διαπίστωσαν ότι τα προβιοτικά μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στη μείζων καταθλιπτική διαταραχή διαμορφώνοντας τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου και αποκαθιστώντας την ισορροπία στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Οι πιθανοί μηχανισμοί κατάθλιψης που περιλαμβάνουν φλεγμονή, νευροδιαβιβαστές, τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και επιγενετικούς μηχανισμούς δυνητικά επωφελούνται από την προβιοτική παρέμβαση. Τα προβιοτικά, τόσο ως συμπλήρωμα των αντικαταθλιπτικών όσο και ως αυτόνομη παρέμβαση, έχουν ευεργετικό ρόλο και δυνατότητες στον μετριασμό των αντικαταθλιπτικών επιδράσεων και προσφέρουν ορισμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες της κατάθλιψης που χρησιμοποιούν αντικαταθλιπτικά. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα άλλων μελετών (Chudzik et al., 2021; Yang et al., 2023).

Οι Cang et al. (2022) διεξήγαγαν μια μελέτη σχετικά με τη δυνατότητα των προβιοτικών ως συμπληρωμάτων για ασθενείς με μείζων καταθλιπτική διαταραχή. Διαπίστωσαν ότι τα προβιοτικά βελτίωσαν τη γνωστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής εκτός από τα συμπτώματα κατάθλιψης.

2.4 Μέταλλα

Το μαγνήσιο είναι ένα από τα πιο άφθονα μέταλλα στο σώμα και εμπλέκεται σε περισσότερες από 300 ενζυμικές αντιδράσεις. Ρυθμίζει επίσης τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη, που είναι σημαντικοί για τη διάθεση και το κίνητρο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια μαγνησίου μπορεί να σχετίζεται με την κατάθλιψη και ότι η λήψη συμπληρωμάτων μαγνησίου μπορεί να βελτιώσει τα καταθλιπτικά συμπτώματα.

Οι Nazarinasab et al. (2022) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη δοκιμή για τη διερεύνηση της επίδρασης της συμπλήρωσης μαγνησίου σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Η μελέτη περιελάμβανε 60 ασθενείς στους οποίους ανατέθηκε τυχαία να λάβουν είτε μαγνήσιο είτε εικονικό φάρμακο μαζί με τη θεραπεία τους με εκλεκτικό αναστολέα για 6 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις βαθμολογίες κατάθλιψης μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχή της μελέτης και μετά από δύο εβδομάδες παρέμβασης. Ωστόσο, μετά από τέσσερις και έξι εβδομάδες παρέμβασης, οι βαθμολογίες κατάθλιψης ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα μαγνησίου σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τα ευρήματα προηγούμενων μελετών είναι επίσης ενθαρρυντικά. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή του 2017 διαπίστωσε ότι το χλωριούχο μαγνήσιο (248 mg/ημέρα) για έξι εβδομάδες μείωσε σημαντικά τις βαθμολογίες κατάθλιψης και άγχους σε 126 ενήλικες με ήπια έως μέτρια κατάθλιψη, σε σύγκριση με τους ελέγχους. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι οι συμμετέχοντες που έπαιρναν ένα αντικαταθλιπτικό είχαν ισχυρότερα οφέλη όταν έπαιρναν μαγνήσιο, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι χρήσιμο όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Tarleton et al., 2017). Μια μετα-ανάλυση 12 μελετών του 2020 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων μαγνησίου είχε μέτρια επίδραση στη μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, ειδικά σε ασθενείς με ανεπάρκεια μαγνησίου ή κατάθλιψη ανθεκτική στη θεραπεία (Rajizadeh et al., 2020).

Ο ψευδάργυρος είναι ένα άλλο βασικό μέταλλο που έχει πολλαπλούς ρόλους στον εγκέφαλο, όπως τη ρύθμιση της δραστηριότητας των υποδοχέων γλουταμικού, GABA και NMDA, οι οποίοι εμπλέκονται στην απόκριση στο στρες και στη νευροπλαστικότητα. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου έχει συνδεθεί με αυξημένη φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και νευρωνική βλάβη, που μπορεί να συμβάλλουν στην κατάθλιψη. Τα συμπληρώματα ψευδαργύρου μπορεί να έχουν αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα ενισχύοντας την ανταπόκριση

στα συμβατικά αντικαταθλιπτικά ή ασκώντας άμεσες επιδράσεις στον εγκέφαλο. Οι Yosae et al. (2022) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών για τη διερεύνηση των επιδράσεων του ψευδαργύρου στην κατάθλιψη. Οι συγγραφείς στόχευαν να διευκρινίσουν εάν η κατάσταση του ψευδαργύρου μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο ανάπτυξης κατάθλιψης ή εάν η λήψη συμπληρωμάτων ψευδάργυρου ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου μείωσε σημαντικά τις βαθμολογίες των καταθλιπτικών συμπτωμάτων των καταθλιπτικών ασθενών, ειδικά όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, και ότι η υψηλότερη πρόσληψη ψευδαργύρου συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης. Παρόλα αυτά, χρειάζονται περισσότερες δοκιμές για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του.

Το σελήνιο είναι ένα ιχνοστοιχείο που δρα ως συμπαράγοντας για τα αντιοξειδωτικά ένζυμα που προστατεύουν τον εγκέφαλο από το οξειδωτικό στρες. Το σελήνιο επηρεάζει επίσης το μεταβολισμό των ορμονών του θυρεοειδούς, οι οποίες επηρεάζουν τη διάθεση και τα επίπεδα ενέργειας. Η ανεπάρκεια σεληνίου μπορεί να βλάψει τη λειτουργία του εγκεφάλου και να αυξήσει τον κίνδυνο κατάθλιψης. Τα συμπληρώματα σεληνίου μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη ή τη θεραπεία της κατάθλιψης αποκαθιστώντας την αντιοξειδωτική ισορροπία και τη λειτουργία του θυρεοειδούς. Οι Sajjadi et al. (2022) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ανθρώπινων μελετών παρατήρησης και παρέμβασης για τη διερεύνηση του ρόλου του σεληνίου στην κατάθλιψη. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα σεληνίου στον ορό μεταξύ ασθενών με κατάθλιψη και υγιών ατόμων. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης σεληνίου και του κινδύνου επιλόχειας κατάθλιψης. Επιπλέον, η λήψη συμπληρωμάτων σεληνίου μείωσε σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης.

2.5 Διατροφικά πρότυπα

Αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν αξιολογήσει εάν οι αλλαγές στα διατροφικά πρότυπα επηρεάζουν τα συμπτώματα κατάθλιψης. Μια τέτοια μελέτη είναι η μελέτη κούρτης από τους Yin et al. (2021). Αυτή η μελέτη εξέτασε τον αντίκτυπο του μεσογειακού διατροφικού

προτύπου στην κλινικά εξακριβωμένη κατάθλιψη σε ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων με βάση τον πληθυσμό 49.261 Σουηδών γυναικών ηλικίας 29-49 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υψηλότερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής στη μέση ηλικία συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης αργότερα στη ζωή.

Μια άλλη μελέτη, η δοκιμή PREDI-DEP, είχε ως στόχο να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα μιας μεσογειακής διατροφής εμπλουτισμένης με ελαιόλαδο στη μείωση της υποτροπής της κατάθλιψης και στη βελτίωση των συμπτωμάτων αυτής της πάθησης. Αυτή η πολυκεντρική κλινική δοκιμή παράλληλων ομάδων με δύο σκέλη διαπίστωσε ότι η ομάδα διατροφικής υποστήριξης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση μεταξύ της αρχικής και 12 εβδομάδων στην κλίμακα κατάθλιψης Montgomery-Åsberg (MADRS) από την ομάδα ελέγχου κοινωνικής υποστήριξης (Sánchez-Villegas et al., 2013).

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με δείγμα ενηλίκων με αυτοαναφερόμενη κατάθλιψη έδειξε ότι μια διατροφική παρέμβαση μεσογειακού τύπου, που περιελάμβανε μαθήματα μαγειρικής και συμπληρώματα ιχθυελαίου (900 mg/ημέρα εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ και 200 mg/ημέρα εικοσαπεντανοϊκό οξύ), οδήγησε σε τήρηση της μεσογειακής διατροφής, μειωμένη κατάθλιψη και βελτιωμένη βαθμολογία ποιότητας ζωής της ψυχικής υγείας, σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου που παρακολούθησε συνεδρίες κοινωνικής υποστήριξης, μετά από 3 μήνες. Αυτή η παρέμβαση ήταν επίσης εξαιρετικά αποδοτική ως προς το κόστος ανά περίπτωση μείζονος κατάθλιψης (Parletta et al., 2019).

Παρομοίως, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή για τη μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη διαπίστωσε ότι η ατομική διατροφική συμβουλευτική που εστίαζε στην τήρηση μιας τροποποιημένης μεσογειακής διατροφής μείωσε τα συμπτώματα κατάθλιψης σε σύγκριση με την κοινωνική υποστήριξη μετά από 12 εβδομάδες. Η τροποποιημένη μεσογειακή δίαιτα βασίστηκε στις Αυστραλιανές Διατροφικές Κατευθυντήριες Γραμμές και στις Διατροφικές Οδηγίες για Ενήλικες στην Ελλάδα και περιλάμβανε συνιστώμενες μερίδες για 12 ομάδες τροφίμων (Jacka et al., 2017).

Επιπλέον, έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές που αξιολογούν τον αντίκτυπο των παρεμβάσεων ολικής διατροφής στην κατάθλιψη και το άγχος. Μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών διαπίστωσε ότι σχεδόν οι μισές (47%) από τις μελέτες αποκάλυψαν σημαντικές επιδράσεις στις βαθμολογίες κατάθλιψης υπέρ της ομάδας θεραπείας σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου. Οι αποτελεσματικές διατροφικές παρεμβάσεις βασίστηκαν

σε έναν μόνο τρόπο χορήγησης, χρησιμοποίησαν έναν διαιτολόγο και ήταν λιγότερο πιθανό να προτείνουν τη μείωση του κόκκινου κρέατος ή τη διατροφή με χαμηλές θερμίδες (Orie et al., 2019).

Ο ρόλος της χορτοφαγικής και vegan διατροφής στην κατάθλιψη είναι ένα θέμα που προσέλκυσε πολλούς ερευνητές και επαγγελματίες υγείας. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν εξετάσει τις επιπτώσεις αυτών των διατροφικών προτύπων στα συμπτώματα της κατάθλιψης, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι συνεπή. Μια συγχρονική μελέτη 219 Αυστραλών βίγκαν και χορτοφάγων διαπίστωσε ότι η υψηλότερη ποιότητα διατροφής με βάση τα φυτά συσχετίστηκε με χαμηλότερα συμπτώματα κατάθλιψης, ειδικά για εκείνους χωρίς κατάθλιψη (Lee et al., 2021).

Ωστόσο, μια συστηματική ανασκόπηση 23 μελετών (18 συγχρονικές, τρεις προοπτικές κοόρτης και δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές) βρήκε αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ χορτοφαγικής και vegan διατροφής και κατάθλιψης. Έντεκα μελέτες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης μεταξύ των χορτοφάγων και των vegans, ενώ επτά μελέτες ανέφεραν ευεργετικές επιδράσεις της δίαιτας στην κατάθλιψη (Jain et al., 2022).

