



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος της διαλειμματικής νηστείας στην κατάθλιψη

The role of intermittent fasting in depression

Μπάλτος Άγγελος (3520135)

Νταλούκα Μαρία (3520011)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ντίνας Πέτρος, PhD

Τρίκαλα, 2024

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση αυτής της πτυχιακής εργασίας, θα θέλαμε να εκφράσουμε τις θερμές μας ευχαριστίες σε όλους εκείνους που συνέβαλαν στην επίτευξη αυτού του στόχου. Πρώτα απ' όλα, ευχαριστούμε θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μας, κ. Ντίνα Πέτρο, για την καθοδήγηση που μας προσέφερε και το χρόνο που διέθεσε δίνοντάς μας χρήσιμες συμβουλές και οδηγίες για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας. Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους καθηγητές του Τμήματος Διαιτολογίας Διατροφολογίας Τρικών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη γνώση και την υποστήριξη που μας παρείχαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μας, καθώς και για την ενθάρρυνσή τους. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στις οικογένειές μας για την αμέριστη υποστήριξη, την αγάπη και την κατανόηση που μας έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract	7
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1. Κατάθλιψη.....	9
1.1 Ορισμός	9
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία της κατάθλιψης	9
1.3 Τύποι κατάθλιψης	10
1.4 Διάγνωση και συμπτώματα κατάθλιψης.....	12
1.5 Μηχανισμοί εμφάνισης κατάθλιψης	14
1.6 Αιτιολογία κατάθλιψης.....	16
1.6.1 Γενετικά αίτια.....	16
1.6.2 Κοινωνική απομόνωση	16
1.6.3 Οικονομικοί παράγοντες.....	17
1.6.4 Ψυχοσωματικοί παράγοντες.....	17
1.7 Θεραπεία.....	18
1.7.1 Φαρμακευτική αγωγή - Αντικαταθλιπτικά	18
1.7.2 Ψυχοθεραπεία.....	19
1.7.3 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία	20
1.7.4 Σωματική άσκηση.....	20
Κεφάλαιο 2. Διατροφή και κατάθλιψη	21
2.1 Διατροφικά πρότυπα και κατάθλιψη	21
2.1.1 Μεσογειακή διατροφή και κατάθλιψη	21
2.1.2 Φυτική διατροφή και κατάθλιψη	22
2.1.3 Κετογονική διατροφή και κατάθλιψη	23
2.2 Μακροθρεπτικά και κατάθλιψη	24
2.2.1 Υδατάνθρακες και κατάθλιψη.....	24
2.2.2 Πρωτεΐνες και κατάθλιψη	25
2.2.3 Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και κατάθλιψη	25
2.2.4 Κορεσμένα και τρανς λιπαρά και κατάθλιψη.....	26
2.3 Μικροθρεπτικά συστατικά και κατάθλιψη	26
Κεφάλαιο 3. Διαλειμματική νηστεία	28
3.1 Νηστεία.....	28
3.2 Κατάταξη νηστείας.....	29

3.4 Ορισμός και είδη διαλειμματικής νηστείας	29
3.5 Παρενέργειες διαλειμματικής νηστείας.....	30
3.6 Θετικές επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας	31
3.6.1 Διαλειμματική νηστεία και παχυσαρκία	31
3.6.2 Διαλειμματική νηστεία και καρδιαγγειακά.....	32
3.6.3 Διαλειμματική νηστεία και σακχαρώδης διαβήτης	32
3.6.4 Διαλειμματική νηστεία και κατάθλιψη	33
1. Σκοπός.....	35
2. Μεθοδολογία	35
2.1. Στρατηγική αναζήτησης	35
2.2 Επιλογή Μελετών.....	35
2.3 Εξαγωγή Δεδομένων	36
3. Αποτελέσματα	37
4. Συζήτηση – συμπεράσματα:	46
Βιβλιογραφία.....	50

Περίληψη

Στη παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ο στόχος ήταν να εξεταστεί αναλυτικά πώς τα διάφορα πρωτόκολλα διαλειμματικής νηστείας επηρεάζουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης και να αξιολογηθεί η δυνατότητα χρήσης του συγκεκριμένου πρότυπου διατροφής ως πιθανή παρέμβαση για την κατάθλιψη. Για την αναζήτηση των ερευνητικών πηγών χρησιμοποιήθηκαν δύο βάσεις δεδομένων, το Pubmed και το Scopus μέχρι τον Ιούνιο του 2024 με χρονικό περιορισμό από το 2000 έως και σήμερα χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις κλειδιά ως μέρος κειμένου στον κυρίως τίτλο, στην περίληψη ή στο πλήρες κείμενο. Από την αναζήτηση προέκυψαν 10 μελέτες, με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 3.458 άτομα, οι οποίες ταξινομήθηκαν σε 4 κατηγορίες: α) προοπτικές μελέτες κοόρτης, β) συγχρονικές μελέτες, γ) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, και δ) μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων δεν μας έδωσε μια σαφή εικόνα εφόσον τα ευρήματα ήταν αντικρουόμενα. Σε 4 μελέτες οι βαθμολογίες κατάθλιψης μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά μετά την περίοδο διαλειμματικής νηστείας, ενώ σε 4 δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Επίσης, μια μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην έκβαση της νόσου σε άτομα ≥ 70 ετών αλλά δεν φάνηκαν αλλαγές στις υπόλοιπες ηλικίες του πληθυσμιακού δείγματος. Η τελευταία μελέτη δεν ανέφερε αλλαγές έπειτα από 8 εβδομάδες παρέμβασης αλλά έδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις έπειτα από 4 μήνες παρακολούθησης των συμμετεχόντων. Συνεπώς, λόγω των αντιφατικών ευρημάτων της ανασκόπησης σε συνδυασμό με τους διαφορετικούς μεθοδολογικούς σχεδιασμούς των μελετών δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η διαλειμματική νηστεία ως μια αποτελεσματική παρέμβαση για τη βελτίωση της ψυχικής υγείας και την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Λέξεις κλειδιά: Διαλειμματική νηστεία, κατάθλιψη, μείζονα κατάθλιψη, χρονικά περιορισμένη διατροφή, Ραμαζάνι.

Abstract

In this review the aim was to examine how different intermittent fasting protocols affect symptoms of depression and to evaluate the possibility of using this specific eating pattern as a potential intervention for depression. Two databases were searched, Pubmed and Scopus up until June 2024 with a time limit from 2000 to present. We used appropriate keywords, to identify in the full text, main title or abstract. The search yielded 10 studies, with a total of 3,458 participants, which were classified into 4 categories: a) prospective cohort studies, b) cross-sectional studies, c) randomized controlled trials, and d) non-randomized controlled trials. The evaluation of the results did not give us a clear picture as the findings were conflicting. In four studies depression scores decreased significantly after the intermittent fasting period, while in four studies no significant differences were observed. Also, one study showed statistically significant improvements in disease outcome in people ≥ 70 years, but no changes were seen in the other ages of the population. The latter study reported no changes after eight weeks of intervention, but showed statistically significant improvements after four months. Therefore, due to the contradictory findings of the review along with the different methodological designs of the studies, intermittent fasting cannot be established as an effective intervention for improving mental health and treating depression.

Key words: Intermittent fasting, depression, major depression, time-restricted diet, Ramadan.

Εισαγωγή

Η κατάθλιψη αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες ψυχικές διαταραχές και επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Οι άνθρωποι που πλήττονται από αυτή συχνά βιώνουν σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους με αποτέλεσμα να χάνουν την ικανότητά τους να εργάζονται, να συμμετέχουν σε καθημερινές δραστηριότητες και να διατηρούν τις σχέσεις τους.¹ Η κατάθλιψη έχει κριθεί από την επιστημονική κοινότητα ως σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας. Προκαλεί υψηλή οικονομική επιβάρυνση στην κοινωνία, είτε άμεσα με τα ιατρικά έξοδα για θεραπείες, είτε έμμεσα με μείωση της παραγωγικότητας λόγω απουσίας από την εργασία. Επίσης επηρεάζει σημαντικά την έκβαση άλλων ιατρικών ασθενειών όπως οι καρδιακές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος. Αυτό σημαίνει ότι η παρουσία της συγκεκριμένης ψυχικής νόσου μπορεί να επιδεινώσει την πορεία αυτών των ασθενειών και να δυσκολέψει τη θεραπεία τους.² Οι μέθοδοι θεραπείας για την κατάθλιψη που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η φαρμακευτική αγωγή και οι διάφορες ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Αυτές οι θεραπείες συχνά δεν αποδίδουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Ο υψηλός επιπολασμός, τα υψηλά ποσοστά υποτροπής και αντίστασης στη θεραπεία αποτελούν κίνητρα για την αναζήτηση νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων, ιδιαίτερα διατροφικών στρατηγικών.³

Η διαλείπουσα νηστεία είναι μια τέτοια στρατηγική. Πρόσφατες μελέτες έχουν αρχίσει να εξετάζουν τις πιθανές ψυχολογικές επιπτώσεις της διαλειμματικής νηστείας, ειδικότερα την επίδρασή της στην ψυχική υγεία και την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.⁴ Η διαλειμματική νηστεία ορίζεται ως περίοδοι εθελοντικής αποχής από την κατανάλωση τροφίμων και ποτών, μια πρακτική που ακολουθείται με διάφορους τρόπους από διαφορετικούς πληθυσμούς παγκοσμίως. Επίσης, η νηστεία θεωρείται ότι παρέχει πλεονεκτήματα για την υγεία επειδή προκαλεί πληθώρα μεταβολικών αλλαγών.⁵

Ενώ τα προκαταρκτικά ευρήματα δείχνουν εν μέρει θετικά, οι ακριβείς μηχανισμοί για το πώς η διαλειμματική νηστεία επηρεάζει την ψυχική υγεία δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Υπάρχει ανάγκη για περισσότερες κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και τον καθορισμό των βέλτιστων πρωτοκόλλων για οφέλη ψυχικής υγείας. Επιπρόσθετα, συνιστάται έρευνα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της συγκεκριμένης διατροφής στην κατάθλιψη και τη βιωσιμότητά του με την πάροδο του χρόνου.

Στόχος αυτής της διατριβής είναι να διερευνήσει πώς η διαλείπουσα νηστεία επηρεάζει την κατάθλιψη εξετάζοντας βιολογικές διεργασίες, πρακτικές χρήσεις και πιθανά

πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Θα επανεξετάσει τις τρέχουσες μελέτες και θα διερευνήσει εάν η διαλείπουσα νηστεία μπορεί να αποτελέσει μια χρήσιμη συμπληρωματική θεραπεία για την κατάθλιψη.

Κεφάλαιο 1. Κατάθλιψη

1.1 Ορισμός

Η καταθλιπτική διαταραχή, που συνήθως αναφέρεται ως κατάθλιψη, είναι μια διαδεδομένη πάθηση ψυχικής υγείας με αρνητικό αντίκτυπο στη γνώση, τα συναισθήματα και τις πράξεις ενός ατόμου. Αυτοί που πλήττονται υπομένουν εκτεταμένες περιόδους βαθιάς θλίψης, μειωμένης διάθεσης ή έλλειψης ενθουσιασμού για δραστηριότητες που κάποτε ήταν πηγές ευχαρίστησης.⁶ Η κατάθλιψη ξεχωρίζει από τις τυπικές εναλλαγές της διάθεσης και τις αντιλήψεις του ατόμου για τις καθημερινές καταστάσεις. Η εμβέλειά της είναι εκτεταμένη, επηρεάζοντας διάφορες πτυχές της ζωής, συμπεριλαμβανομένων των διαπροσωπικών συνδέσεων με αγαπημένα πρόσωπα, και των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων. Επιπλέον, μπορεί να παρουσιάσει προκλήσεις τόσο στον ακαδημαϊκό όσο και στον επαγγελματικό τομέα.⁷ Επίσης, η συγκεκριμένη νόσος δεν κάνει διάκριση σε κανένα άτομο, μπορεί να επηρεάσει ανθρώπους κάθε ηλικίας και φύλου και θεωρείται σημαντική αιτία αναπηρίας στον κόσμο. Άτομα που έχουν επιζήσει από κακοποίηση ή έχουν υποστεί σημαντικές απώλειες και άλλους στρεσογόνους παράγοντες της ζωής είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη κατάθλιψης.⁸

1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία της κατάθλιψης

Το 2008, η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή κατατάχθηκε ως η τρίτη κύρια αιτία επιβάρυνσης ασθενειών παγκοσμίως, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Επιπλέον, προβλέπεται ότι έως το 2030, αυτή η συνθήκη θα διεκδικήσει την πρώτη θέση.⁹ Η κατάθλιψη επηρεάζει περίπου το 3,8% του πληθυσμού, με τους ενήλικες να αποτελούν το 5% και τα άτομα άνω των 60 ετών αντιπροσωπεύουν το 5,7% των προσβεβλημένων ενηλίκων. Σχεδόν 280 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως υποφέρουν από κατάθλιψη, με τις γυναίκες να έχουν 1,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να την εμφανίσουν από ότι οι άνδρες (6% των γυναικών και 4% των ανδρών). Δυστυχώς, η κατάθλιψη συμβάλλει σε περισσότερες από 700.000 αυτοκτονίες ετησίως. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η αυτοκτονία είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ατόμων ηλικίας δεκαπέντε έως είκοσι εννέα ετών.⁶ Η υπάρχουσα κρίση κατάθλιψης έχει ενταθεί περαιτέρω από την πανδημία COVID-19. Το 2017, η παγκόσμια

εμφάνιση κατάθλιψης ήταν 3,44%, αλλά τώρα έχει αυξηθεί στο 25%, αντιπροσωπεύοντας μια εκπληκτική επταπλάσια αύξηση.⁸

Κατά την παιδική ηλικία, ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι περίπου 1% έως 2% μεταξύ των 13 ετών, με την ίδια αναλογία ανδρών προς γυναικών. Ωστόσο, καθώς φτάνουν στην ηλικία των 15 ετών, το ποσοστό αντιστοιχεί σε 3% έως 7%, με αναλογία ανδρών προς γυναικών 1:2. Με την έναρξη της εφηβείας, η κατάθλιψη κλιμακώνεται σημαντικά, ιδιαίτερα στις γυναίκες, με δύο έως τέσσερις φορές αύξηση. Οι πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά της εφηβικής κατάθλιψης είναι υψηλότερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος με ποσοστά να κυμαίνονται από 10% έως 13% για τα αγόρια και 12% έως 18% για τα κορίτσια.¹⁰ Μεταξύ των ηλικιωμένων, ο επιπολασμός αυτής της ασθένειας κυμαίνεται από 30% έως 45%. Παρά το γεγονός ότι συνήθως υποδιαγιγνώσκονται σε ηλικιωμένους, οι κλινικές πρωτοβάθμιας περίθαλψης παρατηρούν παρουσίαση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε περίπου 6-9% των ατόμων, ενώ σε οίκους ευγηρίας περίπου 12-14% των ασθενών.¹¹ Στην Ελλάδα η κατάθλιψη παρουσίασε σημαντική αύξηση λόγω της οικονομικής κρίσης που ακολούθησε την παγκόσμια ύφεση του 2008. Το ποσοστό μείζονος κατάθλιψης αυξήθηκε από 3,3% το 2008 σε 12,3% το 2013, ενώ τα ποσοστά αυτοκτονιών αυξήθηκαν κατά σχεδόν 40% μεταξύ του 2009 και του 2014.¹²

1.3 Τύποι κατάθλιψης

Παρόλο που η κατάθλιψη αντιμετωπίζεται ως μια ενιαία κλινική κατάσταση, η διάκρισή της σε διάφορους υπότυπους είναι ουσιαστική για την αποτελεσματική θεραπεία της. Σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR) η κατάθλιψη διακρίνεται σε δύο κύριες κατηγορίες, τη μονοπολική κατάθλιψη και τη διπολική κατάθλιψη. Η μονοπολική κατάθλιψη περιλαμβάνει τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) και τη δυσθυμική διαταραχή. Όσον αφορά τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, υπάρχει σε ένα άτομο όταν έχει συνεχώς χαμηλή διάθεση, απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης, χαμηλή αυτοεκτίμηση, δυσκολία προσοχής, μειωμένη όρεξη, διαταραχή ύπνου, ή σκέψεις αυτοκτονίας. Πρέπει να αποκλειστεί το ιστορικό μανιακών ή υπομανιακών επεισοδίων.¹³ Από την άλλη, η δυσθυμική κατάθλιψη είναι μια διαταραχή της διάθεσης που χαρακτηρίζεται από μακροπρόθεσμα χαμηλού βαθμού καταθλιπτικά συμπτώματα καθώς και από επιμονή των συμπτωμάτων για τουλάχιστον δύο χρόνια.¹⁴ Η διπολική κατάθλιψη περιλαμβάνει τη διπολική κατάθλιψη I, η οποία χαρακτηρίζεται από επεισόδια μανίας, τη διπολική κατάθλιψη II με επεισόδια υπομανίας και την κυκλοθυμική διαταραχή με χαρακτηριστικό της τις κυκλικές εναλλαγές διάθεσης. Η διπολική διαταραχή είναι επίσης

γνωστή ως μανιοκαταθλιπτική νόσος και επηρεάζει το 1-2% του παγκόσμιου πληθυσμού. Χαρακτηρίζεται από εναλλασσόμενα επεισόδια κατάθλιψης και μανίας ή υπομανίας, με περιόδους φυσιολογικής διάθεσης. Στην φάση της κατάθλιψης, τα συμπτώματα μοιάζουν με την MDD, ενώ στη φάση της μανίας, το άτομο μπορεί να έχει αυξημένη ενέργεια, μειωμένη ανάγκη για ύπνο, και υπερβολική αυτοπεποίθηση. Τα επεισόδια αυτά συνήθως διαρκούν τουλάχιστον μία εβδομάδα και προκαλούν σημαντική επιδείνωση στην ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα του ατόμου.¹⁵

Υπάρχουν και άλλοι τύποι κατάθλιψης που περιλαμβάνονται στο φάσμα των διαταραχών της διάθεσης, κάθε τύπος έχει τα δικά του βαθμό σοβαρότητας και τα δικά του χαρακτηριστικά. Παρακάτω περιγράφονται μερικά από τα πιο κοινά είδη:

- **Μελαγχολική κατάθλιψη:** ή μελαγχολικός τύπος μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, είναι μια πολύ σοβαρή μορφή κατάθλιψης που επηρεάζει περίπου το ένα τρίτο ή το ένα τέταρτο των ατόμων και χαρακτηρίζεται από έντονη θλίψη και απώλεια ευχαρίστησης. Ακόμα και ευχάριστα γεγονότα δεν μπορούν να φέρουν χαρά ή ευχαρίστηση. Τα συμπτώματα τείνουν να είναι πιο έντονα το πρωί.¹⁶
- **Εποχιακή συναισθηματική διαταραχή (Seasonal Affective Disorder - SAD):** εμφανίζεται κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων εποχών, συνήθως το φθινόπωρο ή το χειμώνα, και συνδέεται με την έλλειψη φυσικού φωτός του ηλίου. Οι πάσχοντες μπορεί να αισθάνονται έντονη θλίψη, κόπωση και αλλαγές στην όρεξη και τον ύπνο. Ο επιπολασμός της είναι αρκετά υψηλός και επηρεάζει ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, περίπου 0,5% έως 2,4% στο γενικό πληθυσμό στη διάρκεια της ζωής του και 10% έως 20% των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη.¹⁷
- **Ψυχωτική κατάθλιψη:** συνδυάζει σοβαρή κατάθλιψη με ψυχωτικά συμπτώματα, όπως ψευδαισθήσεις και παραληρήματα. Οι ψευδαισθήσεις μπορεί να περιλαμβάνουν φωνές που δεν υπάρχουν, ενώ τα παραληρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν παράλογες πεποιθήσεις καθιστώντας δύσκολη την ανταπόκριση στις καθημερινές απαιτήσεις της ζωής.¹⁸
- **Περιγεννητική κατάθλιψη:** είναι η κατάθλιψη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, προγεννητική κατάθλιψη ή μετά τη γέννηση του μωρού, επιλόχεια κατάθλιψη. Εμφανίζεται σε νέες μητέρες συνήθως μέσα σε τέσσερις εβδομάδες μετά τον τοκετό. Χαρακτηρίζεται από αισθήματα ακραίας θλίψης άγχους και εξάντλησης που δυσκολεύουν τη φροντίδα του μωρού και την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων.¹⁹

- **Προεμμηνορροϊκή δυσφορική διαταραχή (Premenstrual Dysphoric Disorder - PMDD):** είναι μια σοβαρή μορφή προεμμηνορρυσιακού συνδρόμου (PMS) που χαρακτηρίζεται από εναλλαγές της διάθεσης, συναισθηματική φόρτιση, άγχος και καταθλιπτικά συμπτώματα, συνήθως την τελευταία εβδομάδα πριν την έναρξη της εμμηνόρροιας.²⁰
- **Μικρή καταθλιπτική διαταραχή:** γνωστή και ως υποκατάθλιψη, είναι μια ηπιότερη μορφή κατάθλιψης με λιγότερα από πέντε συμπτώματα που διαρκούν λιγότερο από δύο εβδομάδες. Παρά το ότι τα συμπτώματα είναι ηπιότερα, εξακολουθούν να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ατόμου. Η μικρή καταθλιπτική διαταραχή μπορεί να είναι παροδική ή χρόνια και συχνά αντιμετωπίζεται με ψυχοθεραπεία.²¹
- **Μικτή κατάθλιψη:** είναι μια κατάσταση με συναισθηματική αστάθεια που διαρκεί τουλάχιστον δύο εβδομάδες και συνοδεύεται από τουλάχιστον τρία συμπτώματα μανίας.²²
- **Άτυπη κατάθλιψη:** παρουσιάζει τα ίδια συμπτώματα με τη μείζονα κατάθλιψη, με εξαίρεση την υπερκατανάλωση τροφής ιδιαίτερα για υδατάνθρακες και την αύξηση του βάρους. Οι ασθενείς μπορεί να κοιμούνται υπερβολικά, περισσότερο από το συνηθισμένο. Πρόκειται τις πιο πολλές φορές, για χρόνια κατάσταση που κάνει την εμφάνισή της σε πρώιμη ηλικία, συνήθως στην εφηβεία, μεγαλύτερης συχνότητας στις γυναίκες.²³

1.4 Διάγνωση και συμπτώματα κατάθλιψης

Η ακριβής διάγνωση της κατάθλιψης κρίνεται απαραίτητη, καθώς πάνω από το 50% των ψυχιατρικών ασθενών χρειάζεται να λάβει μια σειρά από συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα για μήνες ή και χρόνια. Ωστόσο, δεν υπάρχει εργαστηριακό τεστ για την αξιολόγηση της κατάθλιψης, με αποτέλεσμα η διάγνωση της νόσου να πραγματοποιείται κυρίως με βάση ορισμένα κλινικά κριτήρια, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων.²⁴ Έτσι, σύμφωνα με τις πρόσφατες ανακοινώσεις της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM-5), τα συμπτώματα της κατάθλιψης περιλαμβάνουν:

- Καταθλιπτική διάθεση το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε μέρα.
- Σημαντικά μειωμένο ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση για όλες ή σχεδόν όλες τις δραστηριότητες το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, σχεδόν κάθε μέρα.
- Σημαντική απώλεια βάρους όταν το άτομο δεν εκτελεί δίαιτα ή αύξηση βάρους ή μείωση ή αύξηση της όρεξης σχεδόν κάθε μέρα.
- Αϋπνία ή υπερυπνία σχεδόν κάθε μέρα.