Τέλος, η κετογενική διατροφή έχει επίσης διερευνηθεί ως πιθανή διατροφική θεραπεία. Οι Włodarczyk et al. (2021), συζητούν την πιθανή χρήση μιας κετογονικής δίαιτας ως διατροφικό σχήμα για τη διατήρηση της ευθυμίας σε άτομα με κατάθλιψη. Αυτή η διατροφή αποτελείται από πρόσληψη τροφών χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, μέτριας πρωτεΐνης και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι μπορεί να βοηθήσει στην εξισορρόπηση των επιπέδων γλυκόζης και να αυξήσει τα επίπεδα GABA για να βοηθήσει τον μηχανισμό δράσης των μονοαμινεργικών φαρμάκων. Έτσι, θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία για συναισθηματικές διαταραχές λόγω του πιθανού ρόλου του στην ισορροπία GABA/γλουταμινικού.

Κεφάλαιο 3. Διατροφικές παρεμβάσεις και ψύχωση

3.1 Λιπαρά

Στην μετα-ανάλυση τους, οι Aucoin et al. (2020) ανέφεραν ότι δεκαεπτά μελέτες παρατήρησης εξέτασαν τη συνολική πρόσληψη και την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα ήταν μικτά, αν και περισσότερες μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης ολικών ή κορεσμένων λιπαρών και της σχιζοφρένειας. Όσον αφορά την πρόσληψη απαραίτητων λιπαρών οξέων, συμπεριλαμβανομένων των σειρών ωμέγα-3 και ωμέγα-6, οι συγγραφείς παρατήρησαν μια σαφέστερη τάση. Κατά τη συλλογή ευρημάτων από μελέτες που συνέκριναν την κατανάλωση ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με Διαταραχή Σωματικών Συμπτωμάτων σε σχέση με μια υγιή ομάδα ελέγχου, διαπιστώθηκε ότι πέντε μελέτες ανέφεραν ότι τα άτομα με αυτή τη διαταραχή είναι πιο πιθανό να καταναλώνουν μια δίαιτα που είναι χαμηλότερη σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και δυο μελέτες ανέφεραν ότι τα άτομα με Διαταραχή Σωματικών Συμπτωμάτων είναι πιο πιθανό να καταναλώνουν μια δίαιτα που είναι υψηλότερη σε ωμέγα-6 λιπαρά οξέα. Μια μελέτη περίπτωσης-μάρτυρα ανέφερε χαμηλότερα επίπεδα κατανάλωσης ωμέγα-6 σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τους ελέγχους. Επιπλέον, μια μελέτη συνέκρινε την πρόσληψη ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων σε 146 σχιζοφρενείς συμμετέχοντες που κατοικούσαν στην κοινότητα με τους εθνικούς μέσους όρους στις ΗΠΑ. Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά. Αντίθετα, μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης (n = 33.623) ανέφερε ότι μειωμένη κατανάλωση ωμέγα-3, DHA, EPA, ωμέγα-6, αραχιδονικού οξέος και λινολεϊκού οξέος, συσχετίστηκε με συμπτώματα φάσματος ψύχωσης στις γυναίκες.

Περαιτέρω, οι Aucoin et al. (2020) συζήτησαν για τον ρόλο των βασικών λιπαρών οξέων στις ψυχωσικές διαταραχές και τα στοιχεία από αναφορές περιπτώσεων, κλινικές δοκιμές και μελέτες σε ζώα. Δήλωσαν ότι ορισμένες αναφορές περιπτώσεων δείχνουν κλινική βελτίωση με τη λήψη βασικών λιπαρών οξέων σε παρεμβάσεις, αλλά οι κλινικές δοκιμές έχουν ανάμεικτα αποτελέσματα με ορισμένες να δείχνουν όφελος και άλλες να μην δείχνουν καμία επίδραση ή βλάβη (ήπια ναυτία, διάρροια, δυσπεψία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού). Ανέφεραν επίσης τους πιθανούς μηχανισμούς των βασικών λιπαρών οξέων στην ψύχωση, όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η νευροδιαβίβαση και η νευροπροστασία.

3.2 Αμινοξέα

Δύο μελέτες εξέτασαν τα αμινοξέα, την ταυρίνη και τη Ν-ακετυλοκυστεΐνη ως συμπληρωματικές θεραπείες στην Ψύχωση Πρώτου Επεισοδίου. Οι O'Donnell et al. (2016) υπέθεσαν ότι οι δράσεις της ταυρίνης ως πεπτιδικού νευροδιαβιβαστή, ανταγωνιστή υποδοχέα Ν-νιτροζομεθυλαμίνης και νευροπροστατευτικός παράγοντας θα μείωναν τόσο τα ψυχιατρικά συμπτώματα όσο και τις γνωστικές βλάβες. Αυτή η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διαπίστωσε ότι μετά από 12 εβδομάδες, 4 g/d επικουρικής ταυρίνης (n = 47) βελτίωσαν σημαντικά τα συνολικά συμπτώματα, τα ψυχωσικά συμπτώματα, την κατάθλιψη και τη λειτουργικότητα περισσότερο από το εικονικό φάρμακο (n = 39), ωστόσο, δεν υπήρχαν σημαντικές επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία.

Οι Conus et al. (2017) ανέφεραν αποτελέσματα από μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή της Ν-ακετυλοκυστεΐνης σε 63 ασθενείς, υποθέτοντας ότι αυτό το αντιοξειδωτικό θα μείωνε τη νευροφλεγμονή και το οξειδωτικό στρες που μπορεί να βλάψει τη λειτουργία των ενδονευρώνων παρβαλβουμίνης στην ψύχωση πρώτου επεισοδίου. Αν και 2700 mg/ημέρα συμπληρώματος Ν-ακετυλοκυστεΐνης αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα της αντιοξειδωτικής γλουταθειόνης στον εγκέφαλο μετά από έξι μήνες, δεν υπήρξε συνολική ευεργετική επίδραση στα συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στα ψυχωσικά συμπτώματα παρατηρήθηκαν μεταξύ εκείνων με υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες κατά την έναρξη (P = 0,02). Επιπλέον, παρά την έλλειψη επίδρασης στην παγκόσμια γνωστική λειτουργία, η Ν-ακετυλοκυστεΐνη βελτίωσε σημαντικά την ταχύτητα γνωστικής επεξεργασίας.

3.3 Βιταμίνες

Τα συμπληρώματα βιταμινών ήταν ένα θέμα ενδιαφέροντος στον τομέα της έρευνας για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τη θεραπεία των ψυχωσικών διαταραχών για πολλά χρόνια. Αρκετές μελέτες εξέτασαν τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D, B12, B6 και φυλλικού οξέος στα συμπτώματα και τη νευρογνωσία σε άτομα με ψύχωση.

Οι Belvederi Murri et al. (2013) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της ψύχωσης. Η μελέτη διαπίστωσε ότι τα άτομα με ψύχωση είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από τους υγιείς μάρτυρες και ότι τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με πιο σοβαρά συμπτώματα και χειρότερη γνωστική απόδοση.

Οι Gaughran et al. (2021) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για τη διερεύνηση της επίδρασης της συμπλήρωσης βιταμίνης D στα αποτελέσματα σε άτομα με πρώιμη ψύχωση. Βρέθηκε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν βελτίωσαν τα συμπτώματα, τη νευρογνωσία ή την ποιότητα ζωής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας και υποτροπής.

Οι Allott et al. (2019) εξέτασαν τις επιδράσεις των βιταμινών B12, B6 και φυλλικού οξέος στα συμπτώματα και τη νευρογνωσία στην ψύχωση πρώτου επεισοδίου. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης B βελτίωσε τα θετικά συμπτώματα, τη γενική ψυχοπαθολογία και τη λεκτική μάθηση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στα αρνητικά συμπτώματα, την κατάθλιψη ή άλλους γνωστικούς τομείς.

Ακόμα, οι Neriman et al. (2021) εξέτασαν τα αποτελέσματα της αντικατάστασης της βιταμίνης D στα θετικά, αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Η μελέτη διαπίστωσε ότι μετά την αντικατάσταση της βιταμίνης D, οι μέσες βαθμολογίες στην κλίμακα για την αξιολόγηση των αρνητικών συμπτωμάτων και στην κλίμακα για την αξιολόγηση των θετικών συμπτωμάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερες από ό,τι πριν από την παρέμβαση. Επιπλέον, η συνολική βαθμολογία προσοχής βελτιώθηκε σημαντικά μετά την παρέμβαση.

Κεφάλαιο 4. Διατροφικές παρεμβάσεις και διπολική διαταραχή

4.1 Λίθιο

Το λίθιο είναι ένας σταθεροποιητής διάθεσης που χρησιμοποιείται για δεκαετίες για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Θεωρείται το χρυσό πρότυπο θεραπείας για τη διπολική διαταραχή και συνιστάται από όλες τις σχετικές οδηγίες ως θεραπεία πρώτης γραμμής ως θεραπεία συντήρησης. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποστηρίζουν τη χορήγηση του (Malhi et al., 2017).

Οι Won και Kim (2017) εξέτασαν τις κλινικές πτυχές και τους θεραπευτικούς μηχανισμούς του λιθίου στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Χαρακτήρισαν το λίθιο ως ένα παλιό αλλά αποτελεσματικό φάρμακο για την διπολική διαταραχή με στοιχεία για την αποτελεσματικότητά του σε οξείες φάσεις και φάσεις συντήρησης τόσο της μανίας όσο και της κατάθλιψης, καθώς και για την αντι-αυτοκτονική του δράση. Περιέγραψαν τους θεραπευτικούς μηχανισμούς του λιθίου, που περιλαμβάνουν διάφορες νευροπροστατευτικές και νευροτροφικές οδούς. Σχολίασαν ότι το λίθιο ρυθμίζει κυτταρικούς στόχους όπως το GSK3β, το BDNF, τον οξειδωτικό μεταβολισμό, την απόπτωση, τους νευροδιαβιβαστές, τους καρδιακούς ρυθμούς και τον άξονα HPA, οι οποίοι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής. Υποστήριξαν ότι το λίθιο επηρεάζει επίσης τη δομή του εγκεφάλου, αυξάνοντας τον όγκο της φαιάς ουσίας και την ακεραιότητα της λευκής ουσίας σε ασθενείς με διπολική διαταραχή.

Οι Foundoulakis et al. (2021) διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση των στοιχείων για την αποτελεσματικότητα του λιθίου στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής σε ενήλικες. Οι συγγραφείς αναζήτησαν τυχαίοποιημένες δοκιμές, post-hoc αναλύσεις και μετα-αναλύσεις που εξέτασαν τη χρήση του λιθίου είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες στη διπολική διαταραχή. Οι συγγραφείς εντόπισαν μελέτες σχετικά με την οξεία μανία, την οξεία διπολική κατάθλιψη, τη θεραπεία συντήρησης και άλλα θέματα που σχετίζονται με τη διπολική διαταραχή. Τα κύρια ευρήματα ήταν ότι το λίθιο είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία της οξείας μανίας, ειδικά με ψυχωσικά συμπτώματα, αλλά όχι για την οξεία διπολική κατάθλιψη, εκτός εάν συνδυαστεί με συγκεκριμένους παράγοντες. Για τη θεραπεία συντήρησης, το λίθιο κρίθηκε ως αποτελεσματικό κυρίως για την πρόληψη των μανιακών επεισοδίων, ενώ η αποτελεσματικότητά του για τα καταθλιπτικά επεισόδια δεν

αποσαφηνίστηκε. Οι συνδυασμοί λιθίου μπορεί να αυξήσουν τη θεραπευτική του αξία. Το λίθιο κρίθηκε επίσης αποτελεσματικό για διπολικούς ασθενείς με γρήγορους και μη γρήγορους κύκλους, ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα, κατάχρηση αλκοόλ και ουσιών, νευρογνωστικό έλλειμμα, αυτοκτονικό ιδεασμό και κόπωση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το λίθιο είναι ένας χρήσιμος παράγοντας για ένα ευρύ φάσμα κλινικών θεμάτων στην διπολική διαταραχή και ότι η αποτελεσματικότητά του είναι συγκρίσιμη με νεότερους παράγοντες.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποια ευρήματα που φαίνεται να υποστηρίζουν περισσότερο τους νέους παράγοντες. Ενδεικτικά, οι Ratino et al. (2021) ανέφεραν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης δοκιμής λιθίου έναντι κουετιαπίνης για τη θεραπεία της οξείας μανίας σε νέους με διπολική διαταραχή. Στη μελέτη συμμετείχαν 109 ασθενείς ηλικίας 12-18 ετών που βίωναν ένα μανιακό ή μικτό επεισόδιο και τους ανατέθηκε τυχαία να λάβουν είτε λίθιο είτε κουετιαπίνη για έξι εβδομάδες. Το κύριο μέτρο έκβασης ήταν η αλλαγή στη βαθμολογία της Κλίμακας Βαθμολόγησης Μανίας Νεαρών από την έναρξη ως το τέλος της παρέμβασης. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η κουετιαπίνη ήταν ανώτερη από το λίθιο στη μείωση της βαθμολογίας της Κλίμακας, με μέση διαφορά -2,2 βαθμούς και μέγεθος επίδρασης 0,39. Η κουετιαπίνη είχε επίσης υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης από το λίθιο (72% έναντι 49%), αλλά καμία διαφορά στο ποσοστό ύφεσης. Οι πιο συχνές παρενέργειες για το λίθιο ήταν πονοκέφαλοι, ναυτία, υπνηλία και τρέμουλο, ενώ για την κουετιαπίνη ήταν υπνηλία, πονοκέφαλοι, τρέμουλο και ζάλη. Η κουετιαπίνη προκάλεσε επίσης μεγαλύτερη αύξηση βάρους από το λίθιο. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κουετιαπίνη ήταν συνολικά πιο αποτελεσματική από το λίθιο για τη θεραπεία της οξείας μανίας σε νέους με πρώιμη διπολική διαταραχή.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση του λιθίου είναι πολύπλοκη και συχνά απαιτεί προσεχτική διαχείριση και επιμελή παρακολούθηση. Όταν εξετάζεται η χρήση θεραπείας με λίθιο για τη διπολική διαταραχή, συνιστάται στους κλινικούς ιατρούς να ανατρέχουν στις συστάσεις που περιγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής. Ωστόσο, λόγω της διαφορετικής έμφασης που δίνεται από διαφορετικές διεθνείς οδηγίες, οι συστάσεις που αφορούν την πρακτική χρήση του λιθίου δεν έχουν μεγάλη συνέπεια. Συλλογικά, οι οδηγίες θεωρούν το λίθιο πιο ισχυρό ως παρέμβαση πρώτης γραμμής για τη θεραπεία συντήρησης της διπολικής διαταραχής και ισχυρό για τη θεραπεία της μανίας, με σχετικά μέτρια υποστήριξη για τη διαχείριση της οξείας διπολικής κατάθλιψης. Επιπλέον, υπάρχει συναίνεση μεταξύ των οδηγιών ότι το λίθιο μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο

αυτοκτονίας. Γενικά, οι οδηγίες παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με τις πολλές πτυχές της έναρξης και της διατήρησης ασθενών σε θεραπεία με λίθιο, αλλά μεμονωμένες οδηγίες διαφέρουν ως προς το βάθος και την πρακτική καθοδήγηση που παρέχουν σε αυτούς τους τομείς. Ωστόσο, έχει επιτευχθεί συναίνεση σε πολλούς βασικούς τομείς πρακτικής, όπως η ιδανική συγκέντρωση λιθίου στο πλάσμα για συντήρηση και παρακολούθηση (0,6-0,8 mmol/L), μαζί με την ανάγκη για τακτική παρακολούθηση της νεφρικής και ενδοκρινικής λειτουργίας. Όμως, όταν υπάρχουν πιο σύνθετες πτυχές (π.χ. άτυπες παρουσιάσεις) και σε ειδικούς πληθυσμούς (π.χ., νέοι, εγκυμοσύνη και μετά τον τοκετό, ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας), οι οδηγίες διαφέρουν σημαντικά και οι σαφείς συναινετικές συστάσεις είναι πιο δύσκολο να επιτευχθούν. Σε νεότερους ενήλικες, τα επιθυμητά επίπεδα λιθίου στο πλάσμα των 0,6-0,8 mmol/L μπορούν ίσως να επιτευχθούν με συγκριτικά χαμηλότερες δόσεις και στους πολύ ηλικιωμένους μπορεί να είναι συνετό να στοχεύονται κατ' αρχάς χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα. Αυτά είναι σημαντικά πρακτικά σημεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους κλινικούς (Malhi et al., 2017).

4.2 Βιταμίνες Β και D

Πέρα από το λίθιο, οι βιταμίνες έχουν διερευνηθεί για τις δυνατότητες τους ως θεραπείες για τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τη διπολική διαταραχή. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών μπορεί να είναι ευεργετική για άτομα με διπολική διαταραχή, επειδή ορισμένες ανεπάρκειες βιταμινών έχουν συσχετιστεί με την πάθηση. Για παράδειγμα, με βάση την κλινική εμπειρία των ιατρών, οι πιο συχνές ανεπάρκειες βιταμινών που σχετίζονται με τη διπολική διαταραχή είναι η βιταμίνη Β3 (νιασίνη/νιασιναμίδη), η βιταμίνη Β6 (πυριδοξίνη), η Β12 (κοβαλαμίνη) και η Β9 (φολλικό οξύ). Αυτές οι βιταμίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και της λειτουργίας του εγκεφάλου και η συμπλήρωση με αυτές μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των συμπτωμάτων σε μερικούς ανθρώπους. Αρκετά στοιχεία υποστηρίζουν τη χρήση τους σε συνδυασμό με τη φαρμακολογική θεραπεία.

Μια μελέτη που διεξήχθη από τους Badrfam et al. (2021) εξέτασε την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Β6 ως συμπληρωματικής θεραπείας στο λίθιο στη βελτίωση των συμπτωμάτων της οξείας μανίας σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου 1. Η

δοκιμή ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο με 88 ασθενείς που έλαβαν είτε βιταμίνη Β6 (100 mg/ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες, επιπλέον του λιθίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βιταμίνη Β6 μείωσε σημαντικά τη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Μανίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη βελτίωση στα μανιακά συμπτώματα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη Β6 μπορεί να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής συμπληρωματική θεραπεία για την οξεία μανία στη διπολική διαταραχή τύπου 1.

Μια μελέτη των Behzadi et al. (2009) εξέτασε την αποτελεσματικότητα του φολλικού οξέος ως εναλλακτικού φαρμάκου που προστίθεται στο βαλπροϊκό νάτριο στη θεραπεία της οξείας φάσης μανίας στη διπολική διαταραχή. Η μελέτη ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή με 60 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε φολλικό οξύ (5 mg/ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες, επιπλέον του βαλπροϊκού νατρίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το φολλικό οξύ μείωσε σημαντικά τη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Μανίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη βελτίωση στα μανιακά συμπτώματα.

Μια άλλη μελέτη των Marsh et al. (2017) διερεύνησαν τα πιθανά οφέλη της συμπλήρωσης βιταμίνης D στη διπολική κατάθλιψη. Η μελέτη ήταν μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με 33 συμμετέχοντες στους οποίους ανατέθηκε να λάβουν είτε βιταμίνη D είτε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

4.3 Λιπαρά οξέα

Ένας από τους πιθανούς υποψήφιους για διατροφικές θεραπείες για τη διπολική διαταραχή είναι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις, νευροπροστατευτικές και σταθεροποιητικές ιδιότητες της διάθεσης. Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μπορεί να είναι ωφέλιμα για τη διπολική διαταραχή, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συμπληρωματική θεραπεία σε συμβατικά φάρμακα.

Μία από τις μελέτες που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ως μονοθεραπείας για τη διπολική διαταραχή διεξήχθη από τους Wozniak et al. (2022). Ειδικότερα, επρόκειτο για μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή EPA και ινοσιτόλης ως μονοθεραπείες και σε συνδυασμό για τη θεραπεία της παιδιατρικής διαταραχής του διπολικού φάσματος σε παιδιά ηλικίας 5-12 ετών. Ανέθεσαν σε 81 συμμετέχοντες να λάβουν είτε EPA (1 g/ημέρα), ή ινοσιτόλη (6 g/ημέρα), ή EPA συν ινοσιτόλη ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Μέτρησαν την αλλαγή στη βαθμολογία της Κλίμακας Βαθμολόγησης Μανίας και της Αναθεωρημένης Κλίμακας Βαθμολόγησης της Κατάθλιψης των Παιδιών από την έναρξη έως το τελικό σημείο της παρέμβασης. Διαπίστωσαν ότι το EPA μόνο του ή σε συνδυασμό με ινοσιτόλη μείωσε σημαντικά τη βαθμολογία της πρώτης κλίμακας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη βελτίωση στα μανιακά συμπτώματα. Ωστόσο, δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά στη βαθμολογία της δεύτερης κλίμακας μεταξύ των ομάδων, υποδηλώνοντας ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα δεν είχαν σημαντική επίδραση στα συμπτώματα της κατάθλιψης.

Μια άλλη μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ως μονοθεραπεία για τη διπολική διαταραχή διεξήχθη από τους McPhilemy et al. (2021). Διεξήγαγαν μια προφυλακτική τυχαίοποιημένη δοκιμή ελέγχου 52 εβδομάδων για τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στη διπολική διαταραχή. Ανέθεσαν σε 76 συμμετέχοντες να λάβουν είτε ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (1,4 g/ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες. Μέτρησαν την αλλαγή στη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Κατάθλιψης Montgomery-Asberg και τη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Μανίας. Αξιολόγησαν επίσης τον αριθμό των επεισοδίων διάθεσης, των νοσηλειών και των ανεπιθύμητων παρενεργειών κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Διαπίστωσαν ότι τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δεν μείωσαν σημαντικά τις βαθμολογίες των κλιμάκων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει σημαντική επίδραση στα καταθλιπτικά ή μανιακά συμπτώματα. Επίσης, δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά στον αριθμό των επεισοδίων διάθεσης, των νοσηλειών ή των παρενεργειών μεταξύ των ομάδων.