- Ψυχοκινητική διέγερση ή καθυστέρηση σχεδόν καθημερινά.
- Κούραση ή απώλεια ενέργειας σχεδόν κάθε μέρα.
- Αισθήματα αναξιότητας ή υπερβολικής ή ακατάλληλης ενοχής σχεδόν κάθε μέρα.
- Μειωμένη ικανότητα σκέψης ή συγκέντρωσης, ή αναποφασιστικότητας, σχεδόν κάθε μέρα.
- Επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου, επαναλαμβανόμενοι ιδεασμοί αυτοκτονίας χωρίς συγκεκριμένο σχέδιο ή απόπειρα αυτοκτονίας ή συγκεκριμένο σχέδιο αυτοκτονίας.

Για να είναι διαγνωσμένη η συγκεκριμένη ψυχική νόσος θα πρέπει ένα άτομο να εμφανίζει πέντε ή περισσότερα συμπτώματα για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ενώ τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι είτε η καταθλιπτική διάθεση, είτε η απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης. Επίσης, σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι προκειμένου να αποτελούν διαγνωστικά κριτήρια τα συμπτώματα θα πρέπει να προκαλούν κλινικά σημαντική δυσφορία ή έκπτωση σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς ή άλλους σημαντικούς τομείς της λειτουργικότητας και δεν πρέπει να μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις μιας ουσίας ή σε άλλη ιατρική κατάσταση.²⁵

Πολλές φορές, όμως, ένα άτομο με διαγνωσμένη κατάθλιψη μπορεί να έχει επιπλέον συμπτώματα που μπορούν να επηρεάσουν τη συμπεριφορά του ή τη συναισθηματική και σωματική του κατάσταση. Πιο αναλυτικά, ένα τέτοιο άτομο μπορεί να αντιμετωπίσει συναισθηματικές αλλαγές καθώς τείνει να αισθάνεται μέσα στη καθημερινότητά του θλίψη, ευερεθιστότητα, ενοχή, άγχος, αίσθημα αδυναμίας ή απελπισίας, θυμό ή/και απότομες αλλαγές της διάθεσης. Επίσης, η σκέψη ενός ατόμου με κατάθλιψη μπορεί να επηρεάζεται αρνητικά καθώς συχνά κυριαρχούν πολλές απαισιόδοξες σκέψεις στο μυαλό του όπως η σύγχυση, η αυτοκτονική σκέψη, η αυστηρή αυτοκριτική και η αναποφασιστικότητα, ενώ παράλληλα παρατηρείται και μείωση συγκέντρωσης. Όσον αφορά τις συμπεριφορικές του αλλαγές, ένας άνθρωπος με κατάθλιψη γενικώς τείνει να απομονώνεται από το κοινωνικό του περιβάλλον το οποίο συνήθως τον οδηγεί στο να παραμελεί τον εαυτό του είτε σε εξωτερικό είτε σε εσωτερικό επίπεδο, να χάνει τα κίνητρα που είχε και να μετατρέπεται σε νωχελικό άτομο. Τέλος, σε σωματικό επίπεδο το άτομο με κατάθλιψη είναι πιθανό να υποφέρει από κόπωση, ακανόνιστο ύπνο ή αϋπνία ή υπερβολικό ύπνο και αύξηση ή απώλεια βάρους, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά με άμεσο τρόπο τη σωματική του ευημερία.²⁶

1.5 Μηχανισμοί εμφάνισης κατάθλιψης

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων έχουν μελετηθεί τον προηγούμενο αιώνα, προτείνοντας έτσι, η παγκόσμια βιβλιογραφία ορισμένες θεωρίες. Η πρώτη θεωρία περιλαμβάνει την υπόθεση των μονοαμινών της κατάθλιψης, η οποία προτάθηκε από τον επιστήμονα Joseph Schildkraut. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η ανεπάρκεια νευρομεσολαβητών μονοαμίνης, δηλαδή της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης σε συγκεκριμένες δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της κατάθλιψης.²⁷ Η απόδειξη αυτής της υπόθεσης προήλθε από κλινικές παρατηρήσεις και δοκιμές σε πειραματόζωα, οι οποίες έδειξαν ότι το αντιυπερτασικό φάρμακο ρεζερπίνη, το οποίο προκαλεί εξάντληση των αποθεμάτων σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης προκάλεσε καταθλιπτικά συμπτώματα.²⁸

Άλλη θεωρία σχετικά με την παθογένεση της συγκεκριμένης νόσου βασίζεται στις ενδοκρινικές δυσλειτουργίες που μπορούν να συμβούν στον οργανισμό. Συγκεκριμένα, μια ποικιλία ορμονικών ανωμαλιών, όπως οι μεταβολές στα επίπεδα της κορτιζόλης, της αυξητικής ορμόνης και των θυρεοειδικών ορμονών υποδεικνύουν δυσλειτουργίες στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (σύστημα HPA), ο οποίος σχετίζεται με τη νόσο.²⁹ Μάλιστα, έχει αναφερθεί πως οι τραυματικές εμπειρίες σε πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμα απορυθμισμένο άξονα HPA, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη ψυχικών διαταραχών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Για παράδειγμα, σε μια μηχανιστική μελέτη βρέθηκε πως τα πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε στέρηση της μητρικής φιγούρας έχουν αναπτύξει δυσλειτουργία στην απόκριση του άξονα HPA στο άγχος στην ενήλικη ζωή.³⁰

Μια ακόμα θεωρία σχετικά με την παθοφυσιολογία της συγκεκριμένης ψυχικής νόσου περιλαμβάνει τη διαταραγμένη προσαρμογή των νευρωνικών συστημάτων. Ειδικότερα, φαίνεται πως η κατάθλιψη θα μπορούσε να προκύψει από την αδυναμία των αντιδράσεων στο στρες ή άλλων νευρικών ερεθισμάτων να προσαρμοστούν καταλλήλως. Έτσι, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορούν να δράσουν διορθώνοντας αυτή τη δυσλειτουργία, προκαλώντας άμεσα τις κατάλληλες προσαρμοστικές αποκρίσεις.³¹ Επίσης, ο BDNF είναι ένας νευροτροφικός παράγοντας που εκφράζεται στον ιππόκαμπο και συμμετέχει σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών. Μια από τις λειτουργίες του είναι ότι μπορεί να ενισχύσει τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο. Το ενδιαφέρον της υπόθεσης είναι ότι τα υψηλά επίπεδα BDNF έχουν προστατευτική δράση έναντι της παθογένεσης της κατάθλιψης, ενώ τα χαμηλά επίπεδα BDNF ορού έχουν συνδεθεί θετικά με την κατάθλιψη.³² Ωστόσο, σημαντικό αποτελεί το

γεγονός ότι οι νευρολογικές οδοί που μπορούν να επηρεάσουν δυνητικά την εμφάνιση κατάθλιψης επηρεάζονται από την ύπαρξη φλεγμονής, οξειδωτικού στρες, μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και από το μικροβίωμα του εντέρου, παράγοντες που αποδεδειγμένα μπορούν να βελτιωθούν μέσω της διατροφής.³³

Όσον αφορά την φλεγμονή, μελέτες έχουν αποδείξει πως περίπου το 25% των ψυχιατρικών ασθενών εμφανίζουν υψηλά επίπεδα φλεγμονής στον οργανισμό τους.³⁴ Ειδικότερα, η έκθεση ενός ατόμου σε στρεσογόνους παράγοντες έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας φλεγμονώδους απόκρισης στον οργανισμό του, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί ορισμένα φλεγμονώδη μόρια, συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών, των χημειοκινών και των προσταγλανδινών. Ως εκ τούτου, αυτά τα φλεγμονώδη μόρια έχουν επίδραση στα φυσιολογικά μονοπάτια που σχετίζονται με τις διαταραχές της διάθεσης, όπως ο μεταβολισμός των νευροδιαβιβαστών και η νευροενδοκρινική λειτουργία.³⁵ Μάλιστα, υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι τα άτομα που ακολουθούν φλεγμονώδη πρότυπα διατροφής, όπως η δυτικού τύπου διατροφή, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κατάθλιψη με την πάροδο του χρόνου.³⁶

Το οξειδωτικό στρες, δηλαδή η ανισορροπία στις οξειδωτικές και στις αντιοξειδωτικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στον οργανισμό, είναι γνωστό πως μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό τραυματισμό των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA. Ωστόσο, έχει φανεί πως το οξειδωτικό στρες μπορεί επίσης να δράσει ως μηχανιστική οδός για την ανάπτυξη της κατάθλιψης.³⁷ Βέβαια, πέρα από τις άμεσες επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες στην υγεία, η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, δηλαδή τα μόρια που δημιουργούνται λόγω του οξειδωτικού στρες μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ανάπτυξη φλεγμονής, τα οποία όπως αναφέρθηκε προηγουμένως συσχετίζονται με την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών. Μια μετα-ανάλυση 115 μελετών ανέδειξε ότι τα άτομα με κατάθλιψη είχαν αυξημένους δείκτες οξειδωτικού στρες και αντίστοιχα χαμηλότερους αντιοξειδωτικούς δείκτες σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Μάλιστα, στην ίδια μετα-ανάλυση, βρέθηκε επίσης ότι οι δείκτες οξειδωτικού στρες μειώθηκαν έπειτα από την εφαρμογή της αντικαταθλιπτικής θεραπείας στα άτομα με κατάθλιψη, το οποίο αποτελεί σημαντικό εύρημα για την αιτιώδη σχέση μεταξύ οξειδωτικού στρες και κατάθλιψης.³⁸

1.6 Αιτιολογία κατάθλιψης

1.6.1 Γενετικά αίτια

Παρά το γεγονός ότι η κατάθλιψη είναι μια πολυπαραγοντική ψυχική διαταραχή, με τους κύριους παράγοντες κινδύνου να αποτελούν οι περιβαλλοντικοί, οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται πως αποτελούν εξίσου σημαντικοί στην εμφάνισή της, καθώς σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πληθυσμό διδύμων η κληρονομικότητα του νοσήματος έχει υπολογιστεί ότι αγγίζει το 37%.³⁹ Μάλιστα, ορισμένες μελέτες αποκαλύπτουν ότι τα ποσοστά κατάθλιψης στα παιδιά σχολικής και εφηβικής ηλικίας με μητέρες που έχουν διαγνωσθεί με κατάθλιψη είναι μεταξύ 20% και 41%, με τη μεταβλητότητα εντός αυτού του εύρους να επηρεάζεται από τη σοβαρότητα της κατάθλιψης των γονέων. Ωστόσο, σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι τα ποσοστά κατάθλιψης δεν είναι απλά υψηλότερα σε αυτά τα παιδιά, αλλά η κατάθλιψή τους σε σύγκριση με αυτήν των παιδιών ίδιας ηλικίας που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης, έχει μικρότερη ηλικία έναρξης, μεγαλύτερη διάρκεια και σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής.⁴⁰ Όσον αφορά την επίδραση συγκεκριμένων γονιδίων στη νόσο, έχει φανεί μέσω μιας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε το 2019 πως οι επιγενετικές αλλαγές στα γονίδια NRC31, BDNF, FKBP5, SKA2, OXTR, LINGO3, POU3F1 και ITGB1 συσχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου.⁴¹ Από την άλλη, ένας όγκος ερευνητικών δεδομένων υποδηλώνει ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η οποία κληρονομείται αποκλειστικά από τη μητέρα, μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, η νόσος βρέθηκε να σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή mtROS, δηλαδή τις δραστικές μορφές οξυγόνου που παράγονται από τα μιτοχόνδρια, η οποία ουσιαστικά υποδεικνύει δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων.⁴²

1.6.2 Κοινωνική απομόνωση

Οι κοινωνικές σχέσεις αποτελούν θεμελιώδες συστατικό για την ανθρώπινη ζωή. Παρόλα αυτά, η κοινωνική απομόνωση είναι ένα φαινόμενο που εμφανίζεται συχνά στον πληθυσμό και περιλαμβάνει έλλειψη κοινωνικής δραστηριότητας και μείωση κοινωνικών επαφών. Όσον αφορά τη σχέση της με την κατάθλιψη, η κοινωνική απομόνωση ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους έχει προταθεί πως επηρεάζει τη ψυχοκοινωνική ευημερία, καθώς δεδομένα δείχνουν πως οι ηλικιωμένοι που ζουν μόνοι είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην εμφάνιση κατάθλιψης.⁴³ Επίσης, μια μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε το 2016, έδειξε πως οι κοινωνικά απομονωμένοι ενήλικες βιώνουν υψηλότερο βαθμό μοναξιάς και αυξημένες

πιθανότητες εμφάνισης κατάθλιψης, υποδεικνύοντας πως η κοινωνική αλληλεπίδραση προσφέρει σημαντικά οφέλη στην ψυχική υγεία.⁴⁴

1.6.3 Οικονομικοί παράγοντες

Ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες που φαίνεται να συνδέεται με την κατάθλιψη είναι η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Αυτό αποδεικνύεται από τη διεξαγωγή μιας συστηματικής ανασκόπησης με μετα-ανάλυση, η οποία περιλάμβανε 21 μελέτες παρατήρησης που είχαν ως δείγμα πληθυσμού συνολικά 35.160 φοιτητές, με το κύριο εύρημα να είναι πως τα άτομα που είχαν χαμηλό μηνιαίο κατά κεφαλήν εισόδημα στο νοικοκυριό τους είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνιση κατάθλιψης. Μάλιστα, στην ίδια μελέτη παρουσιάστηκε ότι ο επιπολασμός κατάθλιψης ήταν ιδιαίτερα αυξημένος και στα άτομα που είχαν οικονομικά χρέη.⁴⁵ Επίσης, σε μια μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε το 2016, διαπιστώθηκε ότι οι ενήλικες με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση στην παιδική ηλικία είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης σε σχέση με όσους είχαν μέση ή υψηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση.⁴⁶ Έτσι, φαίνεται πως τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές ενδιαφέρονται ολοένα και περισσότερο να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ εισοδήματος και κατάθλιψης, με αποτέλεσμα να έχουν προταθεί αρκετοί λόγοι για τους οποίους υπάρχει αυτή η σχέση. Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι καθώς αυξάνονται οι εισοδηματικές ανισότητες, τα άτομα με χαμηλό εισόδημα βιώνουν οικονομική ανασφάλεια και ντροπή, δηλαδή συναισθήματα που συνδέονται με χαμηλή αυτοεκτίμηση, άγχος και κοινωνική απομόνωση, αυξάνοντας έτσι με τη σειρά τους τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης.⁴⁷

1.6.4 Ψυχοσωματικοί παράγοντες

Σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι αρκετές μελέτες υποστηρίζουν πως διάφοροι ψυχοσωματικοί παράγοντες όπως το στρες, η επαγγελματική εξουθένωση και η ύπαρξη ασθενειών συσχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης. Ειδικότερα, σε μια συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2008 φάνηκε πως τα στρεσογόνα γεγονότα που μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τη ζωή ενός ατόμου σχετίζονται σημαντικά με τη συχνότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Μεταξύ των στρεσογόνων γεγονότων αναφέρθηκαν το άγχος λόγω πολέμου, τα προβλήματα στέγασης, τα προβλήματα χωρισμού από αγαπημένο πρόσωπο ή στενό φίλο, τα σοβαρά συζυγικά προβλήματα και η απώλεια ενός συγγενή.⁴⁸ Επίσης, σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα αγχωτικά γεγονότα όπως το διαζύγιο ή ο χωρισμός, τα σοβαρά προβλήματα στέγασης, η νοσηρότητα, η απώλεια εργασίας και τα εργασιακά προβλήματα συσχετίζονταν θετικά με την ύπαρξη κατάθλιψης στο πληθυσμιακό δείγμα της έρευνας.⁴⁹ Μια

άλλη μελέτη που διεξήχθη το 2011 σε μετανάστες εργάτες έδειξε συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και πολλών ωρών εργασίας, τονίζοντας τη σημασία της επαγγελματικής εξουθένωσης στην συγκεκριμένη ψυχική νόσο.⁵⁰ Τέλος, ένα κοινό εύρημα που αναφέρθηκε σε ορισμένες μελέτες ήταν ότι άτομα που πάσχουν από χρόνιες νόσους όπως επιληψία, σκλήρυνση κατά πλάκας, σακχαρώδη διαβήτη, διατροφικές διαταραχές και υπερθυρεοειδισμό είναι πιο πιθανό να πάσχουν από κατάθλιψη σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς νόσους.⁵¹⁻⁵⁴

1.7 Θεραπεία

Η θεραπεία για την κατάθλιψη συνήθως περιλαμβάνει έναν συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής, ψυχοθεραπείας, αλλαγές στον τρόπο ζωής και μερικές φορές άλλες παρεμβάσεις. Η εκάστοτε προσέγγιση εξαρτάται από τη σοβαρότητα της κατάθλιψης, τις ατομικές προτιμήσεις και τυχόν υποκείμενους παράγοντες που συμβάλλουν στην πάθηση.⁵⁵

1.7.1 Φαρμακευτική αγωγή - Αντικαταθλιπτικά

Τα αντικαταθλιπτικά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων διαταραχών της διάθεσης. Δρουν στοχεύοντας νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο που πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αντικαταθλιπτικών, το καθένα με τον δικό του μηχανισμό δράσης και πιθανές παρενέργειες.⁵⁶

- ✓ **Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs):** Δρουν εμποδίζοντας την επαναρρόφηση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο, η οποία βοηθά στην αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης που είναι διαθέσιμα για χρήση στα νευρικά κύτταρα. Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που πιστεύεται ότι συμβάλλει στα συναισθήματα ευεξίας και ευτυχίας. Οι παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, αϋπνία, υπνηλία και σεξουαλική δυσλειτουργία.⁵⁷
- ✓ **Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs):** Λειτουργούν παρόμοια με τους SSRI, αλλά στοχεύουν και τη νορεπινεφρίνη εκτός από τη σεροτονίνη. Η νορεπινεφρίνη εμπλέκεται στην απόκριση «πάλης ή φυγής» του οργανισμού και παίζει ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης.⁵⁸ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν ζάλη, πονοκέφαλο, εφίδρωση, αυξημένη αρτηριακή πίεση και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.⁵⁹
- ✓ **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs):** Δρουν επίσης αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, παρόμοια με τα SSRI και τα SNRI. Είναι μια παλαιότερη κατηγορία αντικαταθλιπτικών και γενικά χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά σήμερα λόγω της πιθανότητας περισσότερων παρενεργειών. Οι

παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, θολή όραση, κατακράτηση ούρων, αύξηση σωματικού βάρους και σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν ακόμη και αιφνίδιο θάνατο.⁶⁰

- ✓ **Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ):** Δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο μονοαμινοξειδάση, το οποίο διασπά νευροδιαβιβαστές, όπως η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη και η ντοπαμίνη. Αναστέλλοντας αυτό το ένζυμο, οι ΜΑΟΙ αυξάνουν τα επίπεδα αυτών των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Οι παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν διατροφικούς περιορισμούς και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα καθώς επίσης αύξηση βάρους κόπωση και υπόταση.⁶⁰

1.7.2 Ψυχοθεραπεία

Ενώ τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα θεωρούνται επί του παρόντος η τυπική θεραπεία, υπάρχουν πολλά άτομα που δεν μπορούν να ανεχθούν τις παρενέργειες και προτιμούν να μην παραμείνουν σε φαρμακευτική αγωγή επ' αόριστον. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα παιδιά και τους εφήβους.⁶¹ Ως αποτέλεσμα, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη ψυχοθεραπεία ως εναλλακτική λύση στη μακροχρόνια χρήση αντικαταθλιπτικών για τη θεραπεία και την πρόληψη της υποτροπής.