Οι Fristad et al. (2015) διεξήγαγαν μια μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ως συμπληρωματική θεραπεία στη φαρμακευτική αγωγή για τη διπολική διαταραχή. Σχεδιάστηκε ως τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ατομικής οικογενειακής ψυχοεκπαιδευτικής ψυχοθεραπείας και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων σε νέους με υποσυνδρομική διπολική διαταραχή. Οι ερευνητές ανέθεσαν σε 95 συμμετέχοντες ηλικίας 7-

13 ετών είτε ατομική οικογενειακή ψυχοεκπαιδευτική ψυχοθεραπεία συν ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (2 g/ημέρα), ή ατομική οικογενειακή ψυχοεκπαιδευτική ψυχοθεραπεία συν εικονικό φάρμακο, ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα συν ενεργητική παρακολούθηση ή εικονικό φάρμακο συν ενεργητική παρακολούθηση για 12 εβδομάδες. Μέτρησαν την αλλαγή στο πρόγραμμα Kiddie Schedule for Affective Disorders και Schizophrenia-Present and Lifetime Version. Διαπίστωσαν ότι η ατομική οικογενειακή ψυχοεκπαιδευτική ψυχοθεραπεία και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μείωσαν σημαντικά τη βαθμολογία της κλίμακας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συν ενεργητική παρακολούθηση, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη βελτίωση στα συμπτώματα της διάθεσης. Ωστόσο, δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων συν ενεργό παρακολούθηση και του εικονικού φαρμάκου συν ενεργού παρακολούθησης, υποδηλώνοντας ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα από μόνα τους δεν είχαν σημαντική επίδραση στα συμπτώματα της διάθεσης.

Οι Murphy et al. (2012) διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ως συμπληρωματική θεραπεία στη φαρμακευτική αγωγή για τη διπολική διαταραχή ως μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη πρόσθετη κλινική δοκιμή θεραπείας με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, με ή χωρίς κυτιδίνη. Συμπεριλήφθηκαν 61 συμμετέχοντες στους οποίους ανατέθηκε να λάβουν είτε EPA (2 g/ημέρα) συν κυτιδίνη (1 g/ημέρα), ή EPA συν εικονικό φάρμακο, ή κυτιδίνη συν εικονικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες, επιπλέον των συνηθισμένων σταθεροποιητών διάθεσης. Μέτρησαν την αλλαγή στη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Κατάθλιψης Hamilton και τη βαθμολογία της κλίμακας αξιολόγησης Μανίας από τη γραμμή βάσης έως το τελικό σημείο. Διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, με ή χωρίς κυτιδίνη, δεν μείωσε σημαντικά τις βαθμολογίες των κλιμάκων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει σημαντική επίδραση στα καταθλιπτικά ή μανιακά συμπτώματα.

Πιο πρόσφατα, οι Saunders et al. (2022) διεξήγαγαν μια μελέτη για την αποτελεσματικότητα των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για τη διπολική διαταραχή. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, παράλληλης ομάδας, τροποποιημένη διπλά τυφλή δοκιμή μιας δίαιτας υψηλών n-3 και χαμηλών n-6 στη διπολική διαταραχή. Ανατέθηκε σε 108 συμμετέχοντες να λάβουν είτε μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε n-3 συν χαμηλή σε n-6 συν ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (2 g/ημέρα), ή μια δίαιτα υψηλή σε n-3 συν χαμηλή σε n-6 συν εικονικό φάρμακο, ή μια δίαιτα ελέγχου συν ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ή μια δίαιτα ελέγχου συν εικονικό φάρμακο για 12

εβδομάδες. Μέτρησαν την αλλαγή στη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Κατάθλιψης Montgomery-Asberg και τη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Μανίας. Βρέθηκε ότι η διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε n-3 συν χαμηλή σε n-6 και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μείωσαν σημαντικά τη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Κατάθλιψης Montgomery-Asberg σε σύγκριση με τη διαίτα ελέγχου συν εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη βελτίωση στα συμπτώματα κατάθλιψης. Ωστόσο, δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά στη βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης Μανίας μεταξύ των ομάδων, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική επίδραση στα μανιακά συμπτώματα.

Μια διερευνητική τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου που διερεύνησε την επίδραση της συμπλήρωσης με DHA στη γνωστική λειτουργία σε ασθενείς με διπολική διαταραχή διεξήχθη από τους Ciarpolino et al. (2020). Ανέθεσαν σε 40 συμμετέχοντες να λάβουν είτε DHA (1 g/ημέρα) είτε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Μέτρησαν την αλλαγή στη βαθμολογία των Επαναλαμβανόμενων Δοκιμών για την Αξιολόγηση της Νευροψυχολογικής Κατάστασης. Αποδείχτηκε ότι η συμπλήρωση DHA βελτίωσε σημαντικά τη βαθμολογία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη βελτίωση στη γνωστική λειτουργία.

Κεφάλαιο 5. Διατροφικές παρεμβάσεις, άγχος και αγχώδεις διαταραχές

5.1 Ωμέγα 3, βιταμίνες και μέταλλα

Η θεραπευτική δυνατότητα των PUFAs στη διαχείριση των αγχωδών διαταραχών έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών πρόσφατων μελετών. Αυτές οι μελέτες έχουν παράσχει πολλά υποσχόμενα στοιχεία ότι τα ωμέγα-3 PUFA μπορεί να έχουν σημαντικά οφέλη για άτομα με αγχώδεις διαταραχές λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διερεύνησε τη χρήση των ωμέγα-3 PUFA στη θεραπεία του άγχους. Διαπιστώθηκε ότι τα ωμέγα-3 PUFA σχετίζονταν με μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων άγχους. Είναι ενδιαφέρον ότι η αγχολυτική επίδραση των ωμέγα-3 PUFA ήταν σημαντικά ισχυρότερη σε υποομάδες με συγκεκριμένες κλινικές διαγνώσεις από ό,τι σε υποομάδες χωρίς συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Αυτό υποδηλώνει ότι τα ωμέγα-3 PUFA μπορεί να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμα για άτομα με διαγνωσμένες αγχώδεις διαταραχές. Επιπλέον, η μελέτη διαπίστωσε ότι η αγχολυτική δράση των ωμέγα-3 PUFA ήταν σημαντική στην υποομάδα με ποσοστό EPA μικρότερο από 60%. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι η ειδική σύνθεση των ωμέγα-3 PUFA μπορεί να επηρεάσει τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα (Su et al., 2018).

Άλλες μελέτες εστίασαν στη δυνατότητα της βιταμίνης D για το άγχος και τις αγχώδεις διαταραχές. Μια πρόσφατη μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη σοβαρότητα της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Στη μελέτη συμμετείχαν 30 ασθενείς που έλαβαν είτε 50.000 IU βιταμίνης D μία φορά την εβδομάδα για 3 μήνες είτε μόνο την τυπική φροντίδα. Η μελέτη μέτρησε τα επίπεδα βιταμίνης D, σεροτονίνης, νεοπτερίνης και κυνουρενίνης στο αίμα, καθώς και την κλίμακα GAD-7 για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων του άγχους. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα του άγχους και αύξησε τα επίπεδα σεροτονίνης, ενώ μείωσε τα επίπεδα νεοπτερίνης, σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα μόνο (Eid et al., 2019).

Επιπλέον, το μαγνήσιο μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του άγχους. Το άρθρο είναι μια συστηματική ανασκόπηση των επιδράσεων των συμπληρωμάτων

μαγνησίου στο υποκειμενικό άγχος και στρες. Το άρθρο αναζήτησε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που εξέτασαν τον αντίκτυπο της από του στόματος πρόσληψης μαγνησίου στα αποτελέσματα του άγχους στους ανθρώπους. Το άρθρο βρήκε 18 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, με συνολικά 670 συμμετέχοντες. Το άρθρο αξιολόγησε την ποιότητα των μελετών χρησιμοποιώντας το εργαλείο Cochrane risk of bias και την κλίμακα Jadad. Το άρθρο ανέφερε ότι οι περισσότερες από τις μελέτες έδειξαν θετική επίδραση του μαγνησίου στο άγχος ή το στρες, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν συνεπή σε διαφορετικούς πληθυσμούς, δοσολογίες και διάρκειες. Το άρθρο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το μαγνήσιο μπορεί να έχει ευεργετικό ρόλο στην ανακούφιση του άγχους και του στρες, αλλά απαιτείται περισσότερη έρευνα υψηλής ποιότητας για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του (Boyle et al., 2017).

5.2 Διατροφικά πρότυπα και τάσεις

Έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες που αξιολόγησαν τον αντίκτυπο των διατροφικών προτύπων στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων άγχους ή στον επιπολασμό της αγχώδους διαταραχής, συμπεριλαμβανομένων τόσο μοντέλων ζώων όσο και ανθρώπινων μοντέλων σε μελέτες παρατήρησης και πειραματικές μελέτες. Επειδή οι μελέτες μπορεί να έχουν ορίσει διαφορετικά συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα, σημειώνεται ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ τους. Γενικά, τα πρότυπα «υγιεινής» διατροφής περιγράφονται ως δίαιτες που ευθυγραμμίζονται με τις γενικά αποδεκτές αρχές της υγιεινής διατροφής. Πολλές αφορούν τον υπολογισμό μιας βαθμολογίας ή ενός δείκτη υγιεινής διατροφής και χαρακτηρίζονται από την υψηλότερη πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών, οσπρίων και μη επεξεργασμένου κρέατος. Οι δίαιτες ή τα διατροφικά πρότυπα που ορίζονται ως «ανθυγιεινά» ή «δυτικά» περιλαμβάνουν γενικά υψηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένων τροφίμων, ζάχαρης και ζαχαρούχων τροφίμων, αναψυκτικών, τηγανητών τροφίμων, επεξεργασμένων κρεάτων, «πρόχειρου και γρήγορου φαγητού». Στις μελέτες σε ζώα, η «δυτική διατροφή» περιλαμβάνει συνδυασμό υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υδατάνθρακες, ιδίως υψηλά κορεσμένα λιπαρά και υψηλά επεξεργασμένους υδατάνθρακες. Σε πολλές περιπτώσεις, η διατροφή τείνει να είναι ιδιαίτερα εύγευστη και να προκαλεί παχυσαρκία (Alonso-Caraballo et al., 2019; Kamali et al., 2016).

Τα πειράματα σε ζώα αναφέρουν ένα μείγμα στρεσογόνων και αγχολυτικών επιδράσεων μετά τη χορήγηση των «ανθυγιεινών», ή «δυτικών» προτύπων διατροφής. Γενικά, οι αγχολυτικές επιδράσεις παρατηρούνται μετά από θερμιδικό περιορισμό και νηστεία (Alonso-Carabello et al., 2019).

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της χαμηλότερης σοβαρότητας των συμπτωμάτων άγχους ή του επιπολασμού της διαταραχής και των προτύπων «υγιεινής» διατροφής, της μεσογειακής διατροφής, της παραδοσιακής δίαιτας, της χορτοφαγικής διατροφής, της κατανάλωσης πρωινού, των αντιφλεγμονωδών διατροφικών προτύπων και της αυξημένης ποικιλίας διατροφής. Η υψηλότερη σοβαρότητα των συμπτωμάτων άγχους ή ο επιπολασμός της διαταραχής συσχετίζεται με «ανθυγιεινά» πρότυπα διατροφής, περιορισμό των θερμίδων και σνακ. Δύο μελέτες περιέγραψαν βελτίωση στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων άγχους μετά από διατροφικές παρεμβάσεις. Η πρώτη ήταν μια μελέτη περίπτωσης και αφορούσε την εξάλειψη των «φλεγμονωδών τροφών» σε συνδυασμό με άσκηση και ψυχολογική θεραπεία (Clemente-Suárez, 2020). Η δεύτερη ήταν μια μετα-ανάλυση για τη χορτοφαγική και vegan διατροφή μεμονομένα ή σε συνδυασμό με χυμούς φρούτων και λαχανικών, συμπληρώματα διατροφής, άσκηση και τεχνικές διαχείρισης του στρες (Iguacel et al., 2021).

Μια μελέτη που παρείχε μια παρέμβαση για την προαγωγή υγιεινών διατροφικών συμπεριφορών σε άτομα με διάγνωση αγχώδους διαταραχής ανέφερε μείωση των συμπτωμάτων άγχους (Forsyth et al., 2015). Οι υπόλοιπες μελέτες προσέλαβαν άτομα με ιατρικές ασθένειες ή υγιείς συμμετέχοντες. Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή είχε συμμετέχοντες με μέτριες έως σοβαρές αγχώδεις διαταραχές και αξιολόγησε τον αντίκτυπο της διατροφικής συμβουλευτικής, σε συνδυασμό με μια πολυβιταμίνη και ένα φυτικό φάρμακο, σε σύγκριση με μια ψυχοκοινωνική παρέμβαση και ανέφερε σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα άγχους με τη συνδυαστική παρέμβαση σε σύγκριση στην ψυχοκοινωνική παρέμβαση (Cooley et al., 2009). Μια ανασκόπηση περιέλαβε δοκιμές με υπέρβαρους και παχύσαρκους συμμετέχοντες με αυξημένα συμπτώματα άγχους, αλλά κατέληξε σε μέτρια αποτελέσματα (Eyres et al., 2014), ενώ μια μετα-ανάλυση για το θερμιδικό περιορισμό που περιελάμβανε πληθυσμούς παιδιών και εφήβων ανέφερε μείωση του άγχους (Jebeile et al., 2019).

Συζήτηση και συμπεράσματα

Η διατροφή και τα βιοενεργά συστατικά της μπορούν να επηρεάσουν ποικίλες πτυχές της ψυχικής υγείας, όπως η κατάθλιψη, το άγχος, οι γνωστικές διαταραχές και οι διαταραχές ύπνου, ρυθμίζοντας διάφορες βιολογικές διεργασίες στον εγκέφαλο και το σώμα. Μερικοί από τους διατροφικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ψυχική υγεία είναι μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά, όπως τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα αμινοξέα, οι υδατάνθρακες, οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β, οι πολυφαινόλες, τα γλυκοζινολικά και τα καροτενοειδή. Αυτά τα θρεπτικά συστατικά μπορούν να ρυθμίσουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών, την επιβίωση και πλαστικότητα των νευρώνων, τη νευροφλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το ερευνητικό ενδιαφέρον για τις δυνατότητες των παραπάνω στο πλαίσιο της διατροφικής ψυχιατρικής. Στην παρούσα εργασία συζητήθηκε ο ρόλος των διατροφικών θεραπειών στις ψυχικές διαταραχές.

Ξεκινώντας από τις διατροφικές θεραπείες για την κατάθλιψη, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μπορεί να βελτιώσουν τη διάθεση και να επηρεάσουν διάφορους μηχανισμούς που σχετίζονται με την κατάθλιψη, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να καθοριστούν οι βέλτιστες συνθήκες χορήγησης τους (Grosso et al., 2014; Mocking et al., 2016; Reily et al., 2023; Accinni et al., 2023). Η βιταμίνη D μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D ή όταν χορηγείται σε υψηλότερες δόσεις, αλλά οι περισσότερες μελέτες δεν βρήκαν σημαντική επίδραση της βιταμίνης D στην κατάθλιψη (Vellekkatt et al., 2019; Gowda et al., 2015; Shaffer et al., 2014; Li et al., 2014). Τα προβιοτικά μπορεί να βοηθήσουν στην αποκατάσταση της ισορροπίας της εντερικής χλωρίδας και να επηρεάσουν τον άξονα εντέρου-εγκέφαλου, που είναι συνδεδεμένος με τη διάθεση και τη γνωστική λειτουργία (Zhang et al., 2023; Chudzik et al., 2021; Yang et al., 2023; Cang et al., 2022). Το μαγνήσιο, ο ψευδάργυρος και το σελήνιο είναι σημαντικά μέταλλα που ρυθμίζουν τη νευροδιαβίβαση, τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, που είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην κατάθλιψη. Τα συμπληρώματά τους μπορεί να βελτιώσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα (Nazarinasab et al., 2022; Tarleton et al., 2017; Yosae et al., 2022; Sajjadi et al., 2022).

Η μεσογειακή διαίτα έχει αποδειχθεί ότι έχει θετικό αντίκτυπο στην κατάθλιψη, προωθώντας την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών, ξηρών καρπών και ελαιόλαδου, και περιορίζοντας την κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων τροφίμων και αλκοόλ (Yin et al., 2021; Sánchez-Villegas et al., 2013). Οι χορτοφαγικές και vegan δίαιτες έχουν ερευνηθεί για το ρόλο τους στην κατάθλιψη, αλλά τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή. Κάποιες μελέτες έχουν βρει ότι οι χορτοφάγοι και vegan έχουν χαμηλότερους δείκτες κατάθλιψης από τους μη χορτοφάγους, ενώ άλλες μελέτες έχουν βρει ότι οι χορτοφάγοι και vegan έχουν υψηλότερους δείκτες κατάθλιψης (Lee et al., 2021; Jain et al., 2022). Ο πιθανός λόγος γι' αυτή τη διαφωνία είναι ότι οι χορτοφάγοι και vegan μπορεί να έχουν δυσκολία στη διασφάλιση της επάρκειας βιταμίνης B12, σιδήρου, ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και άλλων συστατικών που είναι σημαντικά για τη νευροδυσφορία. Η κετογονική διαίτα έχει επίσης διερευνηθεί ως πιθανή διατροφική θεραπεία για την κατάθλιψη. Μπορεί να βοηθήσει στην εξισορρόπηση των επιπέδων γλυκόζης και να αυξήσει τα επίπεδα GABA για να βοηθήσει τον μηχανισμό δράσης των μονοαμινεργικών φαρμάκων. Επομένως, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της κατάθλιψης λόγω του πιθανού ρόλου του στην ισορροπία GABA/γλουταμινικού (Włodarczyk et al., 2021).

Για τις διατροφικές θεραπείες στην ψύχωση, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη ωμέγα-3, ωμέγα-6, ταυρίνης και N-ακετυλοκυστεΐνης, μπορεί να έχει αντίκτυπο στα ψυχωτικά συμπτώματα και τη γνωστική λειτουργία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών που εξετάζουν αυτές τις συσχετίσεις είναι μικτά, με ορισμένες να δείχνουν οφέλη και άλλες να μην δείχνουν καμία επίδραση ή βλάβη (O'Donnell et al., 2016; Conus et al., 2017). Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτά τα θρεπτικά συστατικά μπορούν να επηρεάσουν την ψύχωση περιλαμβάνουν τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, τη νευροδιαβίβαση και τη νευροπροστασία. Επιπλέον, έχουν διερευνηθεί οι επιδράσεις των βιταμινών στην ψύχωση. Μερικές μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της ψύχωσης, καθώς και την επίδραση της συμπλήρωσης βιταμίνης D στα αποτελέσματα σε άτομα με πρώιμη ψύχωση (Belvederi Murri et al., 2013; Gaughran et al., 2021). Άλλες μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις των βιταμινών B12, B6 και φολλικού οξέος στα συμπτώματα και τη νευρογνωσία στην ψύχωση πρώτου επεισοδίου (Allott et al., 2019). Τα αποτελέσματα τους είναι ασυνεπή και η ερμηνεία τους πρέπει να γίνεται προσεχτικά.

Όσο για τη διπολική διαταραχή, το λίθιο είναι μια καθιερωμένη και συνιστώμενη θεραπεία, που επηρεάζει διάφορους μηχανισμούς στον εγκέφαλο και προσφέρει πρόληψη τόσο

από τη μανία όσο και από την κατάθλιψη, καθώς και μείωση του κινδύνου αυτοκτονίας (Malhi et al., 2017). Ωστόσο, υπάρχουν μερικοί νεότεροι παράγοντες, όπως η κουετιαπίνη, που φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικοί σε ορισμένους ασθενείς, ειδικά σε νεαρά άτομα. Η κουετιαπίνη έχει επίσης λιγότερες παρενέργειες από το λίθιο, εκτός από την αύξηση βάρους (Patino et al., 2021). Η χρήση λιθίου απαιτεί προσεκτική δοσολογία, παρακολούθηση και προσαρμογή και θα πρέπει να τηρούνται οι κλινικές οδηγίες (Malhi et al., 2017). Επίσης, ο ρόλος των βιταμινών στη διπολική κατάθλιψη είναι ένα ενδιαφέρον θέμα, καθώς ορισμένες ανεπάρκειες βιταμινών, όπως της βιταμίνης Β και της βιταμίνης D, μπορεί να σχετίζονται με τη διαταραχή. Η συμπλήρωση με αυτές τις βιταμίνες μπορεί να είναι ευεργετική για ορισμένα άτομα με διπολική διαταραχή (Badrfam et al., 2021; Behzadi et al., 2009; Marsh et al., 2017). Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν μελετηθεί ως συμπληρωματική θεραπεία της φαρμακευτικής αγωγής για τη διπολική διαταραχή. Τα ευρήματα τους ήταν ποικίλα. Μια μελέτη βρήκε ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, με ή χωρίς κυτιδίνη, δεν μείωσαν σημαντικά τα καταθλιπτικά ή μανιακά συμπτώματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Murphy et al., 2012). Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η συμπλήρωση DHA βελτίωσε τη γνωστική λειτουργία σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (Ciarpolino et al., 2020). Επιπλέον, μια μελέτη διαπίστωσε ότι μια δίαιτα υψηλή σε n-3 και χαμηλή σε n-6 και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μείωσε σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης σε σύγκριση με τη δίαιτα ελέγχου συν το εικονικό φάρμακο. Παρόλα αυτά, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα μανιακά συμπτώματα μεταξύ των ομάδων (Saunders et al., 2022). Συνολικά, ο ρόλος των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής είναι ακόμα ασαφής και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Περαιτέρω, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι τα ωμέγα-3 PUFA μπορεί να έχουν σημαντικά οφέλη για άτομα με αγχώδεις διαταραχές λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι τα ωμέγα-3 PUFAs συσχετίστηκαν με μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων άγχους, με το αγχολυτικό αποτέλεσμα να είναι σημαντικά ισχυρότερο σε υποομάδες με συγκεκριμένες κλινικές διαγνώσεις. Επιπλέον, η αγχολυτική δράση των ωμέγα-3 PUFA ήταν σημαντική στην υποομάδα με ποσοστό EPA μικρότερο από 60% (Su et al., 2018), υποδεικνύοντας ότι η ειδική σύνθεση των ωμέγα-3 PUFA μπορεί να επηρεάσει τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα. Αυτό είναι κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση διατροφικών θεραπειών, αφού μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των θρεπτικών συστατικών ακόμα και όταν ανήκουν στην ίδια ομάδα. Άλλες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη δυνατότητα της βιταμίνης D

και του μαγνησίου για το άγχος και τις αγχώδεις διαταραχές. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα συμπτώματα άγχους και να αυξήσει τα επίπεδα σεροτονίνης, καθώς και να μειώσει τα επίπεδα νεοπτερίνης σε σύγκριση μόνο με την τυπική φροντίδα (Eid et al., 2019; Boyle et al., 2017). Επιπλέον, μια συστηματική ανασκόπηση των συμπληρωμάτων μαγνησίου διαπίστωσε ότι οι περισσότερες μελέτες έδειξαν θετική επίδραση του μαγνησίου στο άγχος ή το στρες, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν συνεπή σε διαφορετικούς πληθυσμούς, δοσολογίες και διάρκειες παρεμβάσεων. Αυτό το εύρημα τονίζει την ανάγκη για εξατομικευμένο σχεδιασμό διατροφικών πλάνων στο πλαίσιο της διατροφικής ψυχοθεραπείας.