- **Γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (CBT):** Έχει υιοθετηθεί ευρέως ως θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής σε πολλές χώρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά ή ως αυτόνομη επιλογή για ασθενείς που επιθυμούν να διακόψουν τη φαρμακευτική αγωγή αλλά εξακολουθούν να χρειάζονται προληπτικά μέτρα.⁶² Η θεραπεία CBT συνήθως έχει στόχο την αλλαγή προτύπων σκέψης και προτύπων συμπεριφοράς, καθώς μέσω αυτής τα άτομα μαθαίνουν να αμφισβητούν και να αναδιαμορφώνουν τις αρνητικές πεποιθήσεις, να αναπτύσσουν στρατηγικές αντιμετώπισης και να βελτιώνουν τις δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων. Αυτή η θεραπεία βοηθά τα άτομα να σπάσουν τον κύκλο της αρνητικής σκέψης και συμπεριφοράς που μπορεί να επιδεινώσει την κατάθλιψη. Περιλαμβάνει παραδοσιακές ομαδικές συνεδρίες ή πρόσωπο με πρόσωπο, της καθοδηγούμενης CBT που βασίζεται στο Διαδίκτυο (ICBT) και της μη καθοδηγούμενης ICBT.⁶³
- **Συστημική θεραπεία (ST):** Η συστημική θεραπεία είναι μια μορφή ψυχοθεραπείας που επικεντρώνεται στα πολύπλοκα ανθρώπινα συστήματα, τόσο ψυχολογικά όσο και διαπροσωπικά. Αυτή η προσέγγιση εστιάζει στις σχέσεις και τις αλληλεπιδράσεις, χρησιμοποιώντας κυκλικά μοντέλα παθογένειας. Συνήθως, η ST περιλαμβάνει εργασία

με ασθενείς, τις οικογένειές τους, καθώς και με άλλους σημαντικούς ανθρώπους, όπως δασκάλους και φίλους, χωρίς να περιορίζεται σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον.⁶⁴

1.7.3 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) είναι μια μέθοδος θεραπείας κατά την οποία πραγματοποιείται σκόπιμη πρόκληση μιας σύντομης κρίσης στον εγκέφαλο μέσω μικροσκοπικών ηλεκτρικών ρευμάτων, υπό γενική αναισθησία.. Τα συμπτώματα ορισμένων παθήσεων ψυχικής υγείας φαίνεται να αναστρέφονται γρήγορα με την ECT λόγω αλλαγών στη χημεία του εγκεφάλου. Αν και μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό για όλους, το ECT βοηθά συχνά μετά την ολοκλήρωση ενός πλήρους κύκλου θεραπείας και όταν άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει. Οι πρώιμες θεραπείες ECT που είχαν ως αποτέλεσμα απώλεια μνήμης, σπασμένα οστά και άλλες σοβαρές παρενέργειες, οφείλονται σε χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ηλεκτρικής χωρίς αναισθησία.⁶⁵

1.7.4 Σωματική άσκηση

Όπως προαναφέρθηκε, η χρήση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και η συμμετοχή ενός ατόμου με κατάθλιψη σε πρόγραμμα ψυχοθεραπείας έχουν χαρακτηριστεί ως αποτελεσματικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία της κατάθλιψης, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις η επίδραση τους μπορεί να θεωρηθεί αμφιλεγόμενη, καθώς δεν ανταποκρίνονται αποτελεσματικά όλα τα άτομα σε αυτές τις θεραπείες. Έτσι, τα τελευταία χρόνια η σωματική άσκηση έχει προταθεί από τη βιβλιογραφία ως ένα εναλλακτικό εργαλείο για τη μετρίαση των συμπτωμάτων της νόσου, καθώς συγκριτικά με τις υπόλοιπες θεραπείες είναι πιο οικονομική και μπορεί να έχει ευρύτερη εμβέλεια και συμμετοχή. Ακόμα, η σωματική άσκηση σε σύγκριση με τη φαρμακοθεραπεία έχει αποδεδειγμένα λιγότερες παρενέργειες.⁶⁶

Αρχικά, μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων παρεμβάσεων έδειξε ότι συγκριτικά με την φαρμακευτική αγωγή, η σωματική άσκηση επιδρά το ίδιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της συγκεκριμένης νόσου, εύρημα το οποίο μπορεί να αποτελέσει πολύ χρήσιμο για τις μελλοντικές παρεμβάσεις θεραπείας των ασθενών με κατάθλιψη.⁶⁷ Επίσης, σε μια συστηματική ανασκόπηση ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων παρεμβάσεων βρέθηκε πως τα οφέλη της σωματικής άσκησης ήταν ανάλογα με την έντασή της, με την πιο έντονη δραστηριότητα να έχει και πιο ωφέλιμα αποτελέσματα. Σε αυτήν την συστηματική ανασκόπηση σημαντικό αποτέλεσε το γεγονός ότι τα οφέλη ήταν εξίσου αποτελεσματικά και για τα άτομα με συννοσηρότητες, όπως και για τα άτομα με

διαφορετικά επίπεδα κατάθλιψης. Οι αποτελεσματικότεροι τρόποι άσκησης φάνηκε πως ήταν το περπάτημα, το τζόκινγκ, η γιόγκα, η προπόνηση με αντιστάσεις και ο χορός.⁶⁸

Όσο αφορά τους πιθανούς μηχανισμούς της σωματικής άσκησης στη μείωση της έντασης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, έχει διαπιστωθεί πως η αερόβια άσκηση μπορεί να αλλάξει τους νευροδιαβιβαστές μονοαμίνης, αυξάνοντας τα επίπεδα σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης και μειώνοντας τα επίπεδα της κορτιζόλης, τα οποία συμβάλλουν στην ανακούφιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.⁶⁹ Επίσης, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους φάνηκε πως η αερόβια άσκηση συσχετίστηκε με την αύξηση των συγκεντρώσεων του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στον εγκέφαλο, το οποίο δρα προστατευτικά στην εμφάνιση κατάθλιψης.⁷⁰ Από την άλλη μεριά, έχει προταθεί πως η αντικαταθλιπτική δράση της αναερόβιας άσκησης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ρύθμισης των πομπών μονοαμίνης και των νευροανοσολογικών δεικτών.⁷¹

Κεφάλαιο 2. Διατροφή και κατάθλιψη

2.1 Διατροφικά πρότυπα και κατάθλιψη

Αδιαμφισβήτητα, η εύρεση τροποποιήσιμων παραγόντων πέρα από τις κλασσικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της κατάθλιψης αποτελεί μείζον ζήτημα στη σημερινή εποχή, καθώς δεδομένα δείχνουν πως περίπου το 30% των ασθενών με κατάθλιψη αποτυγχάνει να ανταποκριθεί επαρκώς στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα.⁷² Έτσι, τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει ασχοληθεί με την πιθανή σχέση μεταξύ της διατροφής και της κατάθλιψης, με τη Διεθνή Εταιρεία Διατροφικής Ψυχιατρικής Έρευνας να προτείνει τους διατροφικούς παράγοντες ως πολλά υποσχόμενους για την πρόληψη και τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών.⁷³ Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται στον κλάδο των ιατρικών επιστημών ο όρος της διατροφικής ψυχιατρικής, η οποία δείχνει τη σχέση μεταξύ διατροφής και ψυχολογίας και εστιάζει στο ρόλο των διατροφικών προτύπων σε καταστάσεις ψυχικής υγείας όπως η κατάθλιψη.⁷⁴ Τα διατροφικά πρότυπα ουσιαστικά διαμορφώνονται από την ποικιλία και την ποιότητα των ομάδων τροφίμων που περιλαμβάνουν, καθώς και από την ποσότητα και τη συχνότητα που καταναλώνονται. Έτσι, αξιολογούνται βάση της συμπερίληψης ή του αποκλεισμού των διαφόρων τροφίμων και ποτών.⁷⁵

2.1.1 Μεσογειακή διατροφή και κατάθλιψη

Επί του παρόντος, το διατροφικό πρότυπο που θεωρείται ως το πιο υποσχόμενο θεραπευτικό διατροφικό εργαλείο για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης είναι η

μεσογειακή διατροφή, η οποία μάλιστα παρουσιάζεται ως ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά μοντέλα παγκοσμίως.⁷⁶ Το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, οσπρίων, ξηρών καρπών και ελαιόλαδου, μέτρια κατανάλωση ψαριών, γαλακτοκομικών και αλκοόλ και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και γλυκών. Από διατροφική άποψη, η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και φυτικές ίνες, τα οποία εξηγούν πολλά από τα διατροφικά οφέλη της. Επίσης, περιλαμβάνει υψηλή συνολική πρόσληψη λίπους, αλλά χαμηλή κορεσμένων λιπαρών και ζωικών πρωτεϊνών.⁷⁷ Όσον αφορά τη σχέση της με την κατάθλιψη, μια μεγάλη μελέτη κοόρτης διάρκειας 20 ετών με δείγμα πληθυσμού σχεδόν 42.000 γυναίκες έδειξε πως τα άτομα που είχαν υψηλή ή μέτρια προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο κατάθλιψης σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν χαμηλή προσκόλληση.⁷⁸ Ομοίως, μια μετα-ανάλυση έδειξε πως η υψηλότερη τήρηση ενός μεσογειακού τύπου διατροφής συσχετίστηκε με 30% μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση κατάθλιψης.⁷⁹ Επίσης, μια μονή-τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 12 εβδομάδων με δείγμα πληθυσμού 67 άτομα με διαγνωσμένη κατάθλιψη ανέφερε σημαντικές μειώσεις στα συμπτώματα κατάθλιψης των ατόμων που ακολούθησαν μεσογειακή διατροφή, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, υποδηλώνοντας έτσι την πιθανή ύπαρξη σχέσης αιτίου – αιτιατού μεταξύ μεσογειακής διατροφής και αντιμετώπισης κατάθλιψης.⁸⁰ Η σημαντικότητα των αποτελεσμάτων μπορεί να εξηγηθεί λόγω του χαμηλού επιπέδου φλεγμονής και ταυτόχρονα των υψηλών ποσοτήτων αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων που έχει το συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής, καθώς σε προηγούμενη μελέτη φάνηκε πως η υψηλή προσκόλληση σε μια φλεγμονώδη διατροφή αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης.⁸¹ Επίσης, η υγιής μικροχλωρίδα του εντέρου φαίνεται να δρα ως μηχανισμός αποτροπής της εμφάνισης κατάθλιψης και τα δεδομένα δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή επηρεάζει θετικά την κατάσταση της εντερικής μικροχλωρίδας λόγω των υψηλών ποσοτήτων διαιτητικών ινών και πρεβιοτικών ουσιών που περιλαμβάνει.⁸² Τέλος, περιλαμβάνει πληθώρα αντιοξειδωτικών ουσιών, οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι προάγουν την υγεία και σχετίζονται με βελτίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου και με μειωμένα επίπεδα κατάθλιψης.⁸³

2.1.2 Φυτική διατροφή και κατάθλιψη

Ακόμα ένα διατροφικό πρότυπο του οποίου ο ρόλος στην κατάθλιψη έχει ερευνηθεί τα τελευταία χρόνια είναι το φυτικό πρότυπο διατροφής. Αναλυτικότερα, αυτό το πρότυπο διατροφής περιλαμβάνει μεγάλες ποσότητες σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, σόγια και ξηρούς καρπούς, ενώ ανάλογα με τις διάφορες υποκατηγορίες του μπορεί

να περιλαμβάνει γάλα ή αυγά ή ψάρια. Επίσης, η vegan διατροφή αποτελεί υποκατηγορία του φυτικού προτύπου διατροφής που αποκλείει όλα τα ζωικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου και του μελιού. Ωστόσο, σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι σε αυτό το πρότυπο επιτρέπεται η κατανάλωση των τροφίμων χαμηλής ποιότητας, όπως αυτά με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και κορεσμένα λίπη και η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών. Επομένως, ανάλογα με την εκάστοτε εφαρμογή της, μπορεί να χαρακτηριστεί ως υψηλής ή χαμηλής ποιότητας διατροφής.⁸⁴

Όσον αφορά τη σχέση του με την κατάθλιψη, μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης έδειξε πως η τήρηση μιας χορτοφαγικής διατροφής συσχετίστηκε με 53% μεγαλύτερο κίνδυνο κατάθλιψης σε σύγκριση με τη διατροφή των παμφάγων, με τη διαφορά ότι στους χορτοφάγους που κατανάλωναν αυγά και γαλακτοκομικά η συσχέτιση ήταν μηδενική.⁸⁵ Άλλη μελέτη κατέδειξε πως η αποχή από το κρέας συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο συμπτωμάτων κατάθλιψης, ενώ τα συμπτώματα κρίθηκαν πιο έντονα από αυτά των κρεατοφάγων με κατάθλιψη.⁸⁶ Αντίθετα, υπάρχουν άλλες μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι τα χορτοφαγικά πρότυπα διατροφής συσχετίζονται με μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης, ενώ έχει υποστηριχθεί ότι ακολουθώντας μια χορτοφαγική διατροφή υπάρχουν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης κατάθλιψης.⁸⁷ Παράλληλα, μια συστηματική ανασκόπηση μελετών κοόρτης και συγχρονικών μελετών έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης μιας χορτοφαγικής διατροφής και της κατάθλιψης. Συνοψίζοντας, λαμβάνοντας υπόψιν ένα μεγάλο μέρος της παγκόσμιας βιβλιογραφίας έχει βγει το συμπέρασμα ότι η σχέση μεταξύ των φυτικών προτύπων διατροφής και της κατάθλιψης είναι αρκετά διαφορούμενη.⁸⁸

2.1.3 Κετογονική διατροφή και κατάθλιψη

Ένα ακόμα δημοφιλές διατροφικό πρότυπο που υιοθετείται από αρκετούς ανθρώπους τα τελευταία χρόνια είναι η κετογονική δίαιτα, η οποία είναι μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες. Συγκεκριμένα, το 90% της ημερήσιας συνολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από τα λίπη, το 8% περίπου από τις πρωτεΐνες και μόνο το 1-2% από τους υδατάνθρακες, ενώ οι κύριες διατροφικές πηγές λίπους είναι το λαρδί, το βούτυρο, τα λιπαρά σημεία του κρέατος και του ψαριού, οι ελιές, η καρύδα και το λάδι.⁸⁹ Μάλιστα, έχει μελετηθεί ο ρόλος του συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου σε πολλά νοσήματα, μεταξύ αυτών και στην κατάθλιψη. Πιο αναλυτικά, σε μια ημι-ελεγχόμενη μελέτη δόθηκε κετογονική δίαιτα για 3 εβδομάδες σε 18 ασθενείς ψυχικών νοσημάτων και τα αποτελέσματα έδειξαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στα συμπτώματα της

κατάθλιψης, υποδεικνύοντας έτσι ότι αυτό το πρότυπο διατροφής συσχετίζεται με την εξομάλυνση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης.⁹⁰ Επίσης, μια τυχαιοποιημένη παρέμβαση σε ασθενείς με επιληψία ανέφερε ως δευτερεύον αποτέλεσμα μειωμένα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης στην ομάδα που εφάρμοζε κετογονική δίαιτα.⁹¹ Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να εξηγηθούν λόγω της αντιφλεγμονώδους δράση της κετογονικής δίαιτας, καθώς έχει φανεί ότι μειώνει τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF α) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο αίμα.⁹² Επίσης, ορισμένα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι κάποια από τα μονοπάτια που οδηγούν στην εμφάνιση της συγκεκριμένης ψυχικής νόσου μπορούν να ρυθμιστούν μέσω της κετογονικής δίαιτας. Ειδικότερα, έχει φανεί πως οι μεταβολίτες της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης μπορούν να ρυθμιστούν επιτυχώς έπειτα από την εφαρμογή της κετογονικής διατροφής για το διάστημα των 3 μηνών.⁹³

2.2 Μακροθρεπτικά και κατάθλιψη

2.2.1 Υδατάνθρακες και κατάθλιψη

Οι υδατάνθρακες, που συχνά θεωρούνται πρωταρχική πηγή ενέργειας για το σώμα, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και στην ψυχική υγεία, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής επίδρασής τους στην κατάθλιψη. Πιο συγκεκριμένα, οι υδατάνθρακες συνδέονται με την παραγωγή σεροτονίνης, ενός νευροδιαβιβαστή που είναι γνωστό ότι ρυθμίζει τη διάθεση. Η σεροτονίνη συντίθεται στον εγκέφαλο από το αμινοξύ τρυπτοφάνη, το οποίο ανταγωνίζεται άλλα αμινοξέα για να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες μπορούν να αυξήσουν τη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο προκαλώντας την απελευθέρωση ινσουλίνης, η οποία βοηθά στην πρόσληψη άλλων αμινοξέων από τα μυϊκά κύτταρα, αφήνοντας την τρυπτοφάνη ελεύθερη να εισέλθει στον εγκέφαλο και να μετατραπεί σε σεροτονίνη.⁹⁴

Επίσης, τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα επηρεάζονται από τους υδατάνθρακες και αυτό μπορεί να έχει αντίκτυπο στη σταθερότητα της διάθεσης. Τα ζαχαρούχα σνακ και τα επεξεργασμένα δημητριακά είναι παραδείγματα τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε απλούς υδατάνθρακες που μπορούν να ανεβάσουν γρήγορα τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Αυτός ο μηχανισμός θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στις εναλλαγές της διάθεσης, την κούραση και την ευερεθιστότητα που συνδέονται με την κατάθλιψη. Ωστόσο, τα επαρκή επίπεδα γλυκόζης είναι απαραίτητα για τη βέλτιστη γνωστική απόδοση και τη ρύθμιση της διάθεσης. Αντίθετα τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου έχουν συνδεθεί με γνωστική εξασθένηση και επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.⁹⁵

Οι υδατάνθρακες επίσης επηρεάζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία της μικροχλωρίδας του εντέρου, η οποία έχει αναδειχθεί ως βασικός παράγοντας στην ψυχική υγεία. Ορισμένοι υδατάνθρακες, όπως τα πρεβιοτικά που βρίσκονται σε ινώδεις τροφές όπως τα φρούτα, τα λαχανικά και τα δημητριακά ολικής αλέσεως, χρησιμεύουν ως καύσιμο για τα ωφέλιμα βακτήρια του εντέρου. Τα βακτήρια είναι ικανά να παράγουν και να παρέχουν νευροδραστικές ουσίες οι οποίες δρουν στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου. Ένα υγιές μικροβίωμα του εντέρου σχετίζεται με βελτιωμένη διάθεση και μειωμένο κίνδυνο κατάθλιψης μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, ενός αμφίδρομου συστήματος επικοινωνίας μεταξύ τους.⁹⁶

2.2.2 Πρωτεΐνες και κατάθλιψη

Ο τύπος και η ποσότητα της διατροφικής πρωτεΐνης που καταναλώνεται παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των καταθλιπτικών διαταραχών καθώς η πρωτεΐνη χρησιμεύει ως κρίσιμη πηγή αμινοξέων που χρησιμεύουν ως πρόδρομοι νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο. Αυτοί συντίθενται από αρωματικά αμινοξέα όπως η σεροτονίνη από την τρυπτοφάνη και η νορεπινεφρίνη από την τυροσίνη. Έτσι, μια ανεπάρκεια αυτών των αμινοξέων στη διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα. Μάλιστα, μελέτη έδειξε σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις των προαναφερθέντων αμινοξέων στον εγκέφαλο ατόμων που εμφανίζουν καταθλιπτική συμπεριφορά.⁹⁷

Επίσης, οι πρωτεΐνες ρυθμίζουν τη νευροπλαστικότητα, δηλαδή την ικανότητα του εγκεφάλου να αναδιοργανώνεται και να σχηματίζει νέες συνδέσεις ως απάντηση σε περιβαλλοντικές αλλαγές, τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, διαδικασίες που συνδέονται περίπλοκα με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.⁹⁸