Συνολικά, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένα διατροφικά πρότυπα μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη των αγχωδών διαταραχών. Οι δίαιτες που σχετίζονται με χαμηλότερο άγχος περιλαμβάνουν πρότυπα «υγιεινής» διατροφής, τη μεσογειακή διατροφή, τις παραδοσιακές δίαιτες, την αντιφλεγμονώδη διαίτα και τις δίαιτες με αυξημένη ποικιλία τροφών. Όλα αυτά τα πρότυπα διατροφής μοιράζονται κοινά στοιχεία όπως η έμφαση στα λαχανικά, τα φρούτα, η περιορισμένη ζάχαρη και τα δημητριακά και η μεγαλύτερη κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων τροφίμων (Alonso-Caraballo et al., 2019; Kamali et al., 2016; Clemente-Suárez, 2020; Iguacel et al., 2021; Forsyth et al., 2015; Cooley et al., 2009; Eyres et al., 2014; Jebeile et al., 2019).

Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η ερμηνεία των μελετών διατροφικών προτύπων παρεμποδίζεται κάπως από τους ανόμοιους ορισμούς που χρησιμοποιούνται για τα διατροφικά πρότυπα. Για παράδειγμα, μερικές μελέτες μπορεί να χρησιμοποιούν τον γενικό όρο «λιπαρά» για να περιγράψουν το ιχθυέλαιο, ενώ άλλες για να περιγράψουν το ελαιόλαδο. Παράλληλα, μερικές μελέτες μπορεί να προσδιορίζουν το ποσοστό λίπους στη διατροφή αλλά όχι τον τύπο λίπους που προστέθηκε για να επιτευχθεί αυτό ποσοστό. Επειδή ο αντίκτυπος των λιπαρών οξέων μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον τύπο τους, η κατηγοριοποίηση δίαιτας ως χαμηλής ή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να οδηγήσει σε ετερογενή ευρήματα ως αποτέλεσμα του τύπου λίπους που παρέχεται. Ομοίως, οι ορισμοί της «υγιεινής» διατροφής έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου (Kamali et al., 2016), συμβάλλοντας δυνητικά στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων στη βιβλιογραφία της διατροφικής θεραπείας.

Περιορισμοί και προτάσεις

Η παρούσα ανασκόπηση είχε το πλεονέκτημα και το μειονέκτημα ότι είχε πολύ μεγάλο εύρος. Ο αριθμός άρθρων που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση εμπόδισε τη λεπτομερή ανάλυση κάθε άρθρου. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης μπορεί να έχουν απλοποιήσει τα ευρήματα και να έχουν αγνοήσει ορισμένες πτυχές, όπως η ποιότητα της μελέτης, η μεροληψία δημοσίευσης ή οι πληροφορίες σχετικά με τα συμφραζόμενα (π.χ. δόση). Δεν αξιολογήθηκαν οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των συμπτωμάτων των διαταραχών κατά την θεματική ανάλυση. Τα συμπτώματα μπορούν να μετρηθούν με διαφορετικές μεθόδους, όπως ερωτηματολόγια ή συνεντεύξεις που μπορεί να χρησιμοποιούν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια. Αυτές οι μέθοδοι ποικίλλουν ως προς την αξιοπιστία τους και την ακριβή φύση των συμπτωμάτων ή των διαταραχών που μετρούν. Ως εκ τούτου, οι μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτήν την ανασκόπηση αναφέρουν τις σχέσεις μεταξύ των διατροφικών παρεμβάσεων και των διαταραχών. Αποφασίστηκε να συμπεριληφθεί μια ποικιλία ετερογενών μελετών προκειμένου να συλλεχθεί ένα ευρύ φάσμα δεδομένων που σχετίζονται με αυτό τις διατροφικές θεραπείες στις ψυχικές διαταραχές.

Επιπρόσθετα, τα συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν από τα δεδομένα περιορίζονται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Αυτή η ανασκόπηση περιλάμβανε κάποιες μελέτες σε ζώα, οι οποίες μπορεί να μην έχουν άμεση εφαρμογή σε ανθρώπους. Ενώ υπάρχουν καθιερωμένα τεστ για τη μέτρηση των αλλαγών στα συμπτώματα των ζώων που εφαρμόζονται παρακολουθώντας τη συμπεριφορά τους σε διάφορα πειραματικά περιβάλλοντα, η συνάφεια αυτών των αποτελεσμάτων με το ανθρώπινο άγχος είναι εγγενώς περιορισμένη. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η έρευνα σε ζώα έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τον χειρισμό των διατροφικών παραγόντων σε ένα εξαιρετικά ελεγχόμενο περιβάλλον, παρατηρώντας γρήγορα τα αποτελέσματα λόγω της μικρότερης διάρκειας ζωής των ζώων και συγκρατώντας δυνητικά ωφέλιμα θρεπτικά συστατικά (Alonso-Caraballo et al., 2019).

Υπάρχει επίσης και μια δυσκολία όσον αφορά στην απόδειξη των αιτιολογικών σχέσεων. Η σχέση μεταξύ διατροφής και ψυχικής υγείας είναι πολύπλοκη και αμφίδρομη. Ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα διατροφικά πρότυπα επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης ψυχικής ασθένειας, η ψυχική ασθένεια επηρεάζει επίσης τις διατροφικές συμπεριφορές. Αυτό

συμβαίνει μέσω αλλαγών στα κίνητρα και την όρεξη που προκύπτουν από ψυχικές ασθένειες και μεταβολικές αλλαγές, αυξημένη όρεξη και λαχτάρα και γαστρεντερική δυσφορία που μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα ψυχιατρικών φαρμάκων (Marx et al., 2017). Δεδομένης αυτής της αμφίδρομης σχέσης, τα ευρήματα των συγχρονικών μελετών έχουν περιορισμένη ικανότητα να απαντήσουν στο ερώτημα του πώς οι εκάστοτε διατροφικές παρεμβάσεις επηρεάζουν τις ψυχικές διαταραχές. Ενώ ορισμένες προοπτικές μελέτες παρατήρησης εντοπίστηκαν και συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση, απαιτούνται περισσότερες για την ακριβή αξιολόγηση του αντίκτυπου των διατροφικών προτύπων στην ανάπτυξη ψυχικών διαταραχών, ιδιαίτερα της αυξημένης πρόσληψης δυνητικά επιβλαβών τροφίμων, τα οποία δεν μπορούν να μελετηθούν χρησιμοποιώντας ένα πειραματικό σχέδιο για ηθικούς λόγους.

Επίσης, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η πιθανή διαφορά μεταξύ των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιδράσεων της τροφής στα συμπτώματα των διαταραχών κατά την ερμηνεία των ευρημάτων των μελετών. Η σχέση μεταξύ των συμπτωμάτων ψυχικής υγείας και των διατροφικών επιλογών είναι αμφίδρομη, με συναισθηματικά συμπτώματα να οδηγούν στη διατροφική συμπεριφορά λόγω των άμεσων επιπτώσεών τους στον μετριασμό των συναισθηματικών συμπτωμάτων (Kamali et al., 2016). Για παράδειγμα, όταν τα άτομα καταναλώνουν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, ζάχαρη και λίπος ως απόκριση σε αρνητικές επιπτώσεις, η απόκριση στο στρες μπορεί να μειωθεί.

Ένας άλλος περιορισμός που επηρεάζει την ικανότητα εξαγωγής σαφών συμπερασμάτων από τα παρόντα δεδομένα είναι η τεράστια πολυπλοκότητα της μελέτης της διατροφικής επιστήμης. Κατά την εξέταση του ρόλου των μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπος), είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη τόσο η ποσότητα όσο και ο τύπος του θρεπτικού συστατικού που καταναλώνεται. Στη βιβλιογραφία για τα πρότυπα διατροφής, οι μελέτες συχνά κατηγοριοποιούν τα διατροφικά πρότυπα ως υψηλά ή χαμηλά σε μακροθρεπτικά συστατικά όπως λίπος ή υδατάνθρακες, επομένως μπορεί να μην έχουν λάβει υπόψη τους τύπους λίπους ή υδατανθράκων που καταναλώνονται. Δεδομένων των πολύ διαφορετικών επιπτώσεων μεταξύ των διαφορετικών λιπαρών και υδατανθράκων, θα πρέπει να δοθεί περισσότερη προσοχή στις μελέτες που διαφοροποιούν αυτά τα συστατικά και λιγότερη σε εκείνες που αξιολογούν μόνο το σύνολο των λιπαρών ή των υδατανθράκων.

Τέλος, πολλές μελέτες για τις διατροφικές θεραπείες στις ψυχικές διαταραχές δεν έχουν δείγματα ασθενών με κλινικές διαγνώσεις ψυχικών διαταραχών, αλλά αυτοαναφερόμενα συμπτώματα τους. Αυτό μπορεί να έχει επιπτώσεις. Πρώτον, οι συμμετέχοντες που προσλήφθηκαν για να συμμετάσχουν σε αυτές τις μελέτες μπορεί να είχαν χαμηλά βασικά επίπεδα συμπτωμάτων (ιδίως για το άγχος και την κατάθλιψη), γεγονός που καθιστά δύσκολο τον εντοπισμό στατιστικά σημαντικών αλλαγών στα συμπτώματα. Δεύτερον, ο αντίκτυπος μιας διατροφικής παρέμβασης σε ένα υγιές άτομο μπορεί να μην συμβάλλει στην κατανόηση του πώς η παρέμβαση μπορεί να επηρεάσει άτομα με κλινικά σημαντικές διαταραχές.