Μάλιστα, οι πρωτεΐνες είναι ζωτικής σημασίας για τον ενεργειακό μεταβολισμό, του οποίου οι διαταραχές έχουν συνδεθεί με την κατάθλιψη. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να προκύψει από ελλείψεις σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μιτοχονδριακή λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη παραγωγή ενέργειας και οξειδωτικό στρες, συμβάλλοντας σε καταθλιπτικά συμπτώματα.⁹⁹

2.2.3 Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και κατάθλιψη

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, ιδιαίτερα το EPA (εικοσαπεντανοϊκό οξύ) και το DHA (εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ), είναι απαραίτητα για την υγεία του εγκεφάλου και έχουν μελετηθεί εκτενώς για τον πιθανό ρόλο τους στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Αυτά τα λιπαρά οξέα βρίσκονται σε λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός, το σκουμπρί και οι σαρδέλες, καθώς και σε ορισμένες φυτικές πηγές όπως ο λιναρόσπορος και τα καρύδια.¹⁰⁰

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα αποτελούν ζωτικής σημασίας συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών στον εγκέφαλο και παίζουν ρόλο στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών και στη ρύθμιση της φλεγμονής.¹⁰¹ Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τη διεξαγωγή μελετών που έχουν δείξει ότι τα άτομα με κατάθλιψη τείνουν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στο αίμα τους και η λήψη συμπληρωμάτων τους έχει συσχετιστεί με βελτιώσεις στα συμπτώματα της κατάθλιψης.¹⁰²

2.2.4 Κορεσμένα και τρανς λιπαρά και κατάθλιψη

Σε αντίθεση με τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά και τρανς λιπαρά έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης. Τα κορεσμένα λίπη βρίσκονται συνήθως στο κόκκινο κρέας, το βούτυρο, το τυρί και τα επεξεργασμένα τρόφιμα, ενώ τα τρανς λιπαρά βρίσκονται συχνά σε μερικώς υδρογονωμένα έλαια που χρησιμοποιούνται σε τηγανητά και επεξεργασμένα τρόφιμα.¹⁰³ Η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων και τρανς λιπαρών έχει συσχετιστεί με αυξημένη φλεγμονή και οξειδωτικό στρες στο σώμα, τα οποία εμπλέκονται και τα δύο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της κατάθλιψης. Επιπλέον, δίαιτες πλούσιες σε αυτά τα λίπη έχουν συνδεθεί με μειωμένη νευροπλαστικότητα και λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, που μπορεί να συμβάλλουν σε διαταραχές της διάθεσης.¹⁰⁴

2.3 Μικροθρεπτικά συστατικά και κατάθλιψη

Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψη καθώς η συγκεκριμένη βιταμίνη παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και στην αποτροπή της κατάθλιψης, επηρεάζοντας τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη. Επιπλέον, οι υποδοχείς της βιταμίνης D βρίσκονται σε περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με την κατάθλιψη, ενισχύοντας τη σημασία της για την ψυχική υγεία.¹⁰⁵ Η συμπλήρωση με βιταμίνη D μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα της νόσου, ιδίως κατά τους χειμερινούς μήνες που η έκθεση στο ηλιακό φως είναι περιορισμένη.¹⁰⁶

Οι βιταμίνες B, ιδιαίτερα το φυλλικό οξύ (βιταμίνη B9), η βιταμίνη B6 και η βιταμίνη B12, είναι απαραίτητες για διάφορες βιοχημικές διεργασίες στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη, που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης. Το φυλλικό οξύ εμπλέκεται στη σύνθεση της S-αδενοσυλομεθειονίνης (SAMe), σημαντικής για τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, και τις διαδικασίες μεθυλίωσης στον εγκέφαλο.¹⁰⁷ Η βιταμίνη B6 εμπλέκεται στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη, ενώ η

βιταμίνη B12 εκτός της σύνθεσης των νευροδιαβιβαστών εμπλέκεται και στη διατήρηση της μυελίνης, ενός προστατευτικού περιβλήματος γύρω από τα νεύρα. Οι ελλείψεις σε αυτές τις βιταμίνες συνδέονται με την κατάθλιψη και η λήψη συμπληρωμάτων τους μπορεί να βελτιώσει τα καταθλιπτικά συμπτώματα.¹⁰⁸

Η βιταμίνη C είναι ένα αντιοξειδωτικό που βοηθά στην προστασία του εγκεφάλου από το οξειδωτικό στρες, το οποίο έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη της κατάθλιψης. Η βιταμίνη C είναι επίσης συμπράγοντας πολλών σημαντικών αντιδράσεων υδροξυλίωσης στο ανθρώπινο σώμα, όπως η σύνθεση κατεχολαμίνης. Η αύξηση ή μείωση της κατεχολαμίνης και άλλων ουσιών μπορεί να σχετίζεται με την κατάθλιψη. Τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης C συνδέονται με χαμηλή ψυχική ζωτικότητα και τα συμπληρώματα της βελτιώνουν τα συμπτώματα.¹⁰⁹

Η βιταμίνη E είναι ένα άλλο αντιοξειδωτικό που βοηθά στην προστασία του εγκεφάλου από οξειδωτική βλάβη. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης E μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης.¹¹⁰

Το μαγνήσιο είναι απαραίτητο για πολλές βιοχημικές αντιδράσεις στον εγκέφαλο, όπως η σύνθεση νευροδιαβιβαστών και η ρύθμιση της νευρωνικής δραστηριότητας, συμβάλλοντας στην εξισορρόπηση των χημικών ουσιών που ρυθμίζουν τη διάθεση. Συγκεκριμένα, αυξάνει την έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα του εγκεφάλου BDNF, του οποίου τα χαμηλά επίπεδα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης.¹¹¹

Ο ψευδάργυρος εμπλέκεται στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες που προστατεύουν τον εγκέφαλο από οξειδωτικό στρες. Τα χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου σχετίζονται με την κατάθλιψη και η λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να βελτιώσει τη διάθεση.¹¹²

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την παραγωγή νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη, οι οποίες ρυθμίζουν τη διάθεση και το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου.¹¹³ Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη σύνθεσή τους και έχει συνδεθεί με την κατάθλιψη. Η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να βελτιώσει τη διάθεση σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία και έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε γυναίκες με έλλειψη σιδήρου χωρίς αναιμία.¹¹⁴

Το σελήνιο χάρη στις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές ιδιότητές του, μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση της κατάθλιψης. Χαμηλά επίπεδα σεληνίου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης, και η λήψη συμπληρωμάτων σεληνίου μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της κατάθλιψης.¹¹⁵

Κεφάλαιο 3. Διαλειμματική νηστεία

3.1 Νηστεία

Η νηστεία ορίζεται ως η εκούσια αποχή από τη τροφή ή ο ισχυρός περιορισμός της πρόσληψης θερμίδων για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Από τα παλιά χρόνια, προκειμένου να επιβιώσει ο άνθρωπος λόγω της έλλειψης της διαθεσιμότητας τροφίμων και εξαιτίας της αδυναμίας συντήρησης και αποθήκευσής τους προσαρμοζόταν διατροφικά με αποτέλεσμα πολλές φορές να εφαρμόζει νηστεία. Έτσι, η αποθήκευση της τροφής με τη μορφή λίπους και όχι με τη μορφή υδατανθράκων ή πρωτεϊνών αποτέλεσε μια εξαιρετικά αποτελεσματική λύση έτσι ώστε να αντιμετωπιστεί η απουσία τροφής, εντάσσοντας ουσιαστικά τον άνθρωπο σε παρατεταμένες περιόδους νηστείας.¹¹⁶ Ωστόσο, πέρα από την έμφυτη ανάγκη του ανθρώπου για επιβίωση, η νηστεία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό για πολλές θρησκείες καθώς μέσω αυτής θεωρείται πως προσφέρονται τόσο πνευματικά, όσο και σωματικά οφέλη. Η νηστεία στις θρησκείες διαρκεί από μερικές ώρες έως και εβδομάδες, υποδηλώνοντας έτσι τη βαρύτητά της στα πιστεύω των ανθρώπων.¹¹⁷ Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η Ορθόδοξη Νηστεία για τους Χριστιανούς, η οποία διαρκεί στο σύνολο περίπου 180 ημέρες κάθε χρόνο.¹¹⁸ Σημαντικό, όμως, αποτελεί το γεγονός ότι η νηστεία άρχισε να γίνεται έντονο θέμα συζήτησης στην επιστημονική κοινότητα κατά τη δεκαετία του 1960, κατά την οποία η παχυσαρκία άρχισε να επηρεάζει αρνητικά πληθώρα ανθρώπων, εξελίσσοντας σε ένα παγκόσμιο και σοβαρό ζήτημα για τη δημόσια υγεία. Έτσι, υπήρχε η ανάγκη για διερεύνηση της επίδρασης των διαφόρων προτύπων διατροφής και άλλων διατροφικών παρεμβάσεων, μεταξύ αυτών και η νηστεία, προκειμένου να προληφθεί ή να αντιμετωπιστεί η νόσος.¹¹⁹

Όσον αφορά τη φυσιολογία της νηστείας έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί καταβολισμό λιπιδίων, πρωτεϊνών και υδατανθράκων με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα. Συγκεκριμένα, έπειτα από μια ολονύκτια νηστεία, η βασική πηγή ενέργειας για τον οργανισμό είναι το ηπατικό γλυκογόνο, του οποίου τα αποθέματα εξαντλούνται μέσα σε περίπου 48 ώρες. Έτσι, αφού εξαντληθούν, πραγματοποιείται στον οργανισμό η διαδικασία της γλυκονεογένεσης, με αποτέλεσμα τα αμινοξέα, το πυροσταφυλικό οξύ, το γαλακτικό και η γλυκερόλη να χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας στον οργανισμό, ενώ ταυτόχρονα στο πλάσμα γίνεται σταδιακή απελευθέρωση των κετονοσωμάτων, τα οποία χρησιμοποιούνται στη διαδικασία της λιπόλυσης και της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων στους ιστούς.¹²⁰

3.2 Κατάταξη νηστείας

Η νηστεία έχει πολλές μορφές, από τις οποίες ο κάθε άνθρωπος επιλέγει αυτήν που μπορεί να ακολουθήσει πιο πιστά και με περισσότερη ευκολία, καθώς η καθεμία έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά που δεν ταιριάζουν σε όλους. Αρχικά, μια μορφή νηστείας είναι η δίαιτα που μιμείται τη νηστεία, η οποία είναι μια φυτική υποθερμιδική δίαιτα των 5 ημερών, η οποία εφαρμόζεται από 1 έως 6 φορές τον χρόνο. Επιπλέον, περιλαμβάνει 800–1100 θερμίδες και είναι χαμηλή σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες, αλλά υψηλή σε λιπαρά.¹²¹ Επίσης, υπάρχει και η νηστεία μόνο με νερό ή αλλιώς νηστεία μηδενικών θερμίδων, κατά την οποία υπάρχει πλήρης διακοπή της κατανάλωσης τροφίμων και ποτών που προσφέρουν ενέργεια, με αποτέλεσμα το άτομο να καταναλώνει αποκλειστικά νερό για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο η οποία συνήθως διαρκεί από μια ημέρα έως εβδομάδες.¹²² Επίσης, μια παρόμοια μορφή με τη νηστεία μόνο με νερό αποτελεί η νηστεία με χυμούς, κατά την οποία γίνεται κατανάλωση 200 έως 300 θερμίδων καθημερινώς οι οποίες προέρχονται αποκλειστικά μέσω των χυμών από φρούτα ή λαχανικά, ενώ υπάρχει ταυτόχρονη κατανάλωση 2–2,5 λίτρων αφεψημάτων από βότανα και νερό.¹²³ Τέλος, ένα μεγάλο μέρος της νηστείας αναφέρεται και στις θρησκευτικές νηστείες, που μεταξύ αυτών είναι η ορθόδοξη Χριστιανική νηστεία στον Χριστιανισμό, η Γιομ-Κιπούρ στον Ιουδαϊσμό, η Proṣadhopanāsa στον τζαϊνισμό και η Baguan zhai στο Βουδισμό, το Ραμαζάνι στο Μουσουλμανισμό,¹²⁴ καθώς και η Μουσουλμανική νηστεία Sunnah.¹²⁵ Τέλος, από τις πιο γνωστές μορφές νηστείας των τελευταίων χρόνων αποτελεί η διαλειμματική νηστεία, η οποία με τη σειρά της χωρίζεται σε διάφορες κατηγορίες, με την πιο ερευνητικά μελετημένη να είναι η εναλλασσόμενη ημέρα νηστείας.¹²⁶

3.4 Ορισμός και είδη διαλειμματικής νηστείας

Η διαλειμματική νηστεία είναι ένα ολοένα και πιο δημοφιλές διατροφικό εργαλείο που χρησιμοποιείται ευρέως ως παρέμβαση περιορισμού της πρόσληψης τροφής. Μπορεί να θεωρηθεί παρόμοια με τον απλό θερμιδικό περιορισμό, καθώς όλες οι μορφές της περιλαμβάνουν θερμιδικό έλλειμμα, με τη διαφορά ότι η βασική της αρχή επικεντρώνεται στο διαθέσιμο χρόνο κατά τον οποίο επιτρέπεται η κατανάλωση γευμάτων είτε εντός μιας ημέρας είτε μιας εβδομάδας. Έτσι, δεν περιορίζει την ποιότητα των τροφίμων, αλλά κυρίως τη συχνότητα κατανάλωσής τους μέσα στη μέρα.¹²⁷ Η συγκεκριμένη διατροφή παρουσιάζεται ως μια εναλλακτική λύση του συνεχούς θερμιδικού περιορισμού, καθώς σε αντίθεση με αυτόν απαιτείται θερμιδικό έλλειμμα μόνο για διακριτές χρονικές περιόδους, ενώ ταυτόχρονα

υπάρχουν έρευνες που υπόσχονται παρόμοια οφέλη στην απώλεια βάρους και στη συνολική υγεία του πληθυσμού.¹²⁸

Χαρακτηριστικά της διαλειμματικής νηστείας είναι τα διάφορα πρωτόκολλα διατροφής που περιλαμβάνει, τα οποία διαφέρουν κυρίως στα χρονικά διαστήματα που εφαρμόζεται η αποχή από την κατανάλωση τροφίμων. Τα κύρια πρωτόκολλά της είναι η εναλλασσόμενη ημέρα νηστείας, το τροποποιημένο σχήμα νηστείας, η χρονικά περιορισμένη σίτιση και η θρησκευτική νηστεία του Ραμαζανιού. Αρχικά, η εναλλασσόμενη ημερήσια νηστεία περιλαμβάνει εναλλαγή των ημερών νηστείας, κατά τις οποίες δεν επιτρέπεται η κατανάλωση τροφίμων ή ποτών που περιέχουν θερμίδες, με ημέρες φαγητού, στις οποίες επιτρέπεται η κατά βούληση κατανάλωση τροφών και ποτών. Έτσι, τη μια ημέρα πραγματοποιείται νηστεία, ενώ την επόμενη δεν πραγματοποιείται, ακολουθώντας αυτό το μοτίβο καθ' όλη τη διάρκεια της εβδομάδας.¹²⁹

Από την άλλη, το τροποποιημένο σχήμα νηστείας ουσιαστικά αποτελεί τη βάση για τη δίαιτα 5:2, η οποία επιτρέπει την κατανάλωση 20-25% των ενεργειακών αναγκών για δύο μη συνεχόμενες μέρες την εβδομάδα και κατά βούληση κατανάλωση τις υπόλοιπες πέντε. Στις δύο ημέρες νηστείας επιτρέπεται κανονικά η κατανάλωση νερού.¹³⁰

Περνώντας στη χρονικά περιορισμένη σίτιση, φαίνεται πως χαρακτηρίζεται από την απουσία πρόσληψης τροφής ή ποτών που προσφέρουν ενέργεια για περίοδο ίση ή μεγαλύτερη από 16 ώρες. Παρόλα αυτά, η κατανάλωση νερού επιτρέπεται σε αυτά τα διαστήματα. Στο υπόλοιπο χρονικό διάστημα της ημέρας, το οποίο κυμαίνεται από 4 έως 12 ώρες, επιτρέπεται η κατανάλωση τροφίμων ή ποτών κατά βούληση. Μάλιστα, έχει φανεί πως όσο πιο μικρά είναι τα ημερήσια χρονικά παράθυρα σίτισης, τόσο σημαντικότερα οφέλη υπάρχουν σε δείκτες υγείας, όπως στην απώλεια σωματικού βάρους.¹³¹

Τέλος, η θρησκευτική νηστεία, η οποία εφαρμόζεται ως επί το πλείστον για πνευματικούς λόγους περιλαμβάνει μια πληθώρα από μορφές νηστείας. Ωστόσο, η πιο γνωστή που αποτελεί και είδος διαλειμματικής νηστείας είναι η νηστεία του Ραμαζανιού, η οποία διαρκεί 28-30 ημέρες και επιτρέπει την κατανάλωση τροφίμων και ποτών μόνο μετά τη δύση ή πριν την αυγή του ήλιου, καθώς τις υπόλοιπες ώρες πραγματοποιείται αυστηρή νηστεία. Μάλιστα, κατά την περίοδο νηστείας απαγορεύεται μέχρι και η κατανάλωση νερού.¹³²

3.5 Παρενέργειες διαλειμματικής νηστείας

Η διαλειμματική νηστεία μπορεί έχει κερδίσει δημοτικότητα για τα πιθανά οφέλη της στην υγεία, αλλά όπως κάθε διατροφικό σχήμα μπορεί να έχει και κάποιες παρενέργειες,

κυρίως κατά τον πρώτο μήνα της νηστείας. Η αδυναμία, ο πονοκέφαλος, η ναυτία, η αϋπνία, η ζάλη, η πολυουρία, οι διακυμάνσεις της διάθεσης και η ληθαργική συμπεριφορά είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μάλιστα, ένας άμεσος κίνδυνος λόγω της διαλειμματικής είναι η πιθανότητα υπογλυκαιμίας λόγω μειωμένης πρόσληψης θερμίδων, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί με ταυτόχρονη χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων. Επίσης, η παρατεταμένη διαλειμματική νηστεία μπορεί να οδηγήσει σε υποσιτισμό, ανεπάρκεια απαραίτητων θρεπτικών συστατικών όπως βιταμίνες, μέταλλα και πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα ενδεχομένως την εμφάνιση ελλείψεων με τη πάροδο του χρόνου.¹³³ Πιο σπάνιες παρενέργειες θεωρούνται το οίδημα, η σοβαρή υποκαλιαιμία, η εντερική απόφραξη, η νεφρολιθίαση ουρικού οξέος, οι κοιλιακές αρρυθμίες, ακόμη και ο θάνατος όταν τα άτομα ακολουθούν παρατεταμένη νηστεία.⁵

3.6 Θετικές επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας

3.6.1 Διαλειμματική νηστεία και παχυσαρκία

Ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που επηρεάζει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους είναι η παχυσαρκία.¹³⁴ Έτσι, η ανάπτυξη στρατηγικών αντιμετώπισης της συγκεκριμένης νόσου αποτελεί μείζον ζήτημα στην επιστημονική κοινότητα, με την πιο δημοφιλή στρατηγική να αποτελεί η μείωση της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, η οποία γίνεται επιτεύξιμη μέσω των διαιτών περιορισμού θερμίδων.¹³⁵ Ωστόσο, ο συνεχής περιορισμός θερμίδων σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να φανεί σχετικά αναποτελεσματική μέθοδος για την επίτευξη και τη διατήρηση της απώλειας βάρους, με αποτέλεσμα πλέον να υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον εντοπισμό εναλλακτικών διατροφικών στρατηγικών απώλειας βάρους. Μεταξύ αυτών των στρατηγικών είναι ο περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης σε συγκεκριμένες περιόδους της ημέρας, δηλαδή η διαλειμματική νηστεία.¹³⁶

Μια συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 11 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξε ότι το μοντέλο διαλειμματικής νηστείας της χρονικά περιορισμένης σίτισης έχει παρόμοια αποτελέσματα στην απώλεια σωματικού βάρους με τον κλασσικό θερμιδικό περιορισμό, χωρίς όμως να θεωρηθεί ανώτερη στρατηγική.¹³⁷ Μια άλλη μελέτη που σύγκρινε στρατηγικές θερμιδικού περιορισμού και διαλειμματικής νηστείας έδειξε ότι και οι δύο στρατηγικές είναι εξίσου αποτελεσματικές στη μείωση του σωματικού βάρους και της λιπώδους μάζας, με σημαντικό εύρημα να αποτελεί το γεγονός ότι η διαλειμματική νηστεία ήταν πιο αποτελεσματική στη διατήρηση της άλιπης μάζας.¹³⁸ Παρά τα θετικά αποτελέσματα της διαλειμματικής νηστείας στο σωματικό βάρος, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ο βαθμός τήρησης του πρωτοκόλλου της διαλειμματικής νηστείας και τα ποσοστά εγκατάλειψης στις

παρεμβάσεις, καθώς σε μερικές μελέτες βρέθηκε πως οι ομάδες που εφαρμόζουν διαλειμματική νηστεία έτρωγαν περισσότερο από ό,τι συνταγογραφήθηκε τις ημέρες νηστείας, ενώ η προσκόλληση σε αυτήν τη διατροφή ήταν σχετικά χαμηλή. Έτσι, προκύπτουν δύο ερωτήματα. Πρώτον, η διαλειμματική νηστεία ή η ίδια η παρέμβαση περιορισμού θερμίδων είναι υπεύθυνη για την απώλεια του σωματικού βάρους; Δεύτερον, η εφαρμογή διαλειμματικής νηστείας μετατρέπεται σε κλασσικό θερμιδικό περιορισμό λόγω δυσκολίας τήρησης του πρωτοκόλλου; Αυτά τα ερωτήματα έχουν ως αποτέλεσμα η κλινική σημασία της διαλειμματικής νηστείας να θεωρείται ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα μεταξύ της επιστημονικής κοινότητας.¹³⁹

3.6.2 Διαλειμματική νηστεία και καρδιαγγειακά

Όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο, παρόλο που έχει χαρακτηριστεί ως η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, έχει αποδειχθεί πως μπορεί να προληφθεί με την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και ιδιαιτέρως με τη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους. Για τη διατήρηση αυτή πολλοί άνθρωποι επιλέγουν να ακολουθήσουν μια συγκεκριμένη δίαιτα, μεταξύ αυτών και τη διαλειμματική νηστεία, που όπως προαναφέρθηκε είναι ικανή να προκαλέσει απώλεια βάρους με αποτελεσματικό τρόπο.¹⁴⁰ Επίσης, η διαλειμματική νηστεία μπορεί να βελτιώσει αρκετούς δείκτες που συνδέονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ειδικότερα, έχει φανεί πως το μοντέλο της εναλλακτικής ημέρας νηστείας συνδέεται με μείωση του σπλαχνικού λίπους, των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερίνης και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL). Οι αλλαγές σε αυτές τις παραμέτρους ενδεχομένως να οφείλονται στη διαδικασία της κέτωσης κατά τη περίοδο της νηστείας και συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.¹⁴¹ Επιπλέον, έρευνες σε ζώα έχουν αποκαλύψει πως η διαλειμματική νηστεία μπορεί να συμβάλει θετικά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, οι τιμές της αρτηριακής πίεσης επέστρεψαν στις αρχικές τους τιμές μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, δηλαδή τα οφέλη δεν ήταν μακροπρόθεσμα.¹⁴² Η μείωση αυτή μπορεί να ήταν αποτέλεσμα της αύξησης της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας που συνδέεται με το νευροτροφικό παράγοντα BDNF, ο οποίος μπορεί να διεγερθεί μέσω της νηστείας.¹⁴³

3.6.3 Διαλειμματική νηστεία και σακχαρώδης διαβήτης

Σχετικά με τη σχέση μεταξύ διαλειμματικής νηστείας και επιπέδων γλυκόζης αίματος, μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε μελέτες κοόρτης έδειξε πως η νηστεία του Ραμαζανιού προκάλεσε μειώσεις στα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε υγιή άτομα.¹⁴⁴ Παράλληλα, η διαλειμματική νηστεία είναι ικανή να προκαλέσει μείωση των επιπέδων ινσουλίνης, καθώς

όπως προαναφέρθηκε η νηστεία ως διαδικασία μπορεί να συμβάλει στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς και στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Το μειωμένο επίπεδο ινσουλίνης προκαλεί με τη σειρά του μείωση της ανάπτυξης του λιπώδους ιστού, το οποίο συμβάλλει στον έλεγχο του σωματικού βάρους.¹⁴⁵ Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι όταν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εφαρμόζουν το μοντέλο της εναλλασσόμενης ημερήσιας νηστείας για τουλάχιστον 11 μήνες, το αποτέλεσμα είναι η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3%.¹⁴⁶ Τέλος, μια μηχανιστική μελέτη σε ζώα πρότεινε ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να επιβραδύνει ή ακόμα και να αναστρέψει την ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, μέσω της αύξησης που προκαλεί στον αριθμό των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία έχουν βασικό ρόλο στην παραγωγή ινσουλίνης.¹⁴⁷

3.6.4 Διαλειμματική νηστεία και κατάθλιψη

Έχει αναφερθεί πως η διαλειμματική νηστεία μπορεί να αποτελέσει ένα διατροφικό εργαλείο, ικανό να προκαλέσει βελτιώσεις στη διάθεση και να ενισχύσει τη ψυχολογική ευεξία, μειώνοντας παράλληλα διάφορους παράγοντες κινδύνου ορισμένων νευροεκφυλιστικών και ψυχικών παθήσεων. Όσον αφορά τη σχέση της με την κατάθλιψη, έχουν προκύψει διάφοροι μηχανισμοί δράσης που φαίνεται πως μπορούν να έχουν προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση της συγκεκριμένης ψυχικής νόσου.¹⁴⁸

Αρχικά, ορισμένα από τα αποτελέσματα της διαλειμματικής νηστείας στον οργανισμό που μπορούν να βελτιώσουν την έκβαση της συγκεκριμένης ψυχικής νόσου είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες, η μείωση της φλεγμονής μέσω της ρύθμισης ορισμένων προφλεγμονωδών παραγόντων όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1β) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η ενίσχυση της σηματοδότησης που προκαλείται από νευροτροφικούς παράγοντες, όπως ο BDNF και ο αυξητικός παράγοντας 2 των ινοβλαστών (FGF2). Πιο συγκεκριμένα, η διαλειμματική νηστεία έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα BDNF, ο οποίος προάγει την ανάπτυξη και τη διατήρηση των νευρώνων.¹⁴⁹

Άλλη μια σημαντική τροποποίηση που συμβαίνει στον οργανισμό μέσω της διαλειμματικής νηστείας είναι η κυτταρική διαδικασία της αυτοφαγίας, κατά την οποία αφαιρούνται τα κατεστραμμένα συστατικά του κυττάρου και προάγεται η κυτταρική ανανέωση. Σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι η αυτοφαγία έχει εμπλακεί στο μηχανισμό δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, καθώς έχει φανεί σε προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα ότι η συγκεκριμένη διαδικασία έχει αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα.¹⁵⁰

Επίσης, έχει προκύψει το εύρημα ότι μέσω της διαλειμματικής νηστείας επηρεάζονται θετικά νευροδιαβιβαστές όπως η 5 υδροξυτρυπταμίνη ή αλλιώς σεροτονίνη (5-HT), η ντοπαμίνη, το γλουταμινικό οξύ και το γ αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), ενώ μπορούν να παρατηρηθούν μειώσεις στην κορτιζόλη ορού, το οποίο συνδέεται αρνητικά με την κατάθλιψη.¹⁵¹

Δεδομένα δείχνουν ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να ρυθμίσει τα επίπεδα της ορεξίνης, της γκρελίνης και της λεπτίνης, οδηγώντας σε πιθανή μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, οι σχέσεις τους δεν είναι αιτιολογικές αλλά βασίζονται σε απλές συσχετίσεις. Πιο αναλυτικά, η ορεξίνη είναι ένα νευροπεπτίδιο που συμβάλει στη ρύθμιση της όρεξης και έχει συνδεθεί με τη ρύθμιση των αντιδράσεων στο στρες και των συναισθηματικών συμπεριφορών. Η γκρελίνη από την άλλη είναι μια ορμόνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής ισορροπίας, καθώς επίσης έχει αποδειχθεί ότι έχει επιρροή στη διάθεση και στις αντιδράσεις στο στρες. Τέλος, η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που ρυθμίζει την ενεργειακή ισορροπία αναστέλλοντας την πείνα, ενώ τα διαταραγμένα επίπεδά μπορούν να έχουν επιπτώσεις στη διάθεση καθώς έχουν συσχετιστεί με την κατάθλιψη και άλλες διαταραχές της διάθεσης.¹⁵²

Τέλος, σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι η κατάσταση του εντερικού μικροβιώματος του ανθρώπου, το οποίο αποτελείται από εκατομμύρια μικροοργανισμούς, επηρεάζεται από αρκετούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, μεταξύ αυτών και από τη διατροφή. Μάλιστα, ορισμένα ευρήματα έχουν υποδείξει ότι οι δίαιτες νηστείας μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην ποσότητα και στη ποιότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου.¹⁵³ Μια συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε είκοσι οκτώ έρευνες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους αποκάλυψε μια σχέση μεταξύ διαλειμματικής νηστείας και σημαντικών αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου και ιδιαίτερα στην αύξηση του πληθυσμού των στελεχών *Lactobacillus* και *Bifidobacteria*.¹⁵⁴ Η βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται με βελτιώσεις στην έκβαση της κατάθλιψης.¹⁵⁵

1. Σκοπός

Διεξάγοντας μια εκτενή ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και αναλύοντας πρόσφατες μελέτες, η παρούσα πτυχιακή εργασία διερεύνει τις επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας στην κατάθλιψη, και μέσω της κατανόησης των υποκείμενων μηχανισμών, αξιολόγησε τη βιωσιμότητά της ως διατροφική παρέμβαση για την κατάθλιψη.

2. Μεθοδολογία

2.1. Στρατηγική αναζήτησης

Προκειμένου να βρεθούν μελέτες που αφορούσαν το συγκεκριμένο θέμα πραγματοποιήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus που ήταν δημοσιευμένες έως τον Ιούνιο του 2024. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν «intermittent fasting» (διαλειμματική νηστεία), «depression» (κατάθλιψη), «major depression» (μείζονα κατάθλιψη), «time-restricted diet» (χρονικά περιορισμένη διατροφή), «Ramadan» (Ραμαζάνι) και αναζητήθηκαν ως μέρος κειμένου στον κυρίως τίτλο, στην περίληψη ή σε επιμέρους τίτλους εντός του κειμένου. Επίσης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση και στις βιβλιογραφικές πηγές των αρχικών μελετών που ανιχνεύτηκαν.

2.2 Επιλογή Μελετών

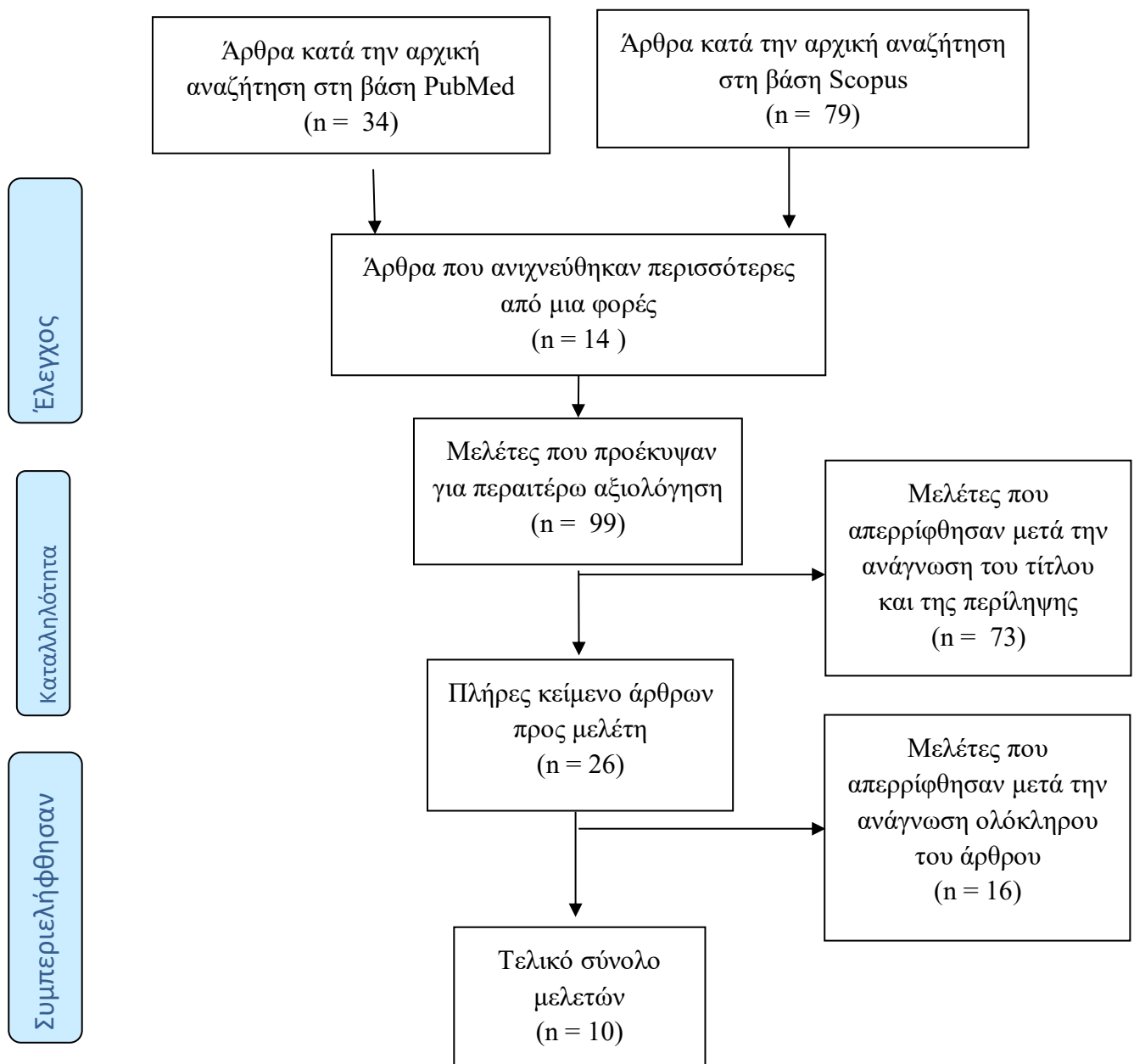
Τα κριτήρια που τέθηκαν για την επιλογή ένταξης και αποκλεισμού των δημοσιευμένων μελετών ήταν:

- Η γλώσσα συγγραφής τους να είναι η αγγλική.
- Οι λέξεις κλειδιά των μελετών να έχουν σχέση με το εννοιολογικό περιεχόμενο του τίτλου εργασίας.
- Το δείγμα της εκάστοτε μελέτης να αφορά είτε άνδρες, είτε γυναίκες.
- Άτομα ηλικίας άνω των 18 ετών.
- Υγιείς, ασθενείς με κατάθλιψη και άλλες συννοσηρότητες.
- Οι μελέτες να έχουν δημοσιευθεί από το 2000 έως και σήμερα.
- Εξαιρέθηκαν όλες οι μελέτες που αφορούσαν ζώα, κριτικές, πρωτόκολλα μελέτης, πρακτικά συνεδρίων και γκρίζα βιβλιογραφία.
- Εξαιρέθηκαν οι μελέτες που μελετούσαν την κατάθλιψη ως δευτερεύουσα παράμετρο.

2.3 Εξαγωγή Δεδομένων

Αρχικά, από το σύνολο των άρθρων που προέκυψε έπειτα από την εκτενή αναζήτηση, απορρίφθηκαν αυτά εκ των οποίων ο τίτλος δεν ήταν συμβατός. Εν συνεχεία έγινε ανάγνωση της περίληψης και απορρίφθηκαν όσα άρθρα δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής. Ύστερα αξιολογήθηκαν ολόκληρα τα άρθρα ως προς το περιεχόμενο τους και τέλος συμπεριλήφθηκαν μόνο εκείνα των οποίων το περιεχόμενο τους ήταν σχετικό με το θέμα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Συγκεκριμένα, από την ηλεκτρονική αναζήτηση εντοπίστηκαν 113 μελέτες εκ των οποίων οι 73 απορρίφθηκαν έπειτα από την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης, 14 εξαιρέθηκαν λόγω του ότι ήταν διπλότυπες και 16 επειδή δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Μόνο οι 10 πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής.



Σχήμα 2.1 Διάγραμμα ροής των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη.

3. Αποτελέσματα

Από το σύνολο των 10 μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι 3 ήταν προοπτικές μελέτες κοόρτης [159,160,163], 3 συγχρονικές μελέτες [157,162,164], 2 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) [156,165], 2 μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες (CT) [158,161], ενώ ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 3.458 άτομα.

Στον **Πίνακα 5.1** παρουσιάζονται τα κύρια χαρακτηριστικά και ευρήματα των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη.

Η πρώτη μελέτη που συμπεριλήφθηκε στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση αφορά την 3μηνη τυχαιοποιημένη, η οποία είχε ως σκοπό να διερευνήσει την επίδραση του περιορισμού θερμίδων (μείωση κατά 300 έως 500 kcal/ημέρα) σε συνδυασμό με τη διαλειμματική νηστεία και συγκεκριμένα τη μουσουλμανική νηστεία Sunnah (δύο ημέρες νηστείας την εβδομάδα) στις παραμέτρους της διάθεσης και της κατάθλιψης των ηλικιωμένων ανδρών. Το δείγμα πληθυσμού της μελέτης αποτελούταν από 31 υγιείς άνδρες με μέση ηλικία τα 59,7 έτη, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην ομάδα νηστείας (FCR) με $n=16$ και στην ομάδα ελέγχου με $n=15$. Η μελέτη αξιολόγησε τις παραμέτρους διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της έντασης, του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, καθώς και της συνολικής διαταραχής της διάθεσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην ομάδα FCR έπειτα από τις 12 εβδομάδες παρέμβασης και συγκεκριμένα στην ένταση παρατηρήθηκε μείωση από $6,7 \pm 3,9$ σε $5,7 \pm 4,3$ (μείωση κατά 14,9%), στο θυμό από $7,4 \pm 4,4$ σε $5,5 \pm 3,9$ (μείωση κατά 25,7%), στη σύγχυση από $6,7 \pm 2,9$ σε $4,7 \pm 2,5$ (μείωση κατά 29,8%) και στη συνολική διαταραχή της διάθεσης από $20,1 \pm 18,0$ σε $9,7 \pm 19,0$ (μείωση κατά 51,7%), με $p\text{-value} < 0,05$. Από την άλλη, στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε θετική αλλαγή σε καμία από τις παραπάνω παραμέτρους έπειτα από το τέλος της παρέμβασης. Ωστόσο, σημαντικό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στη Μέση Βαθμολογία Κατάθλιψης (Beck Depression Inventory-II) μεταξύ της ομάδας FCR και της ομάδας ελέγχου μετά το τέλος της παρέμβασης. Συγκεκριμένα, η μέση βαθμολογία στην ομάδα FCR στην αρχή της μελέτης ήταν $8,7 \pm 6,3$ και ύστερα από 12 εβδομάδες ήταν $4,6 \pm 4,8$. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου ο αρχικός μέσος όρος ήταν $10,4 \pm 7,7$ και έπειτα από τις 12 εβδομάδες ήταν $7,8 \pm 8,0$ με $p\text{-values} > 0,05$. Μάλιστα, οι αλλαγές ήταν στατιστικά μη σημαντικές και στην κλίμακα κατάθλιψης Geriatric Depression Scale-15, καθώς η ομάδα FCR στην αρχή της μελέτης είχε μέσο όρο $2,5 \pm 2,5$ και μετά από 12 εβδομάδες

1,9 ± 1,8, ενώ η ομάδα ελέγχου είχε αρχικό μέσο όρο 3,1 ± 2,2 και έπειτα από 12 εβδομάδες είχε 1,9 ± 1,3 με p-values > 0,05.¹⁵⁶

Από την άλλη, μια συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2013 αξιολόγησε τις αλλαγές στα επίπεδα της κατάθλιψης, άγχους και του στρες μεταξύ των νοσηλευτών πριν και μετά τον μήνα του Ραμαζανιού. Το πληθυσμιακό δείγμα αποτελούταν από 313 νοσηλευτές με μέσο όρο ηλικίας τα 37,82 έτη. Τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι το 30,8% των δειγμάτων υπέφεραν από κάποιους βαθμούς ήπιας έως σοβαρής κατάθλιψης πριν από τον μήνα του Ραμαζανιού και το ποσοστό έφτασε στο 24,3% μετά από αυτόν τον μήνα (p-value = 0,02). Τα ευρήματα που σχετίζονται με το επίπεδο άγχους εμφάνισαν επίσης ήπιο έως πολύ σοβαρό άγχος στο 33,9% και στο 30,7% των συμμετεχόντων, αντίστοιχα, πριν και μετά το Ραμαζάνι, υποδεικνύοντας μείωση κατά 3,2% στο επίπεδο άγχους (p-value = 0,13). Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ήπιο έως εξαιρετικά σοβαρό στρες στο 33% των νοσηλευτών της μελέτης πριν και 22,3% μετά τον ιερό μήνα του Ραμαζανιού (p-value = 0,01). Τα αποτελέσματα όσον αφορά την κατάθλιψη και το στρες κρίθηκαν στατιστικά σημαντικά, ενώ για το άγχος μη στατιστικά σημαντικά.¹⁵⁷