Υπάρχει σαφής ανάγκη για μελέτες παρέμβασης για την εγγραφή συμμετεχόντων με διεγνωσμένες διαταραχές ή αυξημένα συμπτώματα των ψυχικών διαταραχών. Ομοίως, απαιτούνται μελέτες που να έχουν σχεδιαστεί με αλλαγές στα συμπτώματα ψυχικής υγείας ως πρωταρχικά αποτελέσματα, έναντι μελετών που συμβάλλουν μόνο στην υποστήριξη παθοφυσιολογικών συσχετίσεων μεταξύ διατροφής και ψυχικής υγείας. Οι μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να αποφύγουν μερικές από τις παραπάνω παγίδες που χαρακτηρίζουν την έρευνα για τις διατροφικές θεραπείες και τις ψυχικές διαταραχές μέσω προσεχτικών σχεδιαστικών επιλογών, καθώς και να επεκτείνουν τη γνώση για αυτό το θέμα εξετάζοντας διαφορετικές ομάδες συστατικών, τροφίμων και πληθυσμών σε διάφορους συνδυασμούς τους. Τέλος, θα ήταν ωφέλιμη η περαιτέρω διερεύνηση των διατροφικών θεραπειών ως μονοθεραπείες των ψυχικών διαταραχών, τόσο με αποτελέσματα που θα στοχεύουν στη γνώση για την ασφάλεια τους όσο και στην καλύτερη κατανόηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Βιβλιογραφία

Accinni, T., Panfili, M., Tarsitani, L., Biondi, M., Pasquini, M., and Maraone, A. (2022) 'A Revision on the Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as Monotherapy in the Treatment of Major Depressive Disorder', *International journal of clinical practice*, 2022, p. 3801235.

Allott, K., McGorry, P. D., Yuen, H. P., Firth, J., Proffitt, T. M., Berger, G., Maruff, P., O'Regan, M. K., Papas, A., Stephens, T. C. B. and O'Donnell, C. P. (2019) 'The Vitamins in Psychosis Study: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Effects of Vitamins B12 B6 and Folic Acid on Symptoms and Neurocognition in First-Episode Psychosis', *Biological psychiatry*, 86(1), pp. 35–44.

Alonso-Caraballo, Y., Hodgson, K. J., Morgan, S. A., Ferrario, C. R., and Vollbrecht, P. J. (2019) 'Enhanced anxiety-like behavior emerges with weight gain in male and female obesity-susceptible rats', *Behavioural brain research*, 360, pp. 81-93.

Arola-Arnal, A., Cruz-Carrión, Á., Torres-Fuentes, C., Ávila-Román, J., Aragonès, G., Mulero, M., and Suárez, M. (2019) 'Chrononutrition and polyphenols: Roles and diseases', *Nutrients*, 11(11), p. 2602.

Aucoin, M., LaChance, L., Cooley, K., and Kidd, S. (2020) 'Diet and Psychosis: A Scoping Review', *Neuropsychobiology*, 79(1), pp. 20-42.

Bedson, E., Bell, D., Carr, D., Carter, B., Hughes, D., Jorgensen, A., Lewis, H., Lloyd, K., McCaddon, A., Moat, S., Pink, J., Pirmohamed, M., Roberts, S., Russell, I., Sylvestre, Y., Tranter, R., Whitaker, R., Wilkinson, C., and Williams, N. (2014) 'Folate Augmentation of Treatment--Evaluation for Depression (FolATED): randomised trial and economic evaluation', *Health technology assessment (Winchester, England)*, 18(48), pp. vii–159.

Behzadi, A. H., Omrani, Z., Chalian, M., Asadi, S., and Ghadiri, M. (2009) 'Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial', *Acta psychiatrica Scandinavica*, 120(6), pp. 441–445.

Belvederi Murri, M., Respino, M., Masotti, M., Innamorati, M., Mondelli, V., Pariante, C. and Amore, M. (2013) 'Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis', *Schizophrenia research*, 150(1), pp. 235–239.

Berg, R. C., and Smedslund, G. (2011). *Effect of Vitamins, Minerals and Other Dietary Supplements on Mental Health Symptoms for People with ADHD, Anxiety Disorders, Bipolar Disorder or Depression*. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH).

Boyle, N. B., Lawton, C., and Dye, L. (2017) 'The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review', *Nutrients*, 9(5), 429.

Bruno, R. M., and Ghiadoni, L. (2018) 'Polyphenols, antioxidants and the sympathetic nervous system', *Current Pharmaceutical Design*, 24(2), pp. 130-139.

Cang, W., Wu, J., Ding, R., Wang, W., Li, N., Shi, H., Shi, L., Lee, Y., and Wu, R. (2022) 'Potential of Probiotics as an Adjunct for Patients with Major Depressive Disorder', *Molecular nutrition & food research*, 66(10), e2101057.

Chudzik, A., Orzyłowska, A., Rola, R., & Stanisiz, G. J. (2021) 'Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis', *Biomolecules*, 11(7), p. 1000.

Ciappolino, V., DelVecchio, G., Prunas, C., Andreella, A., Finos, L., Caletti, E., Siri, F., Mazzocchi, A., Botturi, A., Turolo, S., Agostoni, C., and Brambilla, P. (2020). 'The Effect of DHA Supplementation on Cognition in Patients with Bipolar Disorder: An Exploratory Randomized Control Trial', *Nutrients*, 12(3), p. 708.

Clemente-Suárez, V. J. (2020). Multidisciplinary intervention in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. *Physiology & behavior*, 219, 112858.

Conus, P., Seidman, L. J., Fournier, M., Xin, L., Cleusix, M., Baumann, P. S., ... Do, K. Q. (2017) 'N-acetylcysteine in a double-blind randomized placebo-controlled trial: Toward biomarker-guided treatment in early psychosis', *Schizophrenia Bulletin*, 44, pp. 317–327.

Connolly, E. L., Sim, M., Travica, N., Marx, W., Beasy, G., Lynch, G. S., and Blekkenhorst, L. C. (2021) 'Glucosinolates from cruciferous vegetables and their potential role in chronic disease: Investigating the preclinical and clinical evidence', *Frontiers in pharmacology*, 12, pp. 767-975.

Cooley, K., Szczurko, O., Perri, D., Mills, E. J., Bernhardt, B., Zhou, Q., and Seely, D. (2009) 'Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974', *PLoS One*, 4(8), p. e6628.

Cornelissen, G. (2018) 'Metabolic syndrome, adiponectin, sleep, and the circadian system', *EBioMedicine*, 33, pp. 20-21.

Davinelli, S., Ali, S., Solfrizzi, V., Scapagnini, G., and Corbi, G. (2021) 'Carotenoids and cognitive outcomes: a meta-analysis of randomized intervention trials', *Antioxidants*, 10(2), p. 223.

De Cabo, R., and Mattson, M. P. (2019) 'Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease', *New England Journal of Medicine*, 381(26), pp. 2541-2551.

DiNicolantonio, J. J., and O'Keefe, J. H. (2020) 'The Importance of Marine Omega-3s for Brain Development and the Prevention and Treatment of Behavior, Mood, and Other Brain Disorders', *Nutrients*, 12(8), p. 2333.

Dockray, G. J. (2014) 'Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain', *The Journal of Physiology*, 592(14), pp. 2927-2941.

Eid, A., Khoja, S., AlGhamdi, S., Alsufiani, H., Alzeben, F., Alhejaili, N., Tayeb, H. O., and Tarazi, F. I. (2019) 'Vitamin D supplementation ameliorates severity of generalized anxiety disorder (GAD)', *Metabolic brain disease*, 34(6), pp. 1781–1786.

Eyres, S. L., Turner, A. I., Nowson, C. A., and Torres, S. J. (2014) 'Does diet-induced weight change effect anxiety in overweight and obese adults?', *Nutrition*, 30(1), pp. 10-15.

Filaretova, L., and Bagaeva, T. (2016) 'The realization of the brain-gut interactions with corticotropin-releasing factor and glucocorticoids', *Current Neuropharmacology*, 14(8), pp. 876-881.

Forsyth, A., Deane, F. P., and Williams, P. (2015) 'A lifestyle intervention for primary care patients with depression and anxiety: a randomised controlled trial', *Psychiatry Research*, 230(2), pp. 537-544.

Fountoulakis, K. N., Tohen, M., and Zarate, C. A., Jr (2022) 'Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses', *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 54, pp. 100–115.

Freeman, M. P., Hibbeln, J. R., Wisner, K. L., Davis, J. M., Mischoulon, D., Peet, M., and Stoll, A. L. (2006) 'Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry', *Journal of clinical psychiatry*, 67(12), pp. 1954-1967.

Fristad, M. A., Young, A. S., Vesco, A. T., Nader, E. S., Healy, K. Z., Gardner, W., Wolfson, H. L., & Arnold, L. E. (2015). 'A Randomized Controlled Trial of Individual Family Psychoeducational Psychotherapy and Omega-3 Fatty Acids in Youth with Subsyndromal Bipolar Disorder', *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(10), pp. 764–774.

Gaughran, F., Stringer, D., Wojewodka, G., Landau, S., Smith, S., Gardner-Sood, P., Taylor, D., Jordan, H., Whiskey, E., Krivoy, A., Ciufolini, S., Stubbs, B., Casetta, C., Williams, J., Moore, S., Allen, L., Rathod, S., Boardman, A., Khalifa, R., Firdosi, M. and McGrath, J. (2021) 'Effect of Vitamin D Supplementation on Outcomes in People With Early Psychosis: The DFEND Randomized Clinical Trial', *JAMA network open*, 4(12), e2140858.

Gheorghe, C. E., Martin, J. A., Manriquez, F. V., Dinan, T. G., Cryan, J. F., and Clarke, G. (2019) 'Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. *Current opinion in pharmacology*', *Behavioural brain research*, 48(7), pp. 137-145.

Godos, J., Currenti, W., Angelino, D., Mena, P., Castellano, S., Caraci, F., Galvano, F., Del Rio, D., Ferri, R., and Grosso, G. (2020) 'Diet and Mental Health: Review of the Recent Updates on Molecular Mechanisms', *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(4), p. 346.

Gu, F., Wu, Y., Liu, Y., Dou, M., Jiang, Y., and Liang, H. (2020) 'Lactobacillus casei improves depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by the BDNF-TrkB signal pathway and the intestinal microbiota', *Food & function*, 11(7), pp. 6148-6157.

Guzzi, C., Colombo, L., Luigi, A. D., Salmona, M., Nicotra, F., and Airolidi, C. (2017) 'Flavonoids and Their Glycosides as Anti-amyloidogenic Compounds: A β 1–42 Interaction Studies to Gain New Insights into Their Potential for Alzheimer's Disease Prevention and Therapy', *Chemistry—An Asian Journal*, 12(1), pp. 67-75.

Jacka, F. N., O'Neil, A., Opie, R., Itsiopoulos, C., Cotton, S., Mohebbi, M., Castle, D., Dash, S., Mihalopoulos, C., Chatterton, M. L., Brazionis, L., Dean, O. M., Hodge, A. M., and Berk, M. (2017) 'A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial)', *BMC medicine*, 15(1), p. 23.

Iguacel, I., Huybrechts, I., Moreno, L. A., and Michels, N. (2021) 'Vegetarianism and veganism compared with mental health and cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis', *Nutrition reviews*, 79(4), pp. 361-381.

Jebeile, H., Gow, M. L., Baur, L. A., Garnett, S. P., Paxton, S. J., and Lister, N. B. (2019) 'Association of pediatric obesity treatment, including a dietary component, with change in depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis', *JAMA pediatrics*, 173(11), pp. e192841-e192841.