Μια άλλη μελέτη που συμπεριλήφθηκε στη βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι η μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη πιλοτική δοκιμή που είχε ως σκοπό να αξιολογήσει την προληπτική δράση της διαλείπουσας νηστείας στη σύσταση σώματος, στην ποιότητα ζωής, στη διάθεση και στα επίπεδα άγχους. Το δείγμα πληθυσμού που εντάχθηκε στη μελέτη αποτελούταν από 33 υγιείς ενήλικες συμμετέχοντες, με τους 20 να κατανεμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και τους υπόλοιπους 13 στην ομάδα ελέγχου. Η μέση ηλικία της ομάδας παρέμβασης ήταν τα 42,54 έτη, ενώ της ομάδας ελέγχου 41,36 έτη. Ειδικότερα, η ομάδα παρέμβασης ακολούθησε ένα πρωτόκολλο διαλειμματικής νηστείας που περιλάμβανε την τήρηση μιας ημέρας νηστείας μία φορά την εβδομάδα για οκτώ εβδομάδες, κατά την οποία υπήρχε αποχή από στερεά τροφή για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο, ενώ επιτρεπόταν η κατανάλωση έως 300 θερμίδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέφεραν ότι η ομάδα παρέμβασης δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική βαθμολογία Νοσοκομειακής Κλίμακας Άγχους και Κατάθλιψης (HADS) και στο Δείκτη Ευημερίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO-5) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου έπειτα από 8 εβδομάδες, ενώ έπειτα από 6 μήνες παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην ομάδα παρέμβασης. Πιο συγκεκριμένα, στη βαθμολογία HADS η ομάδα νηστείας είχε ως αρχική τιμή 8.59 (p-value = 0,13), ενώ ύστερα από 6 μήνες είχε -2,8 (p-value = 0,001). Αντίθετα, η ομάδα ελέγχου είχε αρχική τιμή 7,15 (p-value = 0,05) και μετά από 6 μήνες 0,08

(p-value = 0,89). Όσον αφορά τη βαθμολογία WHO-5, η ομάδα νηστείας είχε ως αρχική τιμή 15,91 (p-value = 0,13) , ενώ έπειτα από 6 μήνες είχε 1,25 (p-value = 0,17). Τέλος, η ομάδα ελέγχου είχε ως αρχική τιμή 17,29 (p-value = 0,39) και έπειτα από 6 μήνες -1,67 (p-value = 0,1).¹⁵⁸

Επίσης, σε μια άλλη προοπτική μελέτη ο στόχος ήταν να ελεγχθεί αν η διατροφική προσέγγιση του Ραμαζανιού βελτιώνει τα συμπτώματα κατάθλιψης και δυσφορίας που σχετίζονται με τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Η μελέτη περιλάμβανε 463 ενήλικες με μέση ηλικία τα 55,5 έτη, με τους 461 να είναι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, ενώ οι υπόλοιποι 2 είχαν Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1. Αφού αναλύθηκαν τα αποτελέσματα φάνηκε πως πριν από το Ραμαζάνι η μέση βαθμολογία κατάθλιψης (PHQ-9) στο πληθυσμιακό δείγμα ήταν $6,05 \pm 5,28$ βαθμοί, ενώ μετά το Ραμαζάνι ήταν $2,48 \pm 3,99$ βαθμοί, υποδεικνύοντας έτσι μια στατιστικά σημαντική μείωση 3,57 μονάδων μετά το Ραμαζάνι (διάστημα εμπιστοσύνης = 95% (CI) -4,14 έως -3,01).¹⁵⁹

Μια άλλη προοπτική μελέτη που ασχολήθηκε με την επίδραση του Ραμαζανιού στα συμπτώματα κατάθλιψης, το στρες και το άγχος των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη είχε ως δείγμα πληθυσμού 150 άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη κάθε τύπου. Συγκεκριμένα, μεταξύ των συμμετεχόντων οι 100 εφάρμοζαν τη νηστεία του Ραμαζανιού, ενώ οι υπόλοιποι 50 δεν νήστευαν. Η μέση ηλικία της ομάδας που νήστευε ήταν τα 51,16 έτη, ενώ της ομάδας που δεν νήστευε ήταν 56,06 έτη. Όσον αφορά τα αποτελέσματα, στην ομάδα που νήστευε παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα της κατάθλιψης, καθώς πριν από το Ραμαζάνι το 45% των ατόμων είχαν συμπτώματα κατάθλιψης, ενώ μετά το Ραμαζάνι το ποσοστό μειώθηκε στο 23% (p-value < 0,0001). Από την άλλη, το 34% των ατόμων της ομάδας που δεν νήστευε είχαν συμπτώματα κατάθλιψης πριν από το Ραμαζάνι, ενώ μετά το Ραμαζάνι το ποσοστό μειώθηκε στο 30% (p-value = 0,625). Όσον αφορά τα επίπεδα άγχους, στην ομάδα της νηστείας το ποσοστό των ατόμων με άγχος ήταν 45% πριν το Ραμαζάνι, ενώ μετά το Ραμαζάνι μειώθηκε στο 26% (p-value < 0,0001). Αντίθετα, το 50% των ατόμων της ομάδας που δεν νήστευε είχαν συμπτώματα άγχους πριν από το Ραμαζάνι, ενώ μετά το Ραμαζάνι μειώθηκε στο 40% (p-value = 0,227). Τέλος, σχετικά με τα συμπτώματα στρες, στην ομάδα της νηστείας πριν από το Ραμαζάνι το 49% των ατόμων είχαν συμπτώματα άγχους, ενώ μετά το Ραμαζάνι το ποσοστό μειώθηκε στο 35% (p-value = 0,001). Παράλληλα, στην ομάδα χωρίς νηστεία πριν από το Ραμαζάνι το 42% των ατόμων είχαν συμπτώματα άγχους, ενώ μετά το Ραμαζάνι παρέμεινε το ίδιο ποσοστό (p-value = 0,999). Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στην ομάδα που έκανε νηστεία κρίθηκαν στατιστικά σημαντικές.¹⁶⁰

Το 2021 σε μια μελέτη διερευνήθηκε πώς η διαλείπουσα νηστεία κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού επηρεάζει τη σύσταση του σώματος και τα συμπτώματα κατάθλιψης σε μουσουλμάνους άντρες που έχουν διαγνωστεί με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (MDD). Ειδικότερα, η συγκεκριμένη μη τυχαιοποιημένη παρέμβαση, προσπάθησε να καθορίσει εάν η νηστεία του Ραμαζανιού επιδεινώνει τα συμπτώματα κατάθλιψης και να αναλύσει τις επιπτώσεις της στη μάζα σώματος, το σωματικό λίπος και τις μεταβολικές παραμέτρους σε άτομα με MDD. Η μελέτη περιελάμβανε 100 άνδρες συμμετέχοντες με MDD ηλικίας 18-64 ετών, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες, της νηστείας (FG) και όχι νηστείας (NFG). Η μελέτη διήρκεσε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, με την ομάδα νηστείας να νηστεύει καθημερινά από τις 03:40 έως τις 18:10. Οι μετρήσεις συλλέχθηκαν κατά την έναρξη (μία εβδομάδα πριν από το Ραμαζάνι) και μετά τη νηστεία (μετά τη συμπλήρωση 28 ημερών νηστείας) και περιλάμβαναν αλλαγές στα καταθλιπτικά συμπτώματα, στη σύσταση του σώματος και στις μεταβολικές παραμέτρους. Η νηστεία προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αλλαγές στο Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενούς-9 για κατάθλιψη (PHQ-9), συγκεκριμένα για την ομάδα FG από $18,06 \pm 2,85$ σε $17,76 \pm 2,83$ ($p\text{-value} = 0,003$), ενώ για την ομάδα NFG από $16,64 \pm 2,60$ σε $18,26 \pm 3,04$ ($p\text{-value} = 0,001$). Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στα συμπτώματα κατάθλιψης εντός της ομάδας FG σε σύγκριση με την ομάδα NFG μετά τον έλεγχο των βασικών συμμεταβλητών. Η μέση διαφορά στα καταθλιπτικά συμπτώματα ήταν 0,49 (SE = 0,63), με τιμή $p\text{-value} = 0,43$, υποδεικνύοντας ότι η νηστεία του Ραμαζανιού δεν επηρέασε αρνητικά τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ενήλικες άνδρες με MDD.¹⁶¹

Την ίδια χρονική περίοδο πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη με στόχο να εξεταστεί πώς η διάρκεια του ημερήσιου διατροφικού παραθύρου μπορεί να επηρεάσει την ψυχική υγεία και την ποιότητα του ύπνου σε άτομα, ιδιαίτερα εστιάζοντας στους ηλικιωμένους. Ο πληθυσμός μελέτης αποτελούνταν από 1572 ηλικίας άνω των 18. Επιλέχθηκαν από τα αρχεία των τοπικών γενικών γιατρών και κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες, της χρονικά περιορισμένης σίτισης TRF ($n=120$) και της μη χρονικά περιορισμένης σίτισης no TRF ($n=1452$). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά το έτος 2014-2015. Από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης 477 άτομα (32,9%) από την ομάδα no TRF και 32 άτομα (26,7%) από την ομάδα TRF ανέφεραν συμπτώματα κατάθλιψης με $p\text{-value} = 0,097$ διαφορά όχι στατιστικά σημαντική. Επομένως στα αποτελέσματα αν και υπήρξαν κάποιες αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ της χρονικά περιορισμένης σίτισης και των συμπτωμάτων κατάθλιψης δεν ήταν όμως σημαντικές. Ωστόσο, κατά την ανάλυση των δεδομένων ανά ηλικιακές ομάδες, ένα αξιοσημείωτο εύρημα παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένα άτομα (>70 ετών) που ασκούσαν TRF. Συγκεκριμένα

ηλικιωμένα άτομα με χρονικό διάστημα σίτισης 8 ωρών ή λιγότερο είχαν λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν σημεία ψυχικής δυσφορίας (OR = 0,14, 95% CI: 0,03-0,65), σε σύγκριση με εκείνα χωρίς σίτιση χρονικού περιορισμού ανεξάρτητα της ποιότητας της διατροφής.¹⁶²

Μια προοπτική μελέτη κοορτής αξιολόγησε την επίδραση της διαλείπουσας νηστείας του Ραμαζανιού στους δείκτες φλεγμονής, τη σοβαρότητα της νόσου, την κατάθλιψη και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (IBD). Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 80 ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (60 με ελκώδη κολίτιδα και 20 με νόσο του Crohn) που σχεδίαζαν να νηστέψουν κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού. Η διάμεση ηλικία ήταν 32 έτη, με 41 άνδρες και 39 γυναίκες. Η αξιολόγηση της κατάθλιψης χρησιμοποιώντας την κλίμακα κατάθλιψης Hamilton δεν έδειξε σημαντική επίδραση από τη νηστεία του Ραμαζανιού σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Επιπλέον, η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης δεν αποκάλυψε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαθμολογιών κατάθλιψης και νηστείας. Η διάμεση βαθμολογία κατάθλιψης πριν και μετά τη νηστεία ήταν 18 και η τιμή p-value = 0,81 υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Η βαθμολογία SIBDQ δεν έδειξε σημαντική διαφορά πριν από τη νηστεία (διάμεση τιμή 43 έναντι 40 αντίστοιχα, τιμή p-value = 0,12).¹⁶³

Ακόμα, μια συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2023 διερεύνησε το αντίκτυπο της Διαλείπουσας Νηστείας του Ραμαζανιού στην ψυχική ευημερία των ενηλίκων της Νιγηρίας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Η μελέτη περιλάμβανε συνολικά 639 άτομα με μέση ηλικία 28,5 έτη, τα οποία όπως φάνηκε ύστερα από την αξιολόγηση των διατροφικών τους επιλογών εφαρμόζαν διαλείπουσα νηστεία του Ραμαζανιού. Τα αποτελέσματα σε σχέση με την κατάθλιψη έδειξαν ότι το υψηλότερο ποσοστό των ερωτηθέντων (61,3%) αισθάνθηκε λιγότερη κατάθλιψη κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού σε σύγκριση με πριν από το Ραμαζάνι (56,5%) με p-value < 0,001. Τέλος, οι συμμετέχοντες ένιωσαν λιγότερο νευρικοί και ανήσυχοι κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού (60,7%) σε σχέση με πριν από το Ραμαζάνι (57,1%) με p-value < 0,0013. Ωστόσο, διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες ενδεχομένως να επηρέασαν τα αποτελέσματα, καθώς η σωματική δραστηριότητα, η αυτοαντίληψη, το επίπεδο εκπαίδευσης και η οικογενειακή κατάσταση συσχετίστηκαν επίσης με βελτιώσεις ή επιδεινώσεις των επιπέδων κατάθλιψης.¹⁶⁴

Τέλος, η μονή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 12 μηνών είχε ως σκοπό να συγκρίνει τα αποτελέσματα της χρονικά περιορισμένης σίτισης και του απλού περιορισμού θερμίδων στη διάθεση και την ποιότητας ζωής σε ενήλικες με παχυσαρκία. Πιο

αναλυτικά, το πληθυσμιακό δείγμα αποτελούταν από 90 γυναίκες συμμετέχοντες με παχυσαρκία (μέση ηλικία = 44 έτη) που τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, στην ομάδα περιορισμένης σίτισης (TRE) (n = 30), στην ομάδα περιορισμού θερμίδων (CR) (n = 30) και στην ομάδα ελέγχου (CON) (n = 30). Η δοκιμή περιλάμβανε μια φάση απώλειας βάρους 6 μηνών ακολουθούμενη από μια φάση διατήρησης βάρους 6 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η βαθμολογία κατάθλιψης (BDI-II) δεν άλλαξε σημαντικά σε καμία από τις ομάδες παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, η ομάδα TRE σε σύγκριση με την ομάδα CR είχε διαφορά -2,72 (-7,32, 1,88) με p-value = 0,05, ενώ σε σύγκριση με την ομάδα CON είχε διαφορά -4,13 (-8,82, 0,56) με p-value = 0,05. Επίσης, δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές σε κανένα ψυχολογικό χαρακτηριστικό της κλίμακας διάθεσης (POMS) (ένταση, κατάθλιψη, θυμός, κόπωση, σύγχυση ή σθένος). Συγκεκριμένα, όσον αφορά την κατάθλιψη η ομάδα TRE σε σύγκριση με την ομάδα CR είχε διαφορά 0,31 (-1,50, 2,11) με p-value = 0,05, ενώ σε σύγκριση με την ομάδα CON είχε διαφορά 0,72 (-0,54, 1,98) με p-value = 0,05. Τέλος, σχετικά με τη συνολική βαθμολογία διαταραχής της διάθεσης δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων, καθώς η ομάδα TRE σε σχέση με την ομάδα CR είχε διαφορά 0,72 (-8,59, 10,03) με p-value = 0,05, ενώ σε σχέση με την ομάδα CON είχε διαφορά 0,14 (-7,32, 7,60) με p-value = 0,05. Ωστόσο, σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι τα άτομα της ομάδας που εφάρμοξε διαλειμματική νηστεία είχαν ήπια κατάθλιψη κατά την έναρξη, ενώ τα άτομα των υπόλοιπων 2 ομάδων δεν είχαν καμία μορφή κατάθλιψης κατά την έναρξη.¹⁶⁵

Συγγραφέας (έτος)/ Χώρα προέλευσης	Είδος μελέτης	Μελετώμενος Πληθυσμός Εργαλεία μέτρησης	Αποτελέσματα
NM Hussin et.al (2013) / Μαλαισία, ¹⁵⁶	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) Διάρκεια 12 μήνες	31 υγιείς άνδρες (Μέση $\pm$ SD), ηλικίας 59,7 $\pm$ 6,3 ετών, ΔΜΣ 26,7 $\pm$ 2,2 kg/m ² ομάδα FCR n=16 και ομάδα ελέγχου n=15 POMS, BDI-II, GDS-15	Σημαντική μείωση στη βαθμολογία της συνολικής διαταραχής της διάθεσης (TMD) μεταξύ της ομάδας FCR και της ομάδας ελέγχου. Όχι σημαντικές αλλαγές στη μέση βαθμολογία κατάθλιψης (BDI-II) στο τέλος της τρίμηνης περιόδου παρέμβασης, παρόμοια τάση παρατηρήθηκε στις βαθμολογίες GDS.
Ali Noruzi Koushali et.al (2013) / Ιράν, ¹⁵⁷	Συγχρονική Διάρκεια: 4 εβδομάδες	313 νοσηλευτές μέση ηλικία 37,82 $\pm$ 7,17 ετών A=177, Γ=136 δημογραφικό ερωτηματολόγιο, DASS21	Σημαντική διαφορά όσον αφορά τη μέση βαθμολογία κατάθλιψης και στρες η μέση βαθμολογία άγχους έδειξε μείωση όχι όμως στατιστικά σημαντική.
Christian S. Kessler et.al (2018) / Γερμανία, ¹⁵⁸	Μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη (CT) πilotική δοκιμή Διάρκεια 8 εβδομάδες	33 άτομα Ομάδα νηστείας n= 20 A=6 Γ=14και ομάδα ελέγχου n=13 A=6 Γ=7 HADS, WHO-5, POMS	Όχι κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων μετά των 8 εβδομάδων. Οι μόνες στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ της ομάδας νηστείας παρατηρήθηκαν για τις συνολικές βαθμολογίες HADS και WHO-5 μετά 6 μηνών

Ebaa Al-Ozairi et.al (2019) / Κουβέιτ, ¹⁵⁹	Προοπτική μελέτη κοόρτης Διάρκεια 4 εβδομάδες	463 ασθενείς ΣΔ 2 , ηλικίας ≥ 21 ετών A=251 Γ=212 PHQ-9	Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στις βαθμολογίες κατάθλιψης
Sanobia Yousuf et.al (2020) / Πακιστάν, ¹⁶⁰	Προοπτική μελέτη παρατήρησης, Διάρκεια 4 εβδομάδες	150 άτομα, Ομάδα νηστείας n=100 A=42 A και Γ=58 μέση ηλικία $51,16 \pm 11,66$ έτη Ομάδα μη νηστείας n=50 A=21 και Γ=29 μέση ηλικία $56,06 \pm 12,43$ έτη DASS-21	Σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα της κατάθλιψης, του άγχους και του στρες σε άτομα με διαβήτη μετά τη νηστεία του Ραμαζανιού.
Haitham Jahrami et.al (2021) / Μπαχρέιν, ¹⁶¹	Μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (CT) Διάρκεια 4 εβδομάδες	100 άνδρες 18-64 ετών με διάγνωση MDD PHQ-9	Στατιστικά σημαντικές αλλαγές στις βαθμολογία PHQ-9 Η νηστεία δεν επηρέασε τα καταθλιπτικά συμπτώματα.
Walter Currenti et.al (2021) / Ιταλία, ¹⁶²	Συγχρονική μελέτη Διάρκεια 2014 -2015	1572 άτομα ηλικίας ≥ 18 ετών Ομάδα TRF n=120 A=47 Γ=73 Ομάδα nTRF n=1452 A=613 Γ=839 PSS, CES-D-10	Άτομα ≥ 70 ετών με χρονικό διάστημα σίτισης 8 ωρών είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν σημάδια ψυχικής δυσφορίας σε σύγκριση με άτομα χωρίς περιορισμό χρόνου σίτισης, ανεξάρτητα από την ποιότητα της δίαιτας.

Mohamed Negm et.al (2022) / Αίγυπτος, ¹⁶³	Προοπτική μελέτη κοόρτης Διάρκεια 4 εβδομάδες	80 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (UC) ή νόσο του Crohn (CD) A=41 Γ=39 Ηλικία ≥ 18 ετών και ≤ 70 ετών SIBDQ, Hamilton	Δεν εντοπίστηκε σημαντική αλλαγή στις βαθμολογίες της κλίμακας κατάθλιψης SIBDQ ή Hamilton.
Sahabi Kabir Sulaiman et.al (2023) / Νιγηρία, ¹⁶⁴	Συγχρονική διαδικτυακή μελέτη Διάρκεια 8 εβδομάδων	639 άτομα ηλικίας A=476 Γ= 163 21 - 40 ετών GAD-2 PHQ-2	Στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ψυχική ευεξία DR σε σύγκριση με την περίοδο BR ανεξάρτητα με τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά. Θετικές συσχετίσεις της εκπαίδευσης και της σωματικής δραστηριότητας με το άγχος.
Shuhao Lin et.al (2023) / Σικάγο/Ιλινόης, ¹⁶⁵	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) Διάρκεια 12 μηνών	77 γυναίκες με παχυσαρκία Μέση ηλικία 44 έτη ομάδα TRE n = 26 ομάδα CR n = 25 ομάδα ελέγχου n = 26 BDI-II, POMS, SF-36	Δεν υπήρχαν αλλαγές σε καμία από τις υποκλίμακες POMS ή στη συνολική βαθμολογία διαταραχής της διάθεσης στις ομάδες TRE ή CR έναντι των μαρτύρων. Τάση προς αυξημένη ζωτικότητα στην ομάδα TRE σε σχέση με τους μάρτυρες.

Πίνακα 5.1 Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη.

POMS (Profile of Mood State) προφίλ καταστάσεων διάθεσης - **Beck Depression Inventory-II (BDI-II)** για κατάθλιψη-**Geriatric Depression Scale-15** για γηριατρική κατάθλιψη - **DASS21** ερωτηματολόγιο κατάθλιψης, άγχους, στρες, **HADS** για διάθεση, άγχος - **WHO-5** για κατάθλιψη και

άγχος - **PHQ-9** για κατάθλιψη - **PSS** (Cohen ES) κλίμακα αντιληπτού στρες - **CES-D-10** για καταθλιπτικά συμπτώματα - **SIBDQ** ερωτηματολόγιο ποιότητα ζωής - **Hamilton** κλίμακα κατάθλιψης - **GAD-2** και **PHQ-2** για ψυχική ευημερία.

4. Συζήτηση – συμπεράσματα

Η συγκεκριμένη εργασία αξιολόγησε 10 μελέτες με συνολικό πληθυσμιακό δείγμα 3.458 άτομα που ο γενικός τους στόχος ήταν να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ διαλειμματικής νηστείας και κατάθλιψης. Έτσι, έπειτα από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μελετών που επιλέχθηκαν σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, διαπιστώσαμε ότι τα ευρήματα ήταν αντιφατικά. Συγκεκριμένα, οι 4 από αυτές ανέφεραν θετικές επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας στην κατάθλιψη, οι 4 δεν ανέφεραν βελτιώσεις, 1 ανέφερε θετικές επιδράσεις μόνο στα άτομα ηλικίας ≥ 70 ετών αλλά καμία αλλαγή στο υπόλοιπο πληθυσμιακό δείγμα και η τελευταία δεν ανέφερε διαφορές έπειτα από 8 εβδομάδες παρέμβασης παρά μόνο θετικά αποτελέσματα μετά από 4 μήνες παρακολούθησης των συμμετεχόντων.

Αρχικά, όσον αφορά τις προοπτικές μελέτες,^{159,160,163} τα αποτελέσματά τους ήταν αντικρουόμενα, καθώς στις δύο πρώτες μελέτες βρέθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα της κατάθλιψης, ενώ στην τρίτη μελέτη δεν βρέθηκε καμία σημαντική αλλαγή. Και στις τρεις μελέτες το είδος της διαλειμματικής νηστείας που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Ραμαζάνι, αλλά σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι οι δύο πρώτες μελέτες είχαν ως δείγμα πληθυσμού άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη, ενώ η άλλη μελέτη περιλάμβανε άτομα με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Επίσης, το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της κατάθλιψης ήταν διαφορετικό και στις τρεις μελέτες, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ τους. Ωστόσο, η συσχέτιση του Ραμαζανιού με μείωση της βαθμολογίας κατάθλιψης στις δύο από τις τρεις μελέτες δείχνει τον πιθανό ρόλο της πνευματικότητας στην κατάθλιψη και τη συναισθηματική προσαρμογή στη ζωή των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Από την άλλη, η εργασία περιλάμβανε τρεις συγχρονικές μελέτες εκ των οποίων οι δύο έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην κατάθλιψη έπειτα από τη διαλειμματική νηστεία, ενώ η τρίτη έδειξε μη σημαντικές αλλαγές. Συγκεκριμένα, οι δύο μελέτες,^{157,164} υποστήριξαν πως το επίπεδο κατάθλιψης μειώθηκε μετά το Ραμαζάνι στο πληθυσμιακό δείγμα, το οποίο αποτελούταν από Ιρανούς νοσηλευτές στην πρώτη έρευνα και από Νιγηριανούς κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19 στη δεύτερη. Στην πρώτη περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη ότι το επάγγελμα του νοσηλευτή έχει αναφερθεί ως ένα από τα πιο στρεσογόνα επαγγέλματα, η πνευματική δύναμη που μπορεί να προσφέρει το Ραμαζάνι ενδεχομένως να

συμβάλει θετικά στην ψυχική υγεία. Στη δεύτερη περίπτωση, οι θετικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν θα μπορούσαν να εξηγηθούν περαιτέρω από την ισλαμική πίστη και τον ρόλο της στην ανακούφιση των αρνητικών επιπτώσεων της πανδημίας και τις διδασκαλίες του Προφήτη Μωάμεθ σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης των πανδημιών.¹⁶⁶ Τα αποτελέσματα της τρίτης συγχρονικής μελέτης,¹⁶² ανέφεραν πως υπήρξαν μη σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της χρονικά περιορισμένης σίτισης και της κατάθλιψης, ενώ ισχυρότερα αποτελέσματα βρέθηκαν όταν περιορίζονταν οι αναλύσεις σε ηλικιωμένα άτομα. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, όπως και των προοπτικών μελετών που αναφέρθηκαν προηγουμένως δεν κρίνονται υψηλής αξίας, καθώς αποτελούν απλές συσχετίσεις.

Όσον αφορά τις τυχαιοποιημένες παρεμβάσεις τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η διαλειμματική νηστεία δεν βελτιώνει τις βαθμολογίες της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, η μελέτη,¹⁵⁶ ανέφερε θετικά αποτελέσματα της διαλειμματικής νηστείας Sunnah σε συνδυασμό με περιορισμό θερμίδων στις ψυχολογικές παραμέτρους όπως την ένταση, το θυμό, τη σύγχυση και τη συνολική διαταραχή της διάθεσης. Ωστόσο, η παρέμβαση δεν οδήγησε σε βελτιώσεις στην κατάθλιψη. Επίσης, η μελέτη,¹⁶⁵ έδειξε ότι η περιορισμένη χρονικά σίτιση σε συνδυασμό με θερμιδικό περιορισμό δεν επηρέασαν σημαντικά τη διάθεση σε άτομα με παχυσαρκία, το οποίο έρχεται σε αντίθεση άλλα ερευνητικά δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα, η παχυσαρκία έχει φανεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο διαταραχών της διάθεσης και κατάθλιψης, ενώ η απώλεια βάρους μέσω διατροφικών παρεμβάσεων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα συμπτώματα της νόσου.¹⁶⁷ Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης επιδεικνύουν σημαντικές βελτιώσεις στα συμπτώματα κατάθλιψης όταν επιτυγχάνεται απώλεια βάρους 6-10%.¹⁶⁸ Ωστόσο, παίρνοντας οι συμμετέχοντες στη μελέτη,¹⁶⁵ πέτυχαν περίπου 5% απώλεια σωματικού βάρους. Έτσι, το συγκεκριμένο ποσοστό ίσως να μην ήταν αρκετά υψηλό για να παρατηρηθεί θετική αλλαγή στην κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών μπορούν να κριθούν σημαντικά, καθώς η ο μεθοδολογικός σχεδιασμός επιτρέπει στην μελέτη να εξάγει αποτελέσματα με αιτιώδεις σχέσεις.

Τέλος, οι δύο μη τυχαιοποιημένες παρεμβατικές μελέτες που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη εργασία έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα, καθώς η πρώτη μελέτη,¹⁵⁸ παρότι δεν έδειξε διαφορές μεταξύ των ομάδων στα αποτελέσματα των βαθμολογιών της κατάθλιψης έπειτα από 8 εβδομάδες διαλειμματικής νηστείας, υπέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά έπειτα από 6 μήνες. Αντίθετα, η μελέτη,¹⁶¹ δεν ανέφερε καμία θετική αλλαγή στις βαθμολογίες της κατάθλιψης έπειτα από 4 εβδομάδες τήρησης της νηστείας του Ραμαζανιού. Η διαφορά στα αποτελέσματα των δύο μελετών μπορεί να εξηγείται από το γεγονός ότι στην πρώτη δεν

αναφέρεται εάν οι συμμετέχοντες συνέχισαν το σχήμα νηστείας πέρα από την περίοδο παρέμβασης, δηλαδή για τους υπόλοιπους 4 μήνες, καθώς η παρέμβαση είχε διάρκεια 8 εβδομάδες. Έτσι, μπορεί μέσα σε αυτούς τους 4 μήνες να άλλαξαν οι διατροφικές συνήθειες τους ή να επηρέασαν τα αποτελέσματα άλλοι συγχυτικοί παράγοντες. Επίσης, σημαντικό ρόλο μπορεί να παίζει το γεγονός ότι οι δύο μελέτες εξέτασαν διαφορετικά σχήματα διαλειμματικής νηστείας. Τα αποτελέσματα των μελετών πάντως δείχνουν σχέσεις αιτίου-αιτιατού.

Όσον αφορά την εξήγηση των αντιφατικών αποτελεσμάτων, σημαντικό αποτελεί το γεγονός ότι οι μελέτες δεν εξέταζαν το ίδιο σχήμα διαλειμματικής νηστείας, καθώς οι έξι εξέταζαν τη νηστεία του Ραμαζανιού, οι δύο τη χρονικά περιορισμένη σίτιση, η μία τη νηστεία Sunnah και τέλος μια εξέταζε τη νηστεία από στερεές τροφές και κατανάλωση έως 300 θερμίδες για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Επίσης, η πλειονότητα των μελετών δεν πήρε υπόψιν άλλους συγχυτικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, στις μελέτες που σχετίζονταν με το Ραμαζάνι θα έπρεπε να ληφθεί υπόψη ο χρόνος λήψης φαρμάκων από το στόμα διότι αλλάζει κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, λόγω της αδυναμίας λήψης φαρμάκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Έτσι, πολλοί ασθενείς που συνήθως λαμβάνουν φάρμακα δύο φορές την ημέρα αναγκάζονται να τα λαμβάνουν είτε μία φορά την ημέρα είτε με πολύ μικρότερο διάστημα μεταξύ τους, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωσή τους και να οδηγήσει σε πιθανή παράληψη της πρόσληψής τους. Επίσης, τα πρότυπα του ύπνου συνήθως αλλάζουν κατά τη διάρκεια του μήνα του Ραμαζανιού με πιθανή επίδραση στον κιρκάδιο ρυθμό, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται στους μηχανισμούς κατάθλιψης.¹⁶⁹ Μάλιστα, η περίοδος του Ραμαζανιού χαρακτηρίζεται από έντονη πνευματικότητα και κοινωνική υποστήριξη, παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ψυχική ευημερία.¹⁷⁰ Από την άλλη, αξίζει να αναφερθεί πως οι μελέτες είχαν μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά το δείγμα πληθυσμού, καθώς μελετήθηκαν άτομα διαφόρων πολιτισμών. Έτσι, οι πολιτιστικές παραλλαγές και ο τρόπος ζωής μεταξύ των πληθυσμών θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις διαφορές στα αποτελέσματα. Επίσης, η μέση ηλικία του δείγματος διέφερε μεταξύ των μελετών, ενώ ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων θα μπορούσε να επηρεάσει την έκβαση των αποτελεσμάτων, καθώς ορισμένες μελέτες είχαν υψηλό πληθυσμιακό δείγμα, ενώ άλλες πολύ μικρό. Επίσης, υπήρχε μεγάλη ποικιλία στα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της κατάθλιψης, καθώς σχεδόν κάθε μελέτη χρησιμοποιούσε διαφορετικό εργαλείο. Κάθε εργαλείο έχει ξεχωριστή εγκυρότητα, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει ως ένα βαθμό τα αποτελέσματα. Μάλιστα, σημαντικό ρόλο στην εξαγωγή των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων πιθανόν να είχαν οι διαφορετικοί

μεθοδολογικοί σχεδιασμοί μεταξύ των μελετών. Τέλος, από τους πιο κρίσιμους παράγοντες που μπορεί να επηρέασαν τα τελικά δεδομένα είναι η κατάσταση υγείας των συμμετεχόντων, καθώς σε ορισμένες μελέτες οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς, σε άλλες είχαν διαγνωσμένη κατάθλιψη, ενώ σε άλλες είχαν συννοσηρότητες. Για παράδειγμα, στις μελέτες,^{159,160} το δείγμα αποτελούταν από ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη. Τα θετικά αποτελέσματα των δύο μελετών θα μπορούσαν να προέλθουν από το γεγονός ότι η διαλείπουσα νηστεία μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της μπορεί να μειώσει την φλεγμονή, η οποία αποτελεί μηχανισμός που εμπλέκεται στην κατάθλιψη.¹⁷¹

Δεδομένων των αποτελεσμάτων της εργασίας μας, δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με το εάν η διαλειμματική νηστεία μπορεί να αποτελέσει θετική παρέμβαση για τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ειδικά σε πληθυσμούς που αναζητούν μη φαρμακευτικές θεραπείες.

Λόγω του περιορισμένου όγκου των διαθέσιμων στοιχείων στην τρέχουσα βιβλιογραφική ανασκόπηση και μη τεκμηρίωσης επαρκώς του ζητήματος προτείνουμε μελλοντικές έρευνες έχοντας ως αντικείμενο μεγαλύτερα και πιο διαφοροποιημένα δείγματα ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να γενικευθούν σε διαφορετικούς πληθυσμούς, διαφορετικά πρωτόκολλα διαλειμματικής νηστείας για να αποδειχθεί ποιο είναι αποτελεσματικότερο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, πιο μακροπρόθεσμες παρεμβάσεις για να εκτιμηθεί η διάρκεια των θετικών αποτελεσμάτων και οι πιθανές παρενέργειες και τέλος βαθύτερη διερεύνηση βιολογικών και ψυχολογικών μηχανισμών για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων η διαλειμματική νηστεία επιδρά στην κατάθλιψη.

Βιβλιογραφία

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16065. Published 2016 Sep 15. doi:10.1038/nrdp.2016.65
2. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):849-857. doi:10.1016/s0022-3999(02)00304-5
3. Kovich H, Kim W, Quaste AM. Pharmacologic Treatment of Depression. *Am Fam Physician*. 2023;107(2):173-181.
4. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):298. doi: 10.1056/NEJMrx190038] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):978. doi: 10.1056/NEJMrx200002]. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541-2551. doi:10.1056/NEJMra1905136
5. Phillips MCL. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients*. 2019;11(10):2501. Published 2019 Oct 17. doi:10.3390/nu11102501
6. WHO. (2023, March 31). Depressive disorder (depression). World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
7. Onyemaechi C. What Is Depression? [Internet]. American Psychiatric Association. 2024. Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
8. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol*. 2021;21(1):100196. doi:10.1016/j.ijchp.2020.07.007
9. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
10. Alsaad AJ, Azhar Y, Al Nasser Y. Depression in Children. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534797/>
11. Sekhon S, Patel J, Sapra A. Late-Life Depression. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551507/>

12. Konstantakopoulos G, Pikouli K, Ploumpidis D, et al. The impact of unemployment on mental health examined in a community mental health unit during the recent financial crisis in Greece. *Psychiatriki*. 2019;30(4):281-290.
doi:10.22365/jpsych.2019.304.281
13. Benazzi F. Various forms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):151-161.
doi:10.31887/DCNS.2006.8.2/fbenazzi
14. Schramm E, Klein DN, Elsaesser M, Furukawa TA, Domschke K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(9):801-812. doi:10.1016/S2215-0366(20)30099-7
15. Elsayed OH, Ercis M, Pahwa M, Singh B. Treatment-Resistant Bipolar Depression: Therapeutic Trends, Challenges and Future Directions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2927-2943. Published 2022 Dec 16. doi:10.2147/NDT.S273503
16. Gili M, Roca M, Armengol S, Asensio D, Garcia-Campayo J, Parker G. Clinical patterns and treatment outcome in patients with melancholic, atypical and non-melancholic depressions. *PLoS One*. 2012;7(10):e48200.
doi:10.1371/journal.pone.0048200
17. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectr*. 2005;10(8):625-14.
doi:10.1017/s1092852900019593
18. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychother Psychosom*. 2021;90(3):160-177.
doi:10.1159/000511348
19. National Institute Of Mental Health. (2023, March). Depression. National Institute of Mental Health; National Institute of Mental Health.
<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>
20. Warnick SJ Jr, Van Harrison R, Parikh SV, et al. Unipolar Depression [Internet]. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine University of Michigan; 2021 Feb. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572297/>
21. Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ, et al. A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):637-643. doi:10.1176/appi.ajp.159.4.637
22. Benazzi F. Family history validation of a definition of mixed depression. *Compr Psychiatry*. 2005;46(3):159-166. doi:10.1016/j.comppsy.2004.07.034

23. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord.* 2002;72(2):125-138. doi:10.1016/s0165-0327(02)00169-6
24. Smith KM, Renshaw PF, Bilello J. The diagnosis of depression: current and emerging methods. *Compr Psychiatry.* 2013;54(1):1-6. doi:10.1016/j.comppsy.2012.06.006
25. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
26. Alshaya DS. Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(8):103311. doi:10.1016/j.sjbs.2022.103311
27. Schildkraut JJ, Kety SS. Biogenic amines and emotion. *Science.* 1967;156(3771):21-37. doi:10.1126/science.156.3771.21
28. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry.* 1967;113(504):1237-1264. doi:10.1192/bjp.113.504.1237
29. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. V. Serum prolactin measures in patients and matched control subjects. *Biol Psychiatry.* 1989;25(1):4-21. doi:10.1016/0006-3223(89)90142-x
30. Naughton M, Dinan TG, Scott LV. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:69-91. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00005-8
31. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 1999;46(9):1181-1191. doi:10.1016/s0006-3223(99)00177-8
32. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):143-148. doi:10.1016/s0165-1781(02)00005-7
33. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(4):427-436. doi:10.1017/S0029665117002026
34. Osimo EF, Cardinal RN, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence and correlates of low-grade systemic inflammation in adult psychiatric inpatients: An electronic health record-based study. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;91:226-234. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.02.031
35. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22-34. doi:10.1038/nri.2015.5

36. Adjibade M, Andreeva VA, Lemogne C, et al. The Inflammatory Potential of the Diet Is Associated with Depressive Symptoms in Different Subgroups of the General Population. *J Nutr.* 2017;147(5):879-887. doi:10.3945/jn.116.245167
37. Moylan S, Berk M, Dean OM, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress?. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:46-62. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.05.007
38. Liu T, Zhong S, Liao X, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One.* 2015;10(10):e0138904. Published 2015 Oct 7. doi:10.1371/journal.pone.0138904
39. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
40. Goodman SH. Depression in mothers. *Annu Rev Clin Psychol.* 2007;3:107-135. doi:10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091401
41. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:139-152. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
42. Klinedinst NJ, Regenold WT. A mitochondrial bioenergetic basis of depression. *J Bioenerg Biomembr.* 2015;47(1-2):155-171. doi:10.1007/s10863-014-9584-6
43. Chen Y, Cui PY, Pan YY, Li YX, Waili N, Li Y. Association between housing environment and depressive symptoms among older people: a multidimensional assessment. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):259. Published 2021 Apr 17. doi:10.1186/s12877-021-02207-9
44. Matthews T, Danese A, Wertz J, et al. Social isolation, loneliness and depression in young adulthood: a behavioural genetic analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016;51(3):339-348. doi:10.1007/s00127-016-1178-7
45. Mao Y, Zhang N, Liu J, Zhu B, He R, Wang X. A systematic review of depression and anxiety in medical students in China. *BMC Med Educ.* 2019;19(1):327. Published 2019 Sep 2. doi:10.1186/s12909-019-1744-2
46. Tani Y, Fujiwara T, Kondo N, Noma H, Sasaki Y, Kondo K. Childhood Socioeconomic Status and Onset of Depression among Japanese Older Adults: The JAGES Prospective Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(9):717-726. doi:10.1016/j.jagp.2016.06.001

47. Zare H, Meyerson NS, Nwankwo CA, Thorpe RJ Jr. How Income and Income Inequality Drive Depressive Symptoms in U.S. Adults, Does Sex Matter: 2005-2016. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6227. Published 2022 May 20. doi:10.3390/ijerph19106227
48. Hamdan A, Hawamdeh S, Hussein A. The prevalence and correlates of depressive symptoms among Arab women in a primary health care setting. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(4):453-467. doi:10.2190/PM.38.4.e
49. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):837-841. doi:10.1176/ajp.156.6.837
50. Al-Maskari F, Shah SM, Al-Sharhan R, et al. Prevalence of depression and suicidal behaviors among male migrant workers in United Arab Emirates. *J Immigr Minor Health*. 2011;13(6):1027-1032. doi:10.1007/s10903-011-9470-9
51. Alsaadi T, El Hammasi K, Shahrour TM, et al. Depression and Anxiety among Patients with Epilepsy and Multiple Sclerosis: UAE Comparative Study. *Behav Neurol*. 2015;2015:196373. doi:10.1155/2015/196373
52. Hawamdeh S, Almakzoomy I, Hayajneh Y. Screening and correlates of depression and HbA1 C in United Arab Emirates (UAE) women with diabetes. *Perspect Psychiatr Care*. 2013;49(4):262-268. doi:10.1111/ppc.12013
53. Schulte SJ, Thomas J. Relationship between eating pathology, body dissatisfaction and depressive symptoms among male and female adolescents in the United Arab Emirates. *Eat Behav*. 2013;14(2):157-160. doi:10.1016/j.eatbeh.2013.01.015
54. Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Hyperthyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):362. Published 2022 Sep 5. doi:10.1038/s41398-022-02121-7
55. Stachowicz K, Sowa-Kućma M. The treatment of depression - searching for new ideas. *Front Pharmacol*. 2022;13:988648. Published 2022 Oct 7. doi:10.3389/fphar.2022.988648
56. Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S. Antidepressants. [Updated 2023 May 26]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>
57. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int*. 2021;13(3):387-401. Published 2021 Aug 5. doi:10.3390/neurolint13030038