Johnson, D., Thurairajasingam, S., Letchumanan, V., Chan, K. G., & Lee, L. H. (2021) 'Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder', *Nutrients*, 13(5), p. 1728.

Kamali, M., Dastsouz, F., Sadeghi, F., Amanat, S., and Akhlaghi, M. (2016) 'Associations between Western and Mediterranean-type dietary patterns and anxiety and stress', *Acta Alimentaria*, 45(3), pp. 398-405.

Kaplan, B. J., Rucklidge, J. J., Romijn, A., and McLeod, K. (2015) 'The emerging field of nutritional mental health: inflammation, the microbiome, oxidative stress, and mitochondrial function' *Clinical Psychological Science*, 3(6), pp. 964-980.

Kim, Y. K., and Shin, C. (2018) 'The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments', *Current neuropharmacology*, 16(5), pp. 559-573.

Kritas, S. K., Saggini, A., Cerulli, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., Pantalone, A., and Conti, P. (2014) 'Corticotropin-releasing hormone, microglia and mental disorders', *International journal of immunopathology and pharmacology*, 27(2), pp. 163-167.

Lee MF, Eather R, and Best T. (2021) 'Plant-based dietary quality and depressive symptoms in Australian vegans and vegetarians: a cross-sectional study', *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, e000332.

Luo, X.D., Feng, J.S., Yang, Z., Huang, Q.T., Lin, J.D., Yang, B., Su, K.P. and Pan, J.Y. (2020) 'High-dose omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation might be more superior than low-dose for major depressive disorder in early therapy period: a network meta-analysis', *BMC Psychiatry*, 20(1), p. 248.

Malhi, G. S., Gessler, D., and Outhred, T. (2017) 'The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines', *Journal of affective disorders*, 217, pp. 266–280.

Marsh, W. K., Penny, J. L., and Rothschild, A. J. (2017) 'Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial', *Journal of psychiatric research*, 95, pp. 48–53.

Marx, W., Moseley, G., Berk, M., and Jacka, F. (2017) 'Nutritional psychiatry: the present state of the evidence', *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(4), pp. 427-436.

McPhilemy, G., Byrne, F., Waldron, M., Hibbeln, J. R., Davis, J., McDonald, C., & Hallahan, B. (2021). 'A 52-week prophylactic randomised control trial of omega-3 polyunsaturated fatty acids in bipolar disorder', *Bipolar disorders*, 23(7), pp. 697–706.

Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., and Meisel, A. (2013) 'Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function', *Trends in neurosciences*, 36(10), pp. 587–597.

Mocking, R.J., Harmsen, I., Assies, J., Koeter, M.W., Ruhé, H.G. and Schene, A.H. (2016) 'Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder', *Translational Psychiatry*, 6(3), p. e756.

Monteiro, B. C., Monteiro, S., Candida, M., Adler, N., Paes, F., Rocha, N., and Machado, S. (2017) 'Relationship between brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) and sleep on depression: a critical review', *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*, 13, p. 213.

Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Bennett, D. A., and Aggarwal, N. T. (2015) 'MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease', *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), pp. 1007-1014.

Murphy, B. L., Stoll, A. L., Harris, P. Q., Ravichandran, C., Babb, S. M., Carlezon Jr W.A., & Cohen B.M. (2012). 'Omega-3 fatty acid treatment with or without cytidine fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind randomized add-on clinical trial', *Journal of clinical psychopharmacology*, 32(5), pp. 699–703.

Muscaritoli, M. (2021) 'The impact of nutrients on mental health and well-being: insights from the literature', *Frontiers in nutrition*, 8, p. 97.

Nazarinasab, M., Behrouzian, F., Abdi, L., Sadegh Moghaddam, A. A., and Sadeghi, S. (2022) 'Investigating the effect of magnesium supplement in patients with major depressive

disorder under selective serotonin reuptake inhibitor treatment’, *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11(12), pp. 7800-7805.

Neriman P., Özkan S. and Özdel K. (2021) ‘The effect of vitamin D replacement on positive negative and cognitive symptoms of schizophrenia’, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 31(2), pp. 146-152.

O’Donnell, C. P., Allott, K. A., Murphy, B. P., Yuen, H. P., Proffitt, T. M., Papas, A., Moral, J., Pham, T., O’Regan, M. K., Phassouliotis, C., Simpson, R., & McGorry, P. D. (2016) ‘Adjunctive Taurine in First-Episode Psychosis: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study’, *The Journal of clinical psychiatry*, 77(12), pp. e1610–e1617.

Opie, R. S., O’Neil, A., Itsiopoulos, C., and Jacka, F. N. (2015) ‘The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomised controlled trials’, *Public health nutrition*, 18(11), pp. 2074–2093.

Øverland, S., Hysing, M., Krokstad, S., and Steinsbekk, S. (2020) ‘Fish consumption and mental health: a population-based study among Norwegian adolescents’, *Nutritional neuroscience*, 23(6), pp. 445-453.

Parletta, N., Zarnowiecki, D., Cho, J., Wilson, A., Bogomolova, S., Villani, A., Itsiopoulos, C., Niyonsenga, T., Blunden, S., Meyer, B., Segal, L., Baune, B. T., and O’Dea, K. (2019) ‘A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED)’, *Nutritional neuroscience*, 22(7), pp. 474–487.

Patino, L. R., Klein, C. C., Strawn, J. R., Blom, T. J., Tallman, M. J., Adler, C. M., Welge, J. A., and DelBello, M. P. (2021) ‘A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Lithium Versus Quetiapine for the Treatment of Acute Mania in Youth with Early Course Bipolar Disorder’, *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 31(7), pp. 485–493.

Peirce, J. M., and Alviña, K. (2019) ‘The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety’, *Journal of neuroscience research*, 97(10), pp. 1223-1241.

Philip, P., Sagaspe, P., Taillard, J., Mandon, C., Constans, J., Pourtau, L., and Vauzour, D. (2019) ‘Acute intake of a grape and blueberry polyphenol-rich extract ameliorates cognitive

performance in healthy young adults during a sustained cognitive effort', *Antioxidants*, 8(12), p. 650.

Prather, A. A., Vogelzangs, N., and Penninx, B. W. (2015) 'Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)', *Journal of psychiatric research*, 60, pp. 95-102.

Rajizadeh, A., Mozaffari-Khosravi, H., Yassini-Ardakani, M., and Dehghani, A. (2020) 'The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Nutrients*, 12(6), p. 1661.

Reily, N.M., Tang, S., Negrone, A., Gan, D.Z.Q., Sheanoda, V. and Christensen, H. (2023) 'Omega-3 supplements in the prevention and treatment of youth depression and anxiety symptoms: A scoping review', *PloS one*, 18(4), p. e0284057.

Ribeiro, G., Ferri, A., Clarke, G., and Cryan, J. F. (2022) 'Diet and the microbiota–gut–brain-axis: a primer for clinical nutrition', *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 25(6), p. 443.

Sajjadi, S. S., Foshati, S., Haddadian-Khouzani, S., and Rouhani, M. H. (2022) 'The role of selenium in depression: a systematic review and meta-analysis of human observational and interventional studies', *Scientific reports*, 12(1), 1045.

Sánchez-Villegas, A., Martínez-González, M. A., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Covas, M. I., ... & Ros, E. (2013) 'Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial', *BMC Medicine*, 11(1), p. 208.

Saunders E.F.H., Mukherjee D., Myers T., Wasserman E., Hameed A., Bassappa Krishnamurthy V., MacIntosh B., Domenichiello A., Ramsden C.E., and Wang M. (2022). 'Adjunctive dietary intervention for bipolar disorder: a randomized controlled parallel-group modified double-blinded trial of a high n-3 plus low n-6 diet', *Bipolar disorders*, 24(2), pp. 171–184.

Shaffer, J.A., Edmondson, D., Wasson, L.T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., Li, P. and Davidson, K.W. (2014) 'Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Psychosomatic Medicine*, 76(3), pp. 190–196.

Statista (2021) *Mental health in Europe - Statistics & Facts*. [online] Available at: <https://www.statista.com/topics/7916/mental-health-in-europe> (Accessed 2 September 2023).

Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., and Silove, D. (2014) 'The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013', *BMC psychiatry*, 14(1), pp. 1-12.

Su, K. P., Tseng, P. T., Lin, P. Y., Okubo, R., Chen, T. Y., Chen, Y. W., and Matsuoka, Y. J. (2018) 'Association of use of omega-3 polyunsaturated fatty acids with changes in severity of anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis', *JAMA network open*, 1(5), pp. e182327-e182327.

Tarleton, E. K., Littenberg, B., MacLean, C. D., Kennedy, A. G., and Daley, C. (2017) 'Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial' *PLoS ONE*, 12(6), p. e0180067.

Toor, B., Ray, L. B., Pozzobon, A., and Fogel, S. M. (2021) 'Sleep, orexin and cognition. *The Orexin System*', *Basic Science and Role in Sleep Pathology*, 45, pp. 38-51.

Valls-Pedret, C., Lamuela-Raventós, R. M., Medina-Rejon, A., Quintana, M., Corella, D., Pinto, X., and Ros, E. (2012) 'Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk', *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(4), pp. 773-782.

Vellekkatt, F. and Menon, V. (2019) 'Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials', *Journal of Postgraduate Medicine*, 65(2), pp. 74–80.

Wallace, C.J.K., Milev, R., (2021) 'The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review', *Annals of General Psychiatry*, 16(1), p. 14.

Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., and Nelson, R. J. (2020) 'Circadian rhythm disruption and mental health', *Translational psychiatry*, 10(1), p. 28.

Włodarczyk, A., Cubała, W. J., and Stawicki, M. (2021) 'Ketogenic diet for depression: A potential dietary regimen to maintain euthymia?', *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 109, p. 110257.

Won, E., and Kim, Y. K. (2017) ‘An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms’, *International journal of molecular sciences*, 18(12), p. 2679.

Wozniak, J., Farrell, A., DiSalvo, M., Ceranoglu, A., Uchida, M., Vaudreuil, C., Joshi, G., Faraone, S. V., Cook, E., & Biederman, J. (2022). ‘A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial of Omega-3 Fatty Acids and Inositol as Monotherapies and in Combination for the Treatment of Pediatric Bipolar Spectrum Disorder in Children Age 5-12’, *Psychopharmacology bulletin*, 52(4), pp. 31–51.

Yang, Y., Zhou, B., Zhang, S., Si, L., Liu, X., & Li, F. (2023) ‘Prebiotics for depression: how does the gut microbiota play a role?’, *Frontiers in nutrition*, 10, p. 1206468.

Yin, W., Löf, M., Chen, R. et al. (2021) ‘Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study’, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 18(1), p. 153.

Yosae, S., Clark, C. C. T., Keshtkaran, Z., Ashourpour, M., Keshani, P., and Soltani, S. (2022) ‘Zinc in depression: From development to treatment: A comparative/ dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials’, *General hospital psychiatry*, 74, pp. 110–117.

Zhang, S., Lachance, B. B., Mattson, M. P., and Jia, X. (2021) ‘Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases’, *Progress in neurobiology*, 204, p. 102089.

Zhang, Y., Li, Q., Rao, W., Zhou, Y., Zhang, B., Wei, N., & Zhang, H. (2023) ‘The effects of probiotics on depressive symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials’, *Journal of Affective Disorders*, 284, pp. 197-205.