58. Lambert O, Bourin M. SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Rev Neurother.* 2002;2(6):849-858. doi:10.1586/14737175.2.6.849
59. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;250:145-180. doi:10.1007/164_2018_164
60. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context.* 2015;4:212290. Published 2015 Oct 8. doi:10.7573/dic.212290
61. Goodyer IM, Reynolds S, Barrett B, et al. Cognitive-behavioural therapy and short-term psychoanalytic psychotherapy versus brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depression (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2017;21(12):1-94. doi:10.3310/hta21120
62. Li M, Bai F, Yao L, et al. Economic Evaluation of Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A Systematic Review. *Value Health.* 2022;25(6):1030-1041. doi:10.1016/j.jval.2021.11.1379
63. Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470241/>
64. Seidel DH, Markes M, Grouven U, et al. Systemic therapy in children and adolescents with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):125. Published 2024 Feb 14. doi:10.1186/s12888-024-05556-y
65. Subramanian S, Lopez R, Zorumski CF, Cristancho P. Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *J Neurol Sci.* 2022;434:120095. doi:10.1016/j.jns.2021.120095
- Huang YJ, Lane HY, Lin CH. New Treatment Strategies of Depression: Based on Mechanisms Related to Neuroplasticity. *Neural Plast.* 2017;2017:4605971. doi:10.1155/2017/4605971
66. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials [published correction appears in *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 27;19(10):pyw031. doi: 10.1093/ijnp/pyw031]. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(2):pyv076. Published 2015 Jul 7. doi:10.1093/ijnp/pyv076

67. Recchia F, Leung CK, Chin EC, et al. Comparative effectiveness of exercise, antidepressants and their combination in treating non-severe depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2022;56(23):1375-1380. doi:10.1136/bjsports-2022-105964
68. Noetel M, Sanders T, Gallardo-Gómez D, et al. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [published correction appears in *BMJ.* 2024 May 28;385:q1024. doi:10.1136/bmj.q1024]. *BMJ.* 2024;384:e075847. Published 2024 Feb 14. doi:10.1136/bmj-2023-075847
69. Nieuwenhuijsen K, Faber B, Verbeek JH, et al. Interventions to improve return to work in depressed people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006237. Published 2014 Dec 3. doi:10.1002/14651858.CD006237.pub3
70. TaheriChadorneshin H, Cheragh-Birjandi S, Ramezani S, Abtahi-Eivary SH. Comparing sprint and endurance training on anxiety, depression and its relation with brain-derived neurotrophic factor in rats. *Behav Brain Res.* 2017;329:1-5. doi:10.1016/j.bbr.2017.04.034
71. Zhao JL, Jiang WT, Wang X, Cai ZD, Liu ZH, Liu GR. Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(9):885-895. doi:10.1111/cns.13385
72. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):281-288. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020186
73. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry.* 2015;14(3):370-371. doi:10.1002/wps.20223
74. Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK, et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(12):1321-1332. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.10.011
75. Cespedes EM, Hu FB. Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(5):899-900. doi:10.3945/ajcn.115.110213
76. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies [published correction appears in *Mol Psychiatry.* 2019 Jul;24(7):1094. doi:

- 10.1038/s41380-018-0299-7] [published correction appears in *Mol Psychiatry*. 2021 Jul;26(7):3657. doi: 10.1038/s41380-021-01056-7]. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):965-986. doi:10.1038/s41380-018-0237-8
77. Martínez-González MÁ, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet [published correction appears in *Nutrients*. 2018 Jun 26;10(7):E823. doi: 10.3390/nu10070823]. *Nutrients*. 2017;9(11):1226. Published 2017 Nov 8. doi:10.3390/nu9111226
78. Yin W, Löf M, Chen R, Hultman CM, Fang F, Sandin S. Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18(1):153. Published 2021 Nov 27. doi:10.1186/s12966-021-01227-3
79. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74(4):580-591. doi:10.1002/ana.23944
80. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial) [published correction appears in *BMC Med*. 2018 Dec 28;16(1):236. doi: 10.1186/s12916-018-1220-6]. *BMC Med*. 2017;15(1):23. Published 2017 Jan 30. doi:10.1186/s12916-017-0791-y
81. Lucas M, Chocano-Bedoya P, Schulze MB, et al. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women [published correction appears in *Brain Behav Immun*. 2015 May;46:327. Shulze, Mathias B [corrected to Schulze, Matthias B]]. *Brain Behav Immun*. 2014;36:46-53. doi:10.1016/j.bbi.2013.09.014
82. Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Sánchez B, Margolles A, González S. Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study. *Food Funct*. 2016;7(5):2347-2356. doi:10.1039/c6fo00105j
83. Pacheco-Ordaz R, Wall-Medrano A, Goñi MG, Ramos-Clamont-Montfort G, Ayala-Zavala JF, González-Aguilar GA. Effect of phenolic compounds on the growth of selected probiotic and pathogenic bacteria. *Lett Appl Microbiol*. 2018;66(1):25-31. doi:10.1111/lam.12814
84. Baden MY, Liu G, Satija A, et al. Changes in Plant-Based Diet Quality and Total and Cause-Specific Mortality. *Circulation*. 2019;140(12):979-991. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041014

85. Fazelian S, Sadeghi E, Firouzi S, Haghighatdoost F. Adherence to the vegetarian diet may increase the risk of depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev.* 2022;80(2):242-254. doi:10.1093/nutrit/nuab013
86. Li XD, Cao HJ, Xie SY, et al. Adhering to a vegetarian diet may create a greater risk of depressive symptoms in the elderly male Chinese population. *J Affect Disord.* 2019;243:182-187. doi:10.1016/j.jad.2018.09.033
87. Jin Y, Kandula NR, Kanaya AM, Talegawkar SA. Vegetarian diet is inversely associated with prevalence of depression in middle-older aged South Asians in the United States. *Ethn Health.* 2021;26(4):504-511. doi:10.1080/13557858.2019.1606166
88. Askari M, Daneshzad E, Darooghegi Mofrad M, Bellissimo N, Sutor K, Azadbakht L. Vegetarian diet and the risk of depression, anxiety, and stress symptoms: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(1):261-271. doi:10.1080/10408398.2020.1814991
89. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia.* 2007;48(4):801-805. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01025.x
90. Danan A, Westman EC, Saslow LR, Ede G. The Ketogenic Diet for Refractory Mental Illness: A Retrospective Analysis of 31 Inpatients. *Front Psychiatry.* 2022;13:951376. Published 2022 Jul 6. doi:10.3389/fpsy.2022.951376
91. IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2016;60:153-157. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.033
92. Monda V, Polito R, Lovino A, et al. Short-Term Physiological Effects of a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: Effects on Adiponectin Levels and Inflammatory States. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3228. Published 2020 May 2. doi:10.3390/ijms21093228
93. Dahlin M, Månsson JE, Åmark P. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;99(1-2):132-138. doi:10.1016/j.epilepsyres.2011.11.003
94. Wang Y, Liu J, Compher C, Kral TVE. Associations between dietary intake, diet quality and depressive symptoms in youth: A systematic review of observational studies. *Health Promot Perspect.* 2022;12(3):249-265. Published 2022 Dec 10. doi:10.34172/hpp.2022.32

95. Rahimlou M, Morshedzadeh N, Karimi S, Jafarirad S. Association between dietary glycemic index and glycemic load with depression: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2018;57(7):2333-2340. doi:10.1007/s00394-018-1710-5
96. Picó-Monllor JA, Sala-Segura E, Tobares RA, Moreno-Ochando A, Hernández-Teruel A, Navarro-Lopez V. Influence and Selection of Probiotics on Depressive Disorders in Occupational Health: Scoping Review. *Nutrients.* 2023;15(16):3551. Published 2023 Aug 11. doi:10.3390/nu15163551
97. Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(6):394-399.
98. Fernstrom JD. Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function. *Amino Acids.* 2013;45(3):419-430. doi:10.1007/s00726-012-1330-y
99. Rose J, Brian C, Pappa A, Panayiotidis MI, Franco R. Mitochondrial Metabolism in Astrocytes Regulates Brain Bioenergetics, Neurotransmission and Redox Balance. *Front Neurosci.* 2020;14:536682. Published 2020 Nov 5. doi:10.3389/fnins.2020.536682
100. Grosso G, Galvano F, Marventano S, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:313570. doi:10.1155/2014/313570
101. Zielińska M, Łuszczki E, Dereń K. Dietary Nutrient Deficiencies and Risk of Depression (Review Article 2018-2023). *Nutrients.* 2023;15(11):2433. Published 2023 May 23. doi:10.3390/nu15112433
102. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1577-1584. doi:10.4088/JCP.10m06634
103. Sánchez-Villegas A, Verberne L, De Irala J, et al. Dietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project. *PLoS One.* 2011;6(1):e16268. Published 2011 Jan 26. doi:10.1371/journal.pone.0016268
104. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Butterworth P. Dietary patterns and depressive symptoms over time: examining the relationships with socioeconomic position, health behaviours and cardiovascular risk. *PLoS One.* 2014;9(1):e87657. Published 2014 Jan 29. doi:10.1371/journal.pone.0087657
105. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, et al. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2014;76(3):190-196. doi:10.1097/PSY.0000000000000044

106. Penckofer S, Kouba J, Byrn M, Estwing Ferrans C. Vitamin D and depression: where is all the sunshine?. *Issues Ment Health Nurs.* 2010;31(6):385-393.
doi:10.3109/01612840903437657
107. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry.* 2012;169(12):1267-1274.
doi:10.1176/appi.ajp.2012.11071114
108. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(2):330-335.
doi:10.3945/ajcn.2010.29413
109. Sim M, Hong S, Jung S, et al. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2022;61(1):447-459.
doi:10.1007/s00394-021-02656-3
110. Lee ARYB, Tariq A, Lau G, Tok NWK, Tam WWS, Ho CSH. Vitamin E, Alpha-Tocopherol, and Its Effects on Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(3):656. Published 2022 Feb 3.
doi:10.3390/nu14030656
111. Moabedi M, Aliakbari M, Erfanian S, Milajerdi A. Magnesium supplementation beneficially affects depression in adults with depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Psychiatry.* 2023;14:1333261. Published 2023 Dec 22. doi:10.3389/fpsyt.2023.1333261
112. Solati Z, Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Mahmoodianfard S, Gohari MR. Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci.* 2015;18(4):162-168.
doi:10.1179/1476830513Y.00000000105
113. Berthou C, Iliou JP, Barba D. Iron, neuro-bioavailability and depression. *EJHaem.* 2021;3(1):263-275. Published 2021 Dec 5. doi:10.1002/jha2.321
114. Hirosawa T, Hayashi A, Harada Y, Shimizu T. The Clinical and Biological Manifestations in Women with Iron Deficiency Without Anemia Compared to Iron Deficiency Anemia in a General Internal Medicine Setting: A Retrospective Cohort

- Study. *Int J Gen Med.* 2022;15:6765-6773. Published 2022 Aug 23.
doi:10.2147/IJGM.S376405
115. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients.* 2018;10(5):584. Published 2018 May 9. doi:10.3390/nu10050584
 116. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Sirtori CR, Ruscica M. Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med.* 2020;52(5):147-161.
doi:10.1080/07853890.2020.1770849
 117. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. *Nutr J.* 2010;9:57. Published 2010 Nov 22. doi:10.1186/1475-2891-9-57
 118. Giaginis C, Mantzorou M, Papadopoulou SK, Gialeli M, Troumbis AY, Vasios GK. Christian Orthodox Fasting as a Traditional Diet with Low Content of Refined Carbohydrates That Promotes Human Health: A Review of the Current Clinical Evidence. *Nutrients.* 2023;15(5):1225. Published 2023 Feb 28.
doi:10.3390/nu15051225
 119. Stewart WK, Fleming LW, Robertson PC. Massive obesity treated by intermittent fasting. A metabolic and clinical study. *Am J Med.* 1966;40(6):967-986.
doi:10.1016/0002-9343(66)90209-9
 120. Attinà A, Leggeri C, Paroni R, et al. Fasting: How to Guide. *Nutrients.* 2021;13(5):1570. Published 2021 May 7. doi:10.3390/nu13051570
 121. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, et al. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab.* 2015;22(1):86-99. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.012
 122. Ogłodek E, Pilis Prof W. Is Water-Only Fasting Safe?. *Glob Adv Health Med.* 2021;10:21649561211031178. Published 2021 Aug 5.
doi:10.1177/21649561211031178
 123. Thriene K, Stanislas V, Amend L, Strowig T, Michels KB. Assessment of the Gut Microbiota during Juice Fasting with and without Inulin Supplementation: A Feasibility Study in Healthy Volunteers. *Foods.* 2022;11(22):3673. Published 2022 Nov 16. doi:10.3390/foods11223673
 124. Mandal S, Simmons N, Awan S, Chamari K, Ahmed I. Intermittent fasting: eating by the clock for health and exercise performance. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2022;8(1):e001206. Published 2022 Jan 7. doi:10.1136/bmjsem-2021-001206

125. Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, Shahar S, Sharif R. Antioxidant Potential, DNA Damage, Inflammation, Glycemic Control and Lipid Metabolism Alteration: A Mediation Analysis of Islamic Sunnah Intermittent Fasting on Cognitive Function among Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(3):272-281. doi:10.1007/s12603-022-1757-0
126. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):930-938. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0936
127. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern?. *Am J Med*. 2020;133(8):901-907. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.030
128. Nowosad K, Sujka M. Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Curr Nutr Rep*. 2021;10(2):146-154. doi:10.1007/s13668-021-00353-5
129. Templeman I, Gonzalez JT, Thompson D, Betts JA. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(1):76-87. doi:10.1017/S0029665119000636
130. Elortegui Pascual P, Rolands MR, Eldridge AL, et al. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31 Suppl 1(Suppl 1):9-21. doi:10.1002/oby.23568
131. Ferrocino I, Pellegrini M, D'Eusebio C, et al. The Effects of Time-Restricted Eating on Metabolism and Gut Microbiota: A Real-Life Study. *Nutrients*. 2022;14(13):2569. Published 2022 Jun 21. doi:10.3390/nu14132569
132. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(8):1203-1212. doi:10.1016/j.jand.2015.02.018
133. Grajower MM, Horne BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2019;11(4):873. Published 2019 Apr 18. doi:10.3390/nu11040873
134. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-814. doi:10.1001/jama.2014.732

135. Julia C, Péneau S, Andreeva VA, et al. Weight-loss strategies used by the general population: how are they perceived?. *PLoS One*. 2014;9(5):e97834. Published 2014 May 22. doi:10.1371/journal.pone.0097834
136. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(5):579-584. doi:10.1093/ajcn/74.5.579
137. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019;11(10):2442. Published 2019 Oct 14. doi:10.3390/nu11102442
138. Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss?. *Obes Rev*. 2011;12(7):e593-e601. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00873.x
139. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight?. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):172-185. doi:10.1007/s13679-018-0308-9
140. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013496. Published 2021 Jan 29. doi:10.1002/14651858.CD013496.pub2
141. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673. Published 2019 Mar 20. doi:10.3390/nu11030673
142. Mager DE, Wan R, Brown M, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J*. 2006;20(6):631-637. doi:10.1096/fj.05-5263com
143. Wan R, Weigand LA, Bateman R, Griffioen K, Mendelowitz D, Mattson MP. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem*. 2014;129(4):573-580. doi:10.1111/jnc.12656
144. Kul S, Savaş E, Öztürk ZA, Karadağ G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *J Relig Health*. 2014;53(3):929-942. doi:10.1007/s10943-013-9687-0

145. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1138-1143. doi:10.3945/ajcn.2009.28380
146. Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021;7(1):3. Published 2021 Feb 3. doi:10.1186/s40842-020-00116-1
147. Cheng CW, Villani V, Buono R, et al. Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven β -Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell.* 2017;168(5):775-788.e12. doi:10.1016/j.cell.2017.01.040
148. Murta L, Seixas D, Harada L, Damiano RF, Zanetti M. Intermittent Fasting as a Potential Therapeutic Instrument for Major Depression Disorder: A Systematic Review of Clinical and Preclinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15551. Published 2023 Oct 25. doi:10.3390/ijms242115551
149. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health [published correction appears in *Nat Rev Neurosci.* 2020 Aug;21(8):445. doi: 10.1038/s41583-020-0342-y]. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(2):63-80. doi:10.1038/nrn.2017.156
150. Cleary C, Linde JA, Hiscock KM, et al. Antidepressive-like effects of rapamycin in animal models: Implications for mTOR inhibition as a new target for treatment of affective disorders. *Brain Res Bull.* 2008;76(5):469-473. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.03.005
151. Riat A, Suwandi A, Ghashang SK, et al. Ramadan Fasting in Germany (17-18 h/Day): Effect on Cortisol and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Association With Mood and Body Composition Parameters. *Front Nutr.* 2021;8:697920. Published 2021 Aug 12. doi:10.3389/fnut.2021.697920
152. Igwe O, Sone M, Matveychuk D, Baker GB, Dursun SM. A review of effects of calorie restriction and fasting with potential relevance to depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;111:110206. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110206
153. Su J, Wang Y, Zhang X, et al. Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(5):1332-1342. doi:10.1093/ajcn/nqaa388

154. Mousavi SN, Rayyani E, Heshmati J, Tavasolian R, Rahimlou M. Effects of Ramadan and Non-ramadan Intermittent Fasting on Gut Microbiome. *Front Nutr.* 2022;9:860575. Published 2022 Mar 22. doi:10.3389/fnut.2022.860575
155. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull.* 2022;182:44-56. doi:10.1016/j.brainresbull.2022.02.004
156. Hussin NM, Shahr S, Teng NI, Ngah WZ, Das SK. Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(8):674-680. doi:10.1007/s12603-013-0344-9
157. Koushali AN, Hajiamini Z, Ebadi A, Bayat N, Khamseh F. Effect of Ramadan fasting on emotional reactions in nurses. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18(3):232-236.
158. Kessler CS, Stange R, Schlenkermann M, et al. A nonrandomized controlled clinical pilot trial on 8 wk of intermittent fasting (24 h/wk) [published correction appears in *Nutrition*. 2020 Jun;74:110701. doi: 10.1016/j.nut.2019.110701]. *Nutrition.* 2018;46:143-152.e2. doi:10.1016/j.nut.2017.08.004
159. Al-Ozairi E, AlAwadhi MM, Al-Ozairi A, Taghadom E, Ismail K. A prospective study of the effect of fasting during the month of Ramadan on depression and diabetes distress in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;153:145-149. doi:10.1016/j.diabres.2019.05.006
160. Yousuf S, Syed A, Ahmedani MY. To explore the association of Ramadan fasting with symptoms of depression, anxiety, and stress in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108545. doi:10.1016/j.diabres.2020.108545
161. Jahrami H, BaHammam AS, Haji EA, et al. Ramadan Fasting Improves Body Composition without Exacerbating Depression in Males with Diagnosed Major Depressive Disorders. *Nutrients.* 2021;13(8):2718. Published 2021 Aug 7. doi:10.3390/nu13082718
162. Currenti W, Godos J, Castellano S, et al. Time-restricted feeding is associated with mental health in elderly Italian adults. *Chronobiol Int.* 2021;38(10):1507-1516. doi:10.1080/07420528.2021.1932998
163. Negm M, Bahaa A, Farrag A, et al. Effect of Ramadan intermittent fasting on inflammatory markers, disease severity, depression, and quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: A prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):203. Published 2022 Apr 24. doi:10.1186/s12876-022-02272-3

164. Sulaiman SK, Tsiga-Ahmed FI, Arora T, et al. Perceived changes in the mental well-being among Nigerians due to Ramadan Intermittent Fasting during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav.* 2023;13(5):e2990. doi:10.1002/brb3.2990
165. Lin S, Cienfuegos S, Ezpeleta M, et al. Effect of Time-Restricted Eating versus Daily Calorie Restriction on Mood and Quality of Life in Adults with Obesity. *Nutrients.* 2023;15(20):4313. Published 2023 Oct 10. doi:10.3390/nu15204313
166. Ashraf H, Faraz A, Raihan M, Kalra S. Fighting pandemics: Inspiration from Islam. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(Suppl 3)(5):S152-S156. doi:10.5455/JPMA.34
167. Lasikiewicz N, Myrissa K, Hoyland A, Lawton CL. Psychological benefits of weight loss following behavioural and/or dietary weight loss interventions. A systematic research review. *Appetite.* 2014;72:123-137. doi:10.1016/j.appet.2013.09.017
168. Patsalos O, Keeler J, Schmidt U, Penninx BWJH, Young AH, Himmerich H. Diet, Obesity, and Depression: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(3):176. Published 2021 Mar 3. doi:10.3390/jpm11030176
169. Bunney BG, Li JZ, Walsh DM, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2015;20(1):48-55. doi:10.1038/mp.2014.138
170. Shalihin N, Sholihin M. Ramadan: the month of fasting for muslim and social cohesion-mapping the unexplored effect. *Heliyon.* 2022;8(10):e10977. Published 2022 Oct 7. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10977
171. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes.* 2017;8(4):154-164. doi:10.4239/wjd.v8.i4.